



ISSN 2226-1230

# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Т. V, № 2(16), 2015





## **Шановні колеги!**

*Сердечно вітаємо вас з професійним святом! Немає цільей гуманніших і шляхетніших, ніж дарувати людям здоров'я, полегшувати їх страждання, повертати радість щасливого повноцінного життя.*

*З першої хвилини появи на світ людина оточена увагою і турботою лікарів. За першим покликом Ви приходите на допомогу у найскладніших ситуаціях, здійснюючи часом неможливе. У своєму прагненні зцілити Ви не тільки виявляєте професійну майстерність, а й віддаєте пацієнтам душевне тепло. Низький уклін Вам за вашу відповідальність, терпіння і постійну готовність прийти на допомогу.*

*Турбота про здоров'я людини - одне з головних завдань соціальної політики держави. Відданість справі в системі охорони материнства і дитинства є запорукою кращого майбутнього. Сьогодні, як ніколи, нам потрібен високий професіоналізм, досвід у поєднанні з сучасними надбаннями світової медичної науки і практики.*

*Від усієї душі бажаємо всім медичним працівникам міцного здоров'я, щастя, благополуччя та успіхів у благородній справі. Миру та процвітання нашій державі!*

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

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





# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

Засновники: ВДНЗУ "Буковинський державний медичний університет", ВГО "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. Журнал включений у наукометричні бази Google Scholar, WorldCat.

## 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:

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

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

### Наукові консультанти:

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

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

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

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

### ПЕДІАТРІЯ:

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

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 №6 від 26.02.2015 року*

---

## ВИДАВЦІ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»  
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://neonatology.bsmu.edu.ua/>

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



# ЗМІСТ

## ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕДІАТРІЇ В УКРАЇНІ

*О.О. Рига*

КРОКИ ДЛЯ СПРИЯННЯ ВПРОВАДЖЕННЯ НЕОНАТАЛЬНОЇ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ.....5

*П.Б. Коваль, О.І. Прохно*

ЮРИДИЧНІ АСПЕКТИ СПІВПРАЦІ ЛІКАРЯ І ПАЦІЄНТА (ОГЛЯД ЗАКОНОДАВЧОЇ БАЗИ).....11

## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

### НЕОНАТОЛОГІЯ

*К.В. Розова, Л. І. Шевченко, О.І. Жданович*

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ ЛЕГЕНЬ ТА СЕРЦЯ У ЩУРЯТ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНУ УТРОБНУ ГІПОКСІЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ.....16

*Д.С. Токарев*

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПОРУШЕНЬ ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ БІЛКІВ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ВИСОКОГО РІВНЯ СТИГМ ДИЗЕМБРІОГЕНЕЗУ.....23

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

*А.Б. Гусейнова*

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРЕДОПЕРАЦІОННОЇ ПОДГОТОВКИ  
І АНЕСТЕЗИОЛОГІЧЕСКОГО ПОСОБІЯ У НОВОРОЖДЕНИХ С НЕКРОТИЧЕСКИМ  
ЭНТЕРОКОЛИТОМ.....28

*В.К. Літовка, С.В. Веселий, К.В. Латишов, Г.О. Сонов, О.В. Черкун, П.О. Лепіхов*

КІСТИ ПЕРВИННОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ.....33

*С.О. Сокольник*

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОГНОЗУВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧ  
У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ.....38

### ПЕДІАТРІЯ

*М.А. Знаменська, Г.О. Слабкий*

МОДЕЛЬ КОМУНІКАЦІЙ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ ЗІ ЗБЕРЕЖЕННЯ  
ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ.....42

*Камінська Т.М.*

РЕТРОСПЕКТИВНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ШКОЛЯРІВ.....44

*Ю.М. Нечитайло, Н.І. Ковтюк*

ГОЛОВНИЙ БІЛЬ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ШКОЛЯРІВ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ  
ПАТОЛОГІЄЮ В АНАМНЕЗІ .....51

### ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

*А.В. Бойчук, В.О. Худоб'як*

ВПЛИВ ВІРУСНИХ АСОЦІАЦІЙ НА РОЗВИТОК ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ....54

*Т.О. Ілащук, І.В. Окіпняк, Т.О. Безрук*

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ  
ТА АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ВАГІТНИХ РІЗНОГО ГЕСТАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ.....58

*М.Й. Малачинська*

СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИХ ПІДХОДІВ ДО ПУХИРНОГО  
ЗАНЕСКУ: КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ .....62

*В.В. Подольський, А.Л. Каграманян*

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ, СПРЯМОВАНІ НА КОРЕКЦІЮ МІКРОБІОЦЕНОЗУ  
УРОГЕНІТАЛЬНИХ ОРГАНІВ У ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ, МЕШКАНОК  
СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ.....66

*Вл.В. Подольський*

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, АКУШЕРСЬКІ І ПЕРИНАТАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ  
У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ, У ЯКИХ ПІД ЧАС ОСТАННІХ ПОЛОГІВ  
БУЛИ ВИЯВЛЕНІ ОНКОМАРКЕРИ В ПЛАЦЕНТІ.....72

### ФІЗІОЛОГІЯ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО. МОРФОЛОГІЯ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЯ

*В.П. Пішак*

ФОРМУВАННЯ МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НА РАННІХ  
ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ І ССАВЦІВ.....78

*О.В. Гарвасюк, І.С. Давиденко*

МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ПЕРЕДЧАСНОГО ДОЗРІВАННЯ ХОРІАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ У ГЕСТАЦІЙНОМУ АСПЕКТІ.....	81
--	----

### КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

*Н.М. Пясецкая*

НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ: ВЗГЛЯД НЕОНАТОЛОГА. ЧАСТЬ II (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ).....	86
---	----

### ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

*Д.С. Янковский, Ю.Г. Антипкин, Г.С. Дымент, Т.К. Знаменская, Е.Е. Шунько, Ю.В. Давыдова*

МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ: ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МИКРОБИОМА И ПРОФИЛАКТИКА ЕГО НАРУШЕНИЙ.....	93
---	----

### РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

*Т.К. Знаменська, Т.К. Мавропуло*

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДОТАЦІЇ ЗАЛІЗА НЕДОНОШЕНИМ ДІТЬМ.....	106
---	-----

*Т.К. Знаменська, Ю.Д. Годованець*

ДОСВІД КОРЕКЦІЇ МІКРОБІОТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ КИШЕЧНИКА У НОВОНАРОЖДЕНИХ ЗА УМОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ.....	113
---	-----

*Т. К. Знаменська, О. О. Лошак*

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ІЗОТОНІЧНОГО РОЗЧИНУ МОРСЬКОЇ СОЛІ З ПАНТЕНОЛОМ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ В ДІТЕЙ.....	119
---	-----

*Ю.С. Коржинський, Ю.К. Вайсберг, С.П. Лапоног*

ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ АМПЛІТУДНО-ІНТЕГРОВАНОЇ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ: ВЕРИФІКАЦІЯ СУДОМНОГО СИНДРОМУ.....	123
--	-----

*М. М. Чуйко*

ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ПОТРЕБИ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ. ЯКОМУ З ПРЕПАРАТІВ НАДАТИ ПЕРЕВАГУ?.....	129
--	-----

### ЗВІТ ПРО РОБОЧІ ПОЇЗДКИ ЧЛЕНІВ АСОЦІАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

ЗВІТ ПРО УЧАСТЬ УКРАЇНСЬКОЇ ДЕЛЕГАЦІЇ ЛІКАРІВ НЕОНАТОЛОГІВ У 6-МУ МІЖДИСЦИПЛІНАРНОМУ МЕДИЧНОМУ БАЛКАН ФОРУМІ З НЕОНАТОЛОГІЇ «ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я».....	135
--	-----

ЗВІТ ПРО РОБОЧУ ПОЇЗДКУ ДЕЛЕГАЦІЇ АСОЦІАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ ДО М. КИШИНЕВА, РЕСПУБЛІКИ МОЛДОВА З МЕТОЮ ОЗНАЙОМЛЕННЯ З ОРГАНІЗАЦІЄЮ РОБОТИ ТРЕНІНГОВИХ ЦЕНТРІВ ДЕРЖАВНОГО УНІВЕРСИТЕТУ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ ІМ. МИКОЛИ ТЕСТЕМІЦАНУ ТА МЕДИКО-САНІТАРНОГО ПУБЛІЧНОГО ЗАКЛАДУ «ІНСТИТУТ МАТЕРІ І ДИТИНИ».....	138
---	-----

### НАРИСИ З ІСТОРІЇ

*Цимбал В.І.*

ПАМ'ЯТАЄМО НАШИХ ВЧИТЕЛІВ!.....	142
---------------------------------	-----

### НЕКРОЛОГ

ПАМ'ЯТІ КУЩА МИКОЛИ ЛЕОНТІЙОВИЧА.....	146
---------------------------------------	-----

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ У ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА».....	148
--	-----

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

616.1/.9-053.3:364-781

*О.О. Рига*

*Харківський національний медичний університет  
(м. Харків, Україна)*

КРОКИ ДЛЯ СПРИЯННЯ  
ВПРОВАДЖЕННЯ НЕОНАТАЛЬНОЇ  
ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

**Ключові слова:** новонароджені, паліативна допомога.

**Резюме.** У статті представлено досвід іноземних колег та надано обґрунтування впровадження неонатальної паліативної допомоги. Обговорюються сучасні регулюючі міжнародні акти, визначено філософію дитячої паліативної допомоги. Окреслені категорії новонароджених, які підлягають залученню паліативних команд фахівців для забезпечення їм якості життя. У статті висвітлені питання особливостей роботи з батьками, кроки, сучасний погляд на розвиток неонатальної паліативної допомоги, існуючі бар'єри для впровадження цієї практики. Автор акцентує увагу на відсутності документів, які регламентують неонатальну паліативну допомогу в Україні.

Сучасні міжнародні закони містять важливі гарантії збереження прав дитини на охорону здоров'я та захист від нелюдських і принижуючих гідність умов. В рамках цих законів у 2014 році ВООЗ підтвердила необхідність доступу до паліативної допомоги дітей та прийняла резолюцію, що закликає держави-члени інтегрувати паліативний догляд у політику країн та їх системи охорони здоров'я [1]. Отже, невід'ємною складовою надання медичної допомоги новонародженим у багатьох країнах світу є надання паліативної допомоги, яка відповідає Конвенції про права дитини: «... право дитини на користування найбільш досконалими послугами системи охорони здоров'я та засобами лікування хвороб і відновлення здоров'я. Держави-учасниці намагаються забезпечити, щоб жодна дитина не була позбавлена свого права на доступ до подібних послуг системи охорони здоров'я» (стаття 24) [2].

Дитяча паліативна допомога виникла як потреба в спеціальних послугах для дітей та молоді, які мають невиліковні (обмежуючі життя) або життєзагрозливі (небезпечні) захворювання та являє собою інтегрований підхід із залученням фахівців, що працюють у сфері материнства і дитинства, членів родини, соціальних працівників та духовників.

За визначенням ВООЗ, паліативна допомога це – «підхід до догляду, при якому покращується якість життя пацієнтів та їх сімей, які мають небезпечні для життя захворювання, шляхом здійснення профілактичних заходів, оцінювання та лікування болю, запобігання фізичних, психологічних і духовних проблем» [3]. Паліативна допомога для новонароджених є цілісним підходом та спрямована як на дитину, так і на її родину для запобігання і полегшення страждання немовля, поліпшення умов його життя. Це передбачає командний підхід до полегшення фізичного, психологічного,

соціального, емоційного та духовного страждання вмираючої дитини та її сім'ї. Паліативна допомога не лише спрямована на запобігання та полегшення фізичного болю і страждання дитини, вона передбачає втручання підготовлених міждисциплінарних співробітників, які підтримують гідність дитини і з повагою відносяться до потреб сім'ї з урахуванням культурних особливостей [4].

Незважаючи на існуючі відмінності підходів до паліативної допомоги в різних країнах, фахівцями з паліативної допомоги визначено певні спільні цінності: повагу автономії та гідності пацієнта, необхідність індивідуального планування і прийняття рішень, холістичний підхід [5 - 7]. Автономія пацієнта, перш за все, передбачає визнання цінності кожної людини і повагу до неї як до унікальної особистості. Гідність передбачає ставлення персоналу до пацієнта з повагою, відкритістю, чуйністю, беручи до уваги його особистості, культурні та релігійні цінності, надії та сподівання. Тому одним з філософських аспектів паліативної допомоги створення умов для певних взаємин між пацієнтом і медичним персоналом. Головним завданням паліативної допомоги є досягнення, підтримка, збереження і підвищення, наскільки це можливо, якості життя пацієнта [5 - 7].

Міжнародна група провідних педіатричних та експертів паліативного догляду зустрілися, щоб створити Статут прав вмираючої дитини з метою чіткого формулювання основ догляду, який би врегулював спеціальні потреби вмираючих дітей і членів їх сімей [8].

Дитяча паліативна допомога стрімко почала розвиватися із сімдесятих років минулого століття. Серед Європейських країн активно неонатальна паліативна допомога як система представлена у Великобританії. Щороку понад 80 000 немовлят,



які потребують інтенсивного догляду в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) у Великобританії, підлягають визначенню у них станів, починаючи з внутрішньоутробного розвитку або в ранній неонатальний період, з передбаченням передчасної смерті дитини. Зокрема, британські рекомендації «A Neonatal Pathway for Babies with Palliative Care Needs» (2009) виділяють шість стандартів, які нами будуть розглянуті нижче [9].

Загальні принципи паліативної допомоги новонародженим, перш за все, передбачають:

- комунікацію (відкрите та чесне обговорення стану немовля з батьками, які повинні розглядатися як рівні партнери паліативної команди фахівців);
- духовну підтримку (кожна дитина і сім'я повинні отримати емоційну, психологічну та духовну підтримку для задоволення своїх індивідуальних потреб, що має починатися ще при постановці діагнозу дитині і продовжуватися протягом усього життя, під час смерті дитини та після смерті);
- численні втрати (враховувати, що деякі сім'ї можуть також стикатися та/або вже стикалися з втратами дітей);
- індивідуальний (унікальний) шлях смерті кожної дитини (уклад сімейного життя залежить від смерті дитини, і горе – індивідуальне, тому родині повинна бути доступна професійна підтримка не лише упродовж даного періоду, а й після смерті дитини);
- численні госпіталізації (діти з невиліковними або небезпечними для життя захворюваннями часто підлягають багаторазовим госпіталізаціям у лікарні, тому фахівці повинні підготувати сім'ю для цього, окреслити потенціал для їхньої дитини; у кожній лікарні, де перебуває дитина, паліативна допомога родині має продовжуватися);
- психологічну підтримку (постійно від діагностики стану, до, під час та після смерті дитини в усіх місцях (лікувальних закладах або вдома), де перебуває родина, повинна бути забезпечена робота команди паліативної допомоги).

Не менш важливим для надання паліативної допомоги новонародженим є склад ключових спеціалістів паліативної команди (кожна сім'я не лише має право на надання паліативної допомоги командою спеціалістів, а й мати доступ до ключового працівника, який координує її, визнає потреби сім'ї, її побажання, і хто гарантуватиме, що паліативний догляд виконується ефективно). При цьому має виконуватися важливий принцип – надання паліативної допомоги цілодобово та постійно (кожна дитина повинна мати доступ впродовж 24 годин до мультидисциплінарних дитячих паліативних команд та право на отримання гнучкої допомоги на дому, бути під опікою педіатра і/або неонатолога залежно від локальних протоколів та організації допомоги із залученням необхідних консультантів) [9].

Більшість країн Європи з метою планування неонатальної паліативної допомоги використовують Catlin та Carter's protocol (2002) [10]. Розглянемо деякі положення, які можуть бути вико-

ристані при впровадженні системи паліативної допомоги в Україні.

1. Планування середовища, яке сприяє розвитку паліативної допомоги. Перш за все, це учасники, які мають бути підготовленими для реалізації проекту, тобто спроможні не лише управляти симптомами хвороби дитини, а й розуміти життєву кризу батьків дитини. Потенційно це медичні сестри, лікарі, які надають допомогу, психологи, соціальні працівники, менеджери охорони здоров'я, члени етичного комітету лікарень, працівники хоспісів.

2. Планування передбачає прогнозування перебігу хвороби, місце, де має померти дитина, проведення симптоматичного лікування, оцінювання болю, лікування симптомів, догляд за шкірою, порожниною рота, стану респірації, зменшення впливу світла і шуму, використання засобів позиціонування з обов'язковим залученням батьків.

3. Не менш важливим є використання оцінювання болю у неонатальний період життя згідно сучасних критеріїв [11 - 13].

4. Батькам має бути надана інформація про те, як отримати доступ до допомоги вдома і встановити зв'язки з місцевими службами.

Як свідчить досвід іноземних спеціалістів, під час горювання та стресу батьків може виникнути конфлікт між ними та постачальниками паліативної допомоги. Це стосується випадків, коли батьки не вірять, що паліативна допомога є найбільш підходящим рівнем надання допомоги новонародженому, або якщо батьки згодні на паліативну допомогу дитині та уявляють її не адекватною (наприклад, вважають за необхідне бачити її більш інтенсивною, ніж того потребує ситуація) [14]. Конфлікт може також виникнути між різними членами професійного персоналу (акушером-гінекологом та неонатологом; хірургом та неонатологом, лікарями і медсестерами) або між двома батьками. Саме планування паліативної допомоги новонародженому сприяє врегулюванню подібних конфліктів.

Якщо немовля має стан, який призведе до летального наслідку, планування кінця життя має передбачити місце, де буде вмирати дитина. Це може бути вдома, але якщо дитина потребує певних технологій, у відділеннях, які надають подібну медичну допомогу новонародженим. Повинно бути передбачено приміщення, яке має м'яке освітлення, та є досить просторим, щоби вмістити велику сім'ю. Враховуються можливості щодо проведення ритуалів духовенства. Для батьків має бути підготовлено інформаційний пакет, який включає варіанти похорону та похоронні ритуали, що ймовірно можна очікувати від себе та від інших, де і як можна знайти психологічну допомогу. Корисною може бути інформація з етичного та юридичного консультування.

Неонатальна паліативна допомога може починатися ще з перинатального періоду. Лікарі акушерки-гінекологи під час допологового спостереження вагітної повинні надавати майбутнім батькам інформацію про те, що новонароджені з гестаці-

ним віком від 22 до 24 тижнів і масою тіла при народженні менше 500 г не можуть реагувати на реанімацію та інтенсивну терапію. Очікування народження дітей з тяжкою вродженою патологією, генетичними хворобами, глибоко недоношених повинно містити інформацію щодо довгострокових та короткострокових наслідків, власний потенціал дитини. При складанні локальних протоколів з первинної реанімації новонароджених слід враховувати стани, які не підлягають реанімації (Do Not Resuscitate Protocol). Все це, насамперед, передбачає обов'язкове впровадження в неонатальний догляд протоколів з паліативної допомоги. Крім того, у лікарнях III рівня діти мають право на доступ до консультацій вузьких спеціалістів, які також обізнані з напрямків паліативної допомоги. Одним із важливих кроків є сприяння контактам сімей з іншими батьками, заохочення сімей щодо планування паліативної допомоги для потенційно нежиттєздатних дітей [15, 16]. Тобто, персоналом плануються необхідні дії для організації підтримки (сім'я, духовна, психологічна, емоційна) вагітної жінки, прийняття рішення щодо необхідності реанімації дитини під час пологів, а також об'єму та плану допомоги після народження.

У випадках діагностування стану немовля, що призводить до неминучої смерті, на теперішній час розглядаються питання доцільності переведення вагітної жінки до лікувального закладу II рівня. Більшість експертів вважають, що кращим для цього є лікарні, наближені до мешкання жінки, а місцеві громади повинні мати власні служби та передбачені заходи щодо організації паліативної підтримки родинам, які відповідають сучасним уявленням про паліативну допомогу. У випадках необхідності транспортування вагітної або матері та новонародженої дитини можуть бути розроблені керівні документи між центрами III рівня та ЛПЗ. Якщо новонароджений перебуває у місцевій лікарні, має розглядатися наявність фахівців (неонатолог, генетик, невролог і т.п.), які консиліарно мають переконатися, що діагноз виставлений правильно. В організації цього процесу може допомогти використання можливостей телемедицини, у тому числі, між громадськими центрами та регіональними фаховими центрами для створення умов консультацій вузьких спеціалістів. Отже, заклади I та II рівня також повинні мати на місці протокол паліативної допомоги і навчений персонал.

Крім того, якщо новонароджений був переведений до центру III рівня, де визначено, що він не потребує радикального лікування, він / вона повинен бути доставлений назад до місцевої лікарні або будинку з хоспісної допомоги, щоб бути разом з сім'єю. Оскільки переводи у будь-якому напрямку найчастіше вкрай засмучують батьків, важливою є підтримка з боку соціальних служб та духовенства. Для належного надання паліативної допомоги у домашніх умовах, фахівці в галузі охорони здоров'я повинні приєднатися до руху, щоб мати транспортні витрати в обох необхідних напрямках.

Застосування паліативної допомоги потребує у кожному випадку індивідуального підходу, а контингент може бути визначеним окремими медичними установами. Ми наводимо ці категорії новонароджених та закликаємо неонатологічну спільноту для дискусії щодо подальшого визначення проблеми:

I. Новонароджені на межі життєздатності: до 24 тижнів гестаційного віку або вагою менше 500 г. Новонароджені з масою тіла <750 г або які народилися трохи старше (< 27 тижнів гестації) можуть розвивати довгострокові серйозні ускладнення, які стають для життя обмежувачими.

II. Новонароджені зі складними або множинними вродженими аномаліями, несумісними з тривалим життям, та випадки, коли проведення інтенсивної терапії не впливає на довгостроковий результат, наприклад:

- генетичні проблеми: трисомія 13, 15 або 18, триплоїдія, смертельні форми недосконалого остеогенезу, порушення обміну речовин, які призводять до летального наслідку навіть за умов терапії;

- проблеми з нирками: синдром Поттера (ниркова агенезія і важка гіпоплазія легень), полікістоз нирок або ниркова недостатність, які вимагають проведення діалізу;

- порушення центральної нервової системи: аненцефалії / акранія, голопрозэнцефалія, деякі складні або важкі випадки менінгомєлоцеле або великий енцефалоцеле, гідраненцефалія; вроджена важка гідроцефалія з відсутністю або мінімальним зростанням головного мозку; нейродегенеративні захворювання, що вимагають вентиляції (наприклад, спинальної м'язової атрофії);

- проблеми серцево-судинної системи: акардія, неоперабельні серцеві аномалії, деякі випадки синдрому гіпоплазії лівих відділів серця;

- структурні аномалії: випадки гігантської пупкової киля, важкої вродженої діафрагмальної киля з гіпоплазією легень; неоперабельні сіамські близнюки.

III. Новонароджені, які не реагують на реанімацію та інтенсивну терапію, незважаючи на всі необхідні зусилля:

- нечутливість до агресивної реанімації, незалежно від гестаційного віку,

- важкі випадки перинатальної травми головного мозку, такі як крововилив або лейкомаляція,

- важка асфіксія (рН <7,0, за шкалою Апгар <3 на 15 хвилин),

- важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія,

- поліорганна недостатність,

- некротизуючий ентреколіт, або заворот кишок з некрозом, або дуже коротка кишка, які унеможливають харчування, подальший зріст та розвиток дитини,

- новонароджені, які не в змозі бути відлучені від ЕКМО [10].

У 1997 році Асоціацією дитячої паліативної допомоги Великобританії було визначено майже 400 станів, що обмежують життя в дітей. У подальшо-

му ці стани отримали свої коди та були внесені до Міжнародної статистичної класифікації хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ-10) [17 -19].

Португальські неонатологи з метою оптимізації паліативної допомоги новонародженим використовували результати багаточетрового дослідження Delphi, що дозволило вдосконалити програми та керівництва паліативною допомогою на рівні країни. Була створена робоча група експертів з 57 лікарів-неонатологів, які в аналітичній роботі використовували мережу Інтернет та спеціально створений веб-сайт для отримання даних і зворотного зв'язку. Результатами стали домовленості розробки паліативної допомоги у 7 областях:

- 1) планування (медична освіта, ресурси і місцевий рівень),
- 2) пренатальна паліативна допомога,
- 3) критерії новонароджених, які підлягають паліативній допомозі,
- 4) потреби та підтримка батьків у щоденному догляді за новонародженим,
- 5) потреби лікарів,
- 6) симптом болю та управління болем,
- 7) протокол «кінця життя» (утримання/зняття вентиляції, забезпечення рідиною/харчування).

Як зазначають португальські колеги, даний крок дозволив поліпшити умови для життя і смерті немовлят та їхніх батьків, незважаючи на відсутність освітніх програм з паліативної допомоги, а неонатологи отримали нагоду для збереження етичних і моральних норм та створення умов для особливих потреб новонароджених та їх сімей [20].

У нашому суспільстві прийняття рішення щодо припинення респіраторної підтримки немовля є складним, а іноді неможливим. Медичною спільнотою розглядаються питання щодо припинення респіраторної підтримки в ракурсі комфорту для дитини та за приватним рішенням родини. Медичні працівники повинні запевнити батьків, що будь-яка спроба запобігти стражданню будуть прийняті і що до їх дитини буде ставитися з гідністю та буде здійснено всі заходи комфорту. Батькам має бути наданий час, щоб обдємати та відповісти на критичну ситуацію з обов'язковим заповненням необхідної документації, де зафіксоване їх рішення. Батьки повинні мати можливість провести релігійну церемонію. Після того, як рішення прийняте, батьки повинні розуміти те, що не буде здійснюватися ніяких кроків щодо реанімації. Все це має бути обговорене з відповідним прийняттям рішення не лише батьками, а й членами команди спеціалістів, яка залучена до надання паліативної допомоги дитині. У деяких моментах мають бути залученими фахівці Етичного Комітету. Батькам слід пояснити, що не кожен новонароджений помирає відразу після відключення вентилятору. І, якщо дитина виживає після екстубації, батьки мають право вибрати подальший догляд вдома або в хоспісі. Батьки повинні вирішити, хто буде присутній під час екстубації. Персонал, у

тому числі, соціальний працівник, неонатолог, духовний наставник і медичні сестри, повинні бути поруч і доступні для запиту батьків. Командою паліативної допомоги заздалегідь вирішується, хто бути проводити екстубацію. Як правило, виключення вентилятору є обов'язком лікаря. До видалення ендотрахеальної трубки і відключення вентилятору аварійні сигнали вентилятору повинні бути відключені. Дитина має спостерігатися і лікуватися від будь-яких ознак задишки, збудження тощо. Слід зазначити, що підтримка родини має продовжуватися й після смерті немовля. До заходів такої підтримки включаються дзвінки від батьків, які зазнали горе, та можливі їх візити. Родину, яка зазнала горя, слід забезпечити контактами з соціальними працівниками, необхідним інформаційним пакетом. Бажаним є візит соціального працівника упродовж декілька днів після смерті дитини. У деяких країнах використовують план – дзвінки родині щотижня, потім щомісяця, потім з 6-місячним інтервалом, але все за бажанням батьків. Деякі батьки воліють говорити з консультантами, не пов'язаними з лікарнею, де трапилося горе.

Як зазначають дослідники в області неонатальної паліативної допомоги, впровадження паліативної допомоги новонародженим серед медичних працівників є досить важким процесом, і більшість авторів налякають на певні бар'єри для цієї практики. Тобто існують перешкоди, які заважають засвоєнню паліативної моделі надання допомоги в перинатальному догляді. Важливим є те, що на сьогодні тривають дослідження, метою яких є набуття розуміння бар'єрів і факторів, що сприяють практиці паліативної допомоги новонароджених. Перш за все, це стосується підготовки медичного персоналу. Так, в австралійському дослідженні, яке має назву Neonatal Palliative Care Attitude Scale (NiPCAS), наведено дані щодо пілотного тестування середнього медичного персоналу та населення, яке виявило значні бар'єри на шляху практики вдосконалення паліативної допомоги новонародженим. Основними бар'єрами були: неадекватне укомплектування штату паліативної допомоги; брак фізичного середовища, що не сприяє практиці паліативної допомоги, батьківські вимоги. В Австралії тільки 56,7% медичних сестер відповідали вимогам паліативної допомозі. Незважаючи на трудоемкість роботи під час вмирання немовлят 70,4% медичних сестер все ж таки вказали, що у них є достатньо часу, щоб провести його з сім'ями. А а 62,2% медичних сестер виходили за рамки власного комфорту при наданні допомоги дітям, які помирають [21].

Отже на теперішній час неонатальна паліативна допомога має містити в себе вирішення наступних завдань:

- підготовка медичного персоналу та формування команд для паліативного догляду,
- залучення батьків до прийняття рішень,
- створення ідеального фізичного середовища для дітей, які помирають,



- доступність до всіх необхідних консультацій,
- формування політики та керівних принципів надання паліативної допомоги,
- освіта персоналу з питань спілкування з батьками
- інше.

Оскільки принцип паліативної допомоги дорослим та дітям в країні набуває поширення в останні роки, на нашу думку доцільно враховувати також особливості неонатального періоду жит-

тя для формування заходів, спрямованих на безперервну паліативну допомогу цьому контингенту пацієнтів та включення їх в національну концепцію розвитку паліативної допомоги. Тим більш це є слід актуальним, оскільки Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 41 від 21.01.2013 р. «Про організацію паліативної допомоги в Україні» не містить жодного посилання на існування дитячої 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. Конвенція про права дитини [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995\\_021](http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995_021)
3. WHO Definition of Palliative Care [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
4. Pediatric Palliative Care: Global Perspectives [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://midnurse.umsha.ac.ir/uploads/Pediatric\\_Palliative\\_Care\\_Global\\_Perspectives.pdf](http://midnurse.umsha.ac.ir/uploads/Pediatric_Palliative_Care_Global_Perspectives.pdf)
5. A matter of definition – key elements in a discourse analysis of definition of palliative care / T. Pastrana, S. Jiinger, C. Ostgathe [et al.] / *Palliate. Med.* – 2008. - № 22. - P.222 - 232.
6. Pediatric Palliative Care and Inpatient Hospital Costs: A Longitudinal Cohort Study / Andrew G. Smith, Seth Andrews, Susan L. Bratton [et al.] / *Pediatrics.* - 2015. - №135:4. – P. 694-700. DOI 10.1542/peds.2014-3161
7. Pediatric Palliative Care Programs in Children's Hospitals: A Cross-Sectional National Survey / C. Feudtner, J. Womer, R. Augustin [et al.] / *Pediatrics.* - 2013. - Vol.132, №6. – P. 1063-1070. DOI: 10.1542/peds.2013-1286
8. Benini F. A charter for the rights of the dying child / F. Benini, R. Vecchi, M. Orzalesi // *The Lancet.* - 2014. - Vol.383, №9928. – P. 1547 - 1548. DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60746-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60746-7)
9. A Neonatal Pathway for Babies with Palliative Care Needs [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://www.togetherforshortlives.org.uk/assets/0000/7095/Neonatal\\_Pathway\\_for\\_Babies\\_5.pdf](http://www.togetherforshortlives.org.uk/assets/0000/7095/Neonatal_Pathway_for_Babies_5.pdf)
10. Catlin A. Creation of a Neonatal End-of-Life Palliative Care Protocol / Anita Catlin, Brian Carter // *J. of Perinatology.* -2002. - Vol.22, №3.– P.184-195.
11. Carter B. Comfort Palliative Care Guidelines for Neonatal Practice:Development and Implementation in an Academic Medical Center / Brian S. Carter, Jatinder Bhatia // *Journal of Perinatology.* – 2001. - №21. – P.279 – 283.
12. Epidemiology and Treatment of Painful Procedures in Neonates in Intensive Care Units / F. Ricardo Carbajal, André Rousset, Claude Danan [et al.] / *JAMA.* – 2008. - Vol. 300, №1. – P. 60-70. DOI:10.1001/jama.300.1.60.
13. Summary Proceedings From the Neonatal Pain-Control / Kanwaljeet J.S. Anand, DPhil, Jacob V. Aranda, Charles B. Berde [et al.] / *Pediatrics.* -2006. - Vol. 117, №1. – P. S9 -S22. DOI: 10.1542/peds.2005-0620C
14. Hirsh D.C. Primary Pediatric Palliative Care: Psychological and Social Support for Children and Families / Cassandra D. Hirsh, Sarah Friebert // *Pediatr. Rev.* – 2014. - Vol. 35, №9. – P. 390 - 395. DOI: 10.1542/pir.35-9-390
15. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care. Palliative care for children // *Pediatrics.* – 2000. – Vol.106 (2 pt 1). – P.351–357.
16. Liberman D. Pediatric Advance Directives: Parents' Knowledge, Experience, and Preferences / Danica B. Liberman, Phung K. Pham, Alan L. Nager // *Pediatrics.* – 2014. - Vol. 134, №92. –P.e436-e443. DOI: 10.1542/peds.2013-3124
17. ACT/RCPCH. A guide to the development of children's palliative care services.– [1 ed.]. – Bristol and London: ACT/RCPCH, 1997.
18. Paediatric palliative care: development and pilot study of a 'Directory' of life-limiting conditions. *BMC Palliative Care* 2013[Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1472-684X/12/43>
19. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ-10) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://mkb-10.com/>
20. Mendes J. Neonatal Palliative Care and End of Life Care - Consensus Using Delphi Method in Portugal / J. Mendes, Justo da Silva L. // 2nd Congress on Paediatric Palliative Care, 19 – 21 Nov. 2014: Abstract book.– Rome, 2014. – P.81.
21. Kain V. Neonatal Palliative Care Attitude Scale: Development of an Instrument to Measure the Barriers to and Facilitators of Palliative Care in Neonatal Nursing / Victoria Kain, Glenn Gardner, Patsy Yates // *Pediatrics.* - 2009. - Vol. 123, №2.- P.e207 -e213. DOI: 10.1542/peds.2008-2774.
22. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 41 від 21.01.2013 «Про організацію паліативної допомоги в Україні» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0229-13>

**ШАГИ ДЛЯ СОДЕЙСТВИЯ ВНЕДРЕНИЯ  
НЕОНАТАЛЬНОЙ ПАЛЛИАТИВНОЙ  
ПОМОЩИ В УКРАИНЕ**

*A.A. Riga*

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

**Резюме.** В статье представлен опыт иностранных коллег и предоставлено обоснование внедрения неонатальной паллиативной помощи. Обсуждаются современные регулирующие международные акты, представлена философия детской паллиативной помощи. Указанные категории новорожденных, подлежащих привлечению паллиативных команд специалистов для обеспечения им качества жизни. В статье освещены вопросы особенностей работы с родителями, шаги, современный взгляд на развитие неонатальной паллиативной помощи, существующие барьеры для внедрения этой практики. Автор акцентирует внимание на отсутствии документов, регламентирующих неонатальную паллиативную помощь в Украине.

**Ключевые слова:** новорожденные, паллиативная помощь.

**STEPS FOR PROMOTION OF NEONATAL  
PALLIATIVE CARE  
IN UKRAINE**

*O. Riga*

**Kharkiv national  
medical university  
(Kharkiv, Ukraine)**

**Summary.** The article presents a survey study and experience of foreign colleagues regarding neonatal palliative care. Submitted modern governing international acts, definition and philosophy of children's palliative care have shown. The categories of infants to be included palliative teams of experts to ensure their quality of life are marked. The article highlights the issue features work with parents, step, modern view of neonatal palliative care and barriers to the practice. The author emphasized the lack of documents regulating neonatal palliative care in the country.

**Keywords:** neonates, palliative care.

УДК: 614.23:616-052:340

ЮРИДИЧНІ АСПЕКТИ СПІВПРАЦІ  
ЛІКАРЯ І ПАЦІЄНТА  
(ОГЛЯД ЗАКОНОДАВЧОЇ БАЗИ)

**П. Б. Коваль, О.І. Прохно**

Клінічна лікарня «Феофанія»,  
Національний Медичний  
Університет імені О.О.Богомольця  
(м. Київ, Україна)

**Ключові слова:** законодавча база, юридичний аспект, права, обов'язки, лікар, пацієнт.

**Резюме.** У даній статті представлено огляд законодавчої бази з приводу юридичної точки зору співпраці лікаря і пацієнта. Незважаючи на значну кількість нормативно-правових актів у сфері охорони здоров'я, медичному працівнику не завжди вдається розібратися з усіма вимогами чинного законодавства задля належного дотримання прав пацієнтів і захисту своїх прав як лікаря для врегулювання належним чином питання взаємовідносин з пацієнтом. На жаль, на сьогодні в українському законодавстві відсутній єдиний нормативний акт, який містив би чіткий перелік прав і обов'язків безпосередніх учасників лікувального процесу. Згідно з Конституцією України, стаття 49: Кожен має право на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування. Але, основу взаємовідносин в системі «лікар – пацієнт» все ж таки повинні складати такі людські якості, як повага один до одного, а також емпатія - здатність до співчуття - та індивідуальний підхід до пацієнта з боку лікаря; довіра до лікаря і співробітництво з ним з боку пацієнта. Адже якість співробітництва, тобто взаємного усвідомленого прийняття активної участі у лікувальному процесі, залежить від обох сторін.

Незважаючи на значну кількість нормативно-правових актів у сфері охорони здоров'я, медичному працівнику не завжди вдається розібратися з усіма вимогами чинного законодавства задля належного дотримання прав пацієнтів і захисту своїх прав як лікаря для врегулювання належним чином питання взаємовідносин з пацієнтом.

Тема прав пацієнтів завжди жваво обговорюється у засобах масової інформації. Натомість, про права лікаря говорять не так часто. На жаль, на сьогодні в українському законодавстві відсутній системний підхід до прав і обов'язків як пацієнтів, так і лікарів. Немає єдиного нормативного акта, який містив би чіткий перелік прав і обов'язків безпосередніх учасників лікувального процесу. Саме тому нашою метою стало вивчення прав і обов'язків обох сторін, які, на нашу думку, повинні доповнювати одна одну і стати основою взаємовідносин в системі «лікар – пацієнт». Базу таких взаємовідносин повинні складати такі людські якості, як повага один до одного, а також емпатія - здатність до співчуття - та індивідуальний підхід до пацієнта з боку лікаря; довіра до лікаря і співробітництво з ним з боку пацієнта. Адже якість співробітництва, тобто взаємного усвідомленого прийняття активної участі у лікувальному процесі, залежить від обох сторін.

#### Права пацієнта:

1. Пацієнт має право на вільний вибір закладу охорони здоров'я (Закон України №2801-ХІІ

від 19.11.1992 р., стаття 6. Право на охорону здоров'я), а також: кожний пацієнт, який досяг 14-ти років, має право на вільний вибір лікаря (частина перша статті 38 в редакції закону № 997-V від 27.04.2007; вибір лікаря і лікувального закладу (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 6. Право на охорону здоров'я). Пацієнт має право відмовитися від лікування (Стаття 43 доповнена частиною згідно із Законом №997-V від 27.04.2007). Пацієнт також вправі вимагати заміни лікаря.

Пацієнт має право знати ступінь акредитації медичного закладу, стаж роботи лікаря, його ступінь та наукове звання, має право на ознайомлення з родом наукової діяльності.

При виборі лікаря пацієнт має право керуватися іншими факторами, такими як відгуки інших пацієнтів, особисті враження від спілкування з лікарем.

Пацієнт, який не бажає продовжувати лікування у конкретного лікаря, повинен звернутися з відповідною письмовою заявою на ім'я головного лікаря закладу охорони здоров'я. Заява обов'язково має містити: прізвище, ім'я, по батькові; місце проживання; суть прохання з обґрунтуванням необхідності заміни лікаря та має бути підписана пацієнтом із зазначенням дати.

Керівник лікувального закладу зобов'язаний відреагувати на таке звернення у терміни, передбачені чинним законодавством, а саме статтею 20 Закону України «Про звернення громадян» від 2



жовтня 1996 р., № 393/96-ВР. Звернення, які не потребують додаткового вивчення, розглядаються невідкладно. Заміну лікуючого лікаря, залежно від обставин, бажано здійснити у термін, що не перевищує 15 днів.

2. Пацієнт має право на полегшення болю, пов'язаного із захворюванням і (або) втручанням, доступними способами та засобами (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 6. Право на охорону здоров'я).

Це право пацієнт може використати в будь-якому компетентному медичному закладі за зверненням, а якщо це стосується межі «життя – смерть» - незалежно від того, чи є даний заклад комерційним.

3. Поважне й гуманне ставлення з боку медичного персоналу, обстеження та лікування в умовах, що відповідають гігієнічним нормам (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 6. Право на охорону здоров'я).

Медична етика є важливою складовою в діяльності медичних працівників. Лікар повинен розуміти моральність, чітко відрізнити категорії добра й байдужості у стосунках з пацієнтом і його родиною. Співчуття визначено як розуміння і відношення до страждань іншої особи, необхідне для практики в медицині. Для того, щоб мати справу з проблемами хворого, лікар повинен ідентифікувати симптоми, які турбують хворого та причини, що полягають в їх основі, а також повинен прагнути допомогти хворому досягти полегшення. Хворі краще піддаються лікуванню, якщо вони помічають, що лікар цінує їхнє ставлення і лікує їх, а не тільки їхнє захворювання.

Відповідно Закону України «Про забезпечення санітарного та епідеміологічного благополуччя населення» у будь-якому лікувальному закладі повинні бути створені належні санітарно - гігієнічні умови праці.

4. На застосування методів діагностики, профілактики та лікування пацієнт повинен дати згоду (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 34. Згода на медичне втручання). Пацієнтам віком до 14 років (малолітні пацієнти), а також пацієнтам, визнаним недієздатними, медичне втручання здійснюється за згодою їх законних представників, в установленому законом порядку (Частина перша статті 43 в редакції Закону № 1489 –ІІІ від 22.02.2000, зі змінами, внесеними згідно із Законом № 1033-V від 17.05.2007, № 997-V від 27.04.2007). У невідкладних випадках, коли реальна загроза життю хворого є наявною, згода хворого або його законних представників на медичне втручання не потрібна (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992р.стаття 43. Згода на медичне втручання).

Необхідною передумовою будь-якого лікування є отримання відповідної поінформованої згоди пацієнта. Перед початком лікування лікар повинен надати пацієнту у доступній формі інформацію про стан здоров'я пацієнта, мету проведення запропонованих досліджень або лікувальних за-

ходів, наявність ризику для життя і здоров'я. Після з'ясування та узгодження всіх питань щодо плану лікування, підписується угода (контракт) про надання медичної допомоги, згідно з якою одна сторона – лікар - бере на себе доручення іншої сторони – пацієнта або його представника про надання медичної допомоги на умовах, передбачених угодою, а інша сторона – пацієнт або його представник зобов'язується дотримуватися і виконувати норми та правила, відповідні розпорядження й рекомендації лікаря чи лікувально-профілактичного закладу.

Винятком є невідкладні стани, коли існує реальна загроза життю пацієнта. У такому разі отримання згоди пацієнта на медичне втручання не потрібне.

5. Одержання інформації про свої права й обов'язки та стан свого здоров'я, а також на вибір осіб, яким в інтересах пацієнта може бути передана інформація про стан здоров'я (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 6. Право на охорону здоров'я).

Пацієнт має право ознайомитись із внутрішнім статутом медичного закладу. Пацієнт має право безпосередньо (власноруч та на власні очі) ознайомитись із медичною документацією, яка стосується його здоров'я (медичною картою), проте вносити документацію за територію лікувального закладу пацієнтам забороняється. Копію медичних документів пацієнт може зробити лише за дозволом його лікуючого лікаря, на власний розсуд останнього. Якщо інформація, що знаходиться в медичній документації, необхідна пацієнту для будь-яких своїх цілей, він має право вимагати консультаційний висновок або виписку з даного лікувального закладу.

Мають право на отримання інформації про стан здоров'я дитини або підопічного батьки (усиновлювачі), опікун, піклувальник за наявності відповідних документів.

У разі смерті пацієнта члени його сім'ї або інші уповноважені ними фізичні особи мають право бути присутніми при дослідженні причин його смерті та ознайомитися з висновками щодо причин смерті, а також право на оскарження цих висновків у судовому порядку.

6. Пацієнт має право на проведення на його прохання консилиуму й консультацій фахівців (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 6. Право на охорону здоров'я).

Реалізація цього права припускає істотне розширення можливостей і забезпечення належного рівня якості лікувально-діагностичного процесу.

7. Пацієнт або його опікун має право на отримання достовірної і повної інформації про стан здоров'я, у тому числі, на ознайомлення з відповідними медичними документами, що стосуються його здоров'я (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 39. Обов'язок надання медичної інформації. Стаття 6. Право на охорону здоров'я).

Пацієнт має право безпосередньо та безпешко ознайомитися з інформацією про стан свого здоров'я, але ця інформація не повинна бути надана проти його волі. У разі несприятливого прогнозу розвитку захворювання інформація може бути надана родичам пацієнтів, з врахуванням етичних норм, якщо сам пацієнт не заборонив надавати цю інформацію.

8. Збереження в таємниці інформації про факт звернення за медичною допомогою, про стан здоров'я, діагноз та інших відомостей, отриманих при його обстеженні та лікуванні (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 40. Лікарська таємниця).

Медичні працівники та інші особи, яким у зв'язку з виконанням професійних або службових обов'язків стало відомо про хворобу, медичне обстеження, огляд та їх результати, інтимну і сімейну сторону життя громадянина, не мають права розголошувати ці відомості, крім передбачених законодавчими актами випадків:

- запит судово-слідчих органів у зв'язку із проведенням розслідування або судовим розглядом;
- у випадку надання допомоги неповнолітнім для інформування батьків або законних представників;
- при загрозі поширень інфекційних захворювань, масових отруєнь і уражень;
- з метою обстеження, лікування, а також з метою запобігання шкоди здоров'ю пацієнта, не здатного через свій стан виразити свою волю (пацієнти із психічними розладами).

Передача відомостей, що становлять лікарську таємницю, іншим громадянам, у тому числі посадовим особам, в інтересах обстеження і лікування пацієнта, для проведення наукових досліджень, публікації в науковій літературі, використання цих відомостей у навчальному процесі, або в інших цілях допускається тільки за згодою пацієнта.

9. Оскарження неправомірних рішень і дій медичних працівників і лікувально-профілактичних закладів (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 6. Право на охорону здоров'я). Відшкодування збитків у випадку заподіяння шкоди його здоров'ю при наданні медичної допомоги (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 6. Право на охорону здоров'я).

Щоб скористатися таким правом і отримати відшкодування, пацієнтові необхідно довести причинно-наслідковий зв'язок між діями медичного працівника (у зазначеному випадку вони мають бути неправомірними) та настанням негативних наслідків у пацієнта, заподіянням шкоди його здоров'ю.

Для підтвердження своїх сумнівів щодо некомпетентності лікаря, а також для доведення факту завдання матеріальної шкоди пацієнт повинен мати ряд документів, що підтверджують витрати, пов'язані зі сплатою за лікування, призначене для ліквідування наслідків шкоди, що була завдана здоров'ю пацієнта недбалими діями медичних

працівників, з необхідністю додаткового обстеження, діагностування або санаторно-курортного лікування, яке було призначено, а також рішення консилиуму лікарів з приводу його захворювання для доказу неправомірного лікування.

Для доведення факту завдання моральної шкоди пацієнт повинен мати консультаційний висновок невропатолога, щодо погіршення стану здоров'я на нервовій основі.

10. Батьки мають право перебувати з дитиною у лікувальному закладі (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 64. Пільги, що надаються матерям в разі хвороби дітей).

#### **Обов'язки пацієнта:**

1. Піклуватися про своє здоров'я та здоров'я дітей, не шкодити здоров'ю інших громадян (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 10. Обов'язки громадян у галузі охорони здоров'я). Батьки зобов'язані піклуватися про здоров'я своїх дітей (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 59. Піклування про зміцнення та охорону здоров'я дітей та підлітків. Стаття 10. Обов'язки громадян у галузі охорони здоров'я).

2. Проходити профілактичні медичні огляди та диспансерний нагляд, дотримуватися рекомендацій лікаря (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992 р., стаття 10. Обов'язки громадян у галузі охорони здоров'я).

#### **Права лікаря:**

1. Лікар має право відмовитися від подальшого ведення пацієнта, якщо останній не виконує медичних приписів або правил внутрішнього розпорядку закладу охорони здоров'я, за умови, що це не загрожує життю хворого і здоров'ю населення (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992р.стаття 34. Лікуючий лікар). Лікар не несе відповідальності за здоров'я хворого у разі відмови останнього від медичних приписів або порушення пацієнтом встановленого для нього режиму (Закон України №2801-ХІІ від 19.11.1992р.стаття 34. Лікуючий лікар).

Необхідною умовою для відмови лікаря від подальшого лікування пацієнта є невиконання пацієнтом приписів лікаря або порушення ним затверджених у лікувальному закладі Правил внутрішнього розпорядку. Факт невиконання приписів має бути зафіксований. Призначаючи пацієнтові дату прийому, потрібно зробити запис у медичній карті і взяти від пацієнта відповідний підпис, що він ознайомлений.

2. Лікар має право обмежити надання інформації пацієнту про стан здоров'я, коли повна інформація може заподіяти шкоду здоров'ю пацієнта (стаття 39, Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19 листопада 1992 р. № 2801-ХІІ (зі змінами і доповненнями).

Слід зазначити, що законодавством не встановлено, коли саме потрібно обмежувати надання пацієнтові інформації, а тому, користуючись та

ким правом, лікар на власний розсуд має визначити, чи може та чи інша інформація зашкодити здоров'ю пацієнта і чи потрібно її обмежувати.

### Обов'язки лікаря:

1. Медичною і фармацевтичною діяльністю можуть займатися особи, які мають відповідну спеціальну освіту і відповідають єдиним кваліфікаційним вимогам (Частина друга статті 74 виключно на підставі Закону №1033-V від 17.05.2007. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №303 від 08.10.1997 р.). Постійно підвищувати рівень професійних знань та майстерності (Закон України №2801-XII від 19.11.1992 р., стаття 75. Підготовка, перепідготовка та підвищення кваліфікації медичних і фармацевтичних працівників).

2. Дотримувати вимог професійної етики і деонтології, зберігати лікарську таємницю (Закон України №2801-XII від 19.11.1992 р., стаття 34. Лікуючий лікар. Стаття 39-1. Право на таємницю про стан здоров'я. Стаття 40. Лікарська таємниця), та надавати своєчасне і кваліфіковане обстеження і лікування пацієнта (Закон України №2801-XII від 19.11.1992 р., стаття 34. Лікуючий лікар).

3. Лікар обирається безпосередньо пацієнтом або призначається керівником закладу охорони здоров'я чи його підрозділу (Закон України №2801-XII від 19.11.1992 р., стаття 34. Лікуючий лікар).

4. Надати пацієнтові в доступній формі інформацію про стан його здоров'я, мету проведення досліджень і лікувальних заходів, прогноз можливого розвитку захворювання, у тому числі наяв-

ність ризику для життя і здоров'я (Закон України №2801-XII від 19.11.1992р.стаття 39. Обов'язок надання медичної інформації).

5. Медичне втручання у пацієнта віком до 14 років (малолітнього пацієнта), а також у пацієнта, визнаного в установленому законом порядку недієздатним, здійснюється за згодою їх законних представників. (Частина перша статті 43 в редакції Закону №1489-III від 22. 02. 2000, із змінами, внесеними згідно із Законом №1033-V від 17.05.2007, № 997-V від 27.04.2007).

6. Застосування нових методів профілактики, діагностики, лікування, реабілітації та лікарських засобів, які знаходяться на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до застосування, можуть використовуватися в інтересах лікування особи лише після отримання її письмової згоди (згоди батьків або законних представників). При цьому повинна бути надана інформація про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати (Закон України №2801-XII від 19.11.1992р.стаття 44. Застосування методів профілактики, діагностики, лікування і лікарських заходів).

### Висновок

Згідно з Конституцією України, стаття 49: Кожен має право на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування.

Отже, огляд законодавчої бази свідчить про чітке визначення і підпорядкування прав і обов'язків як лікарів, так і пацієнтів.

### Література

1. Биомедицинская этика; под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 1997. – 224 с.
2. Бобров О. Є. Про лікарську таємницю та клятву Гіппократа / О.Є. Бобров // Нова медицина. – 2004. – №6. – С. 4-7.
3. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19 листопада 1992 р. № 2801-XII (зі змінами і доповненнями).
4. Закон України «Про звернення громадян» від 2 жовтня 1996 р. № 393/96-ВР (зі змінами і доповненнями).
5. Иванюшкин А.Я. Профессиональная этика в медицине: (философские очерки) / А. Я. Иванюшкин. – М.: Медицина, 1990. – 222 с.
6. Конституція України від 28 червня 1996 р. № 254к/96-ВР (зі змінами і доповненнями).
7. Лікарська етика та медична деонтологія невід'ємні складові частини навчально - виховного процесу у вищих медичних навчальних закладах: навчально-методична конференція, 12 бер. 2003 року: тези доповідей. – Вінниця: ВНМУ, 2003. – 97 с.
8. Москаленко В.Ф. Основи стоматологічної діяльності // В.Ф. Москаленко, В.Г. Бардов. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 440с.
9. Назар П.С. Основи медичної етики: навч. посіб. // П.С. Назар, Ю.Г. Віленський, О.А. Грандо. – К.: Здоров'я, 2002. – 344 с.
10. Цивільний кодекс України від 16 січня 2003 р. № 435-ІУ (зі змінами і доповненнями).



**ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
СОТРУДНИЧЕСТВА ВРАЧА И ПАЦИЕНТА  
(ОБЗОР ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ)**

*П. Б. Коваль, О.И. Прохно*

**Клиническая больница «Феофания»,  
Национальный Медицинский Университет  
имени А.А. Богомольца  
(г. Киев, Украина)**

**Резюме.** В данной статье представлен обзор законодательной базы юридической точки зрения сотрудничества доктора и пациента. Несмотря на значительное количество нормативно-правовых актов в сфере здравоохранения, медицинскому работнику не всегда удается разобраться со всеми требованиями действующего законодательства для надлежащего поддержания прав пациентов и защиты своих прав, как доктора, для урегулирования должным образом вопроса взаимоотношений с пациентом.

К сожалению, на сегодня, в украинском законодательстве отсутствует единый нормативный акт, который вмещал бы в себе четкий перечень прав и обязательств непосредственных участников лечебного процесса. Согласно Конституции Украины, статья 49: Каждый имеет право на охрану здоровья, медицинскую помощь и медицинское страхование. Но основу взаимоотношений в системе «доктор – пациент» все-таки должны составлять такие человеческие качества, как уважение друг к другу, а также эмпатия – способность к сочувствию и индивидуальный подход к пациенту со стороны доктора, доверие к доктору и сотрудничество с ним со стороны пациента. Ведь качество сотрудничества, взаимного осознанного принятия активного участия в лечебном процессе, зависит от обеих сторон.

**Ключевые слова:** законодательная база, юридический аспект, права, обязательства, доктор, пациент.

**LEGAL ASPECTS OF COLLABORATION OF  
DOCTOR AND PATIENT  
(REVIEW OF LEGISLATIVE BASE)**

*P. Koval, O. Prokhno*

**Clinical Hospital “ Pheophania”, Kyiv, Ukraine  
National Medical University named after  
O.O.Bogomoletz  
(Kyiv, Ukraine)**

**Summary.** The review of legislative base concerning the legal point of view of collaboration of doctor and patient is presented in this article.

Despite a lot of normatively-legal acts in the field of a health protection, it is not always succeeded to understand a medical practitioner with all requirements of current legislation for the proper maintenance of rights for patients and protection of the rights as a doctor for a properly settlement of question of mutual relations with a patient.

Unfortunately, today the only normative act which contains the clear list of rights and duties of direct participants of curative process is absent in the Ukrainian legislation. According to the Constitution of Ukraine, article 49: Everybody has a right on a health protection, medical care and medical insurance. But, basis of mutual relations in the system " doctor - patient", however must fold such human qualities, as respect to each other, and also an empathy – a capacity for sympathy – and individual approach to a patient from the side of doctor; a trust to the doctor and collaboration with him from the side of patient.

In fact quality of collaboration, that is the mutual realized acceptance of active participation in a curative process, depends on both parties.

**Keywords:** legislative base, legal aspect, rights, commitment, doctor, patient.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК:[599:001.4+576.311.347]/591.424+616.127]:612.273.1

**К.В. Розова\***, **Л. І. Шевченко\*\***,  
**О.І. Жданович\*\***

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України\*,  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
гінекології АМН України»\*\*  
(м.Київ, Україна)

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ  
В ТКАНИНАХ ЛЕГЕНЬ ТА СЕРЦЯ У ЩУРЯТ,  
ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНУ  
УТРОБНУ ГІПОКСІЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ  
ТЯЖКОСТІ**

**Ключові слова:** внутрішньоутробна гіпоксія,  
тканина легень, міокард, тканинні біологічні  
бар'єри, мітохондріальна дисфункція.

**Резюме.** В дослідях на місячних щурятах, котрі внутрішньоутробно перенесли експериментальну гіпоксію різного ступеня тяжкості показано, що тяжка утробна гіпоксія викликає в тканині легень гіпергідратацію аерогематичного бар'єру та виражену мітохондріальну дисфункцію (МД). У міокарді, поряд з потовщенням гістогематичного бар'єру, в мітохондріальному апараті кардіоміоцитів, окрім ознак МД, має місце формування певних компенсаторно-приспосувальних механізмів, спрямованих на підтримку адекватного енергозабезпечення серця. Після перенесеної гіпоксії середнього ступеня за відсутності гіпергідратації біологічних бар'єрів у мітохондріальному апараті легень та міокарду за відсутності МД формуються компенсаторні механізми, спрямовані на запобігання розвитку тканинної гіпоксії.

### Вступ

Мітохондріальні розлади, що вважалися досить рідкою патологією, на теперішній час стали одними з найбільш частих метаболічних порушень у дітей [4,21,22]. Перинатальна гіпоксія є одним з пускових механізмів у ланцюгу патологічних реакцій, які спричиняють розвиток мітохондріальної дисфункції (МД), котра призводить до формування широкого спектру соматичної патології й супроводжується порушеннями енергетичного метаболізму в новонароджених і дітей. Незважаючи на накопичення великої кількості даних про фізіологічні, біохімічні та молекулярні механізми розвитку гіпоксичних станів організму, завдяки складній динаміці цього процесу залишається нез'ясованою низка патогенетичних аспектів розвитку патологічних або компенсаторно-приспосувальних змін з боку різних органів та систем, а також функціонування у цих умовах окремих тканин, клітин та клітинних органел [9,19]. Оскільки енергетичний обмін відбувається на мембранах мітохондрій (МХ) у ході клітинного дихання та окисного фосфорилування, саме МД при розвитку гіпоксичного стану, з порушенням доставки кисню до органел та його споживання в них, відіграє провідну роль у порушенні та декомпенсації енергетичного забезпечення клітин у різних тканинах організму [1,4]. Значення вивчення цих процесів підсилюється тим фактом, що існує тісний взаємозв'язок енергетичного обміну та функціонально-метаболічного статусу організму [7,17]. Особливою є роль такого взаємозв'язку в перинатальному періоді, коли відбувається формування реакцій організму на вплив оточуючого

середовища. При цьому значну роль відіграють зміни, які проходять у дихальній і серцево-судинній системах та головних органах, що забезпечують кисневе постачання організму – легенях та серці, - і можуть сприяти розвитку МД у тканині легень та міокарді.

Відомо, що загальною реакцією на гіпоксичне пошкодження, з розвитком вторинної тканинної гіпоксії, є активація процесу вільнорадикального окислення, яке супроводжується інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів з утворенням токсичних продуктів, котрі сприяють руйнуванню біологічних мембран та порушення їх функцій [3,15]. У першу чергу при цьому страждають саме МХ мембрани, а також мембрани клітин, котрі входять до складу тканинних біологічних бар'єрів, що супроводжується збільшенням їх проникності і, як наслідок, призводить до функціональної неповноцінності клітинних складових тканин різних органів та органел [11].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню морфо-функціонального стану біологічних бар'єрів та мітохондрій при розвитку в організмі гіпоксичних станів різного генезу [9,19], структурні та функціональні зміни в процесі онтогенетичного розвитку після перенесеної перинатальної гіпоксії в тканинах легень та серця досліджені недостатньо; не сформовано також сталі уявлення про особливості змін структури і функції тканин та клітин у залежності від ступеня тяжкості гіпоксичного впливу на плід, що не дозволяє проводити адекватні та ефективні терапевтичні заходи при лікуванні новонароджених, котрі перенесли утробну гіпоксію.

**Мета роботи**

Метою даної роботи було дослідження морфофункціонального стану аерогематичного бар'єру в тканині легень (АГБ), гістогематичного бар'єру в міокарді (ГГБ), а також мітохондріального апарату в зазначених тканинах у щурят за умов експериментальної моделі утробної гіпоксії.

**Матеріали і методи дослідження**

Дослідження були проведені на 20 місячних щурятах масою 30-35 г, що народилися від 9 самиць лінії Вістар. Тварини були розподілені на 2 групи – контрольну та експериментальну. Остання, у свою чергу, була розділена на 2 підгрупи. У контрольну групу входили інтактні щурята (n=8). I-а підгрупа експериментальних тварин (n=6) складалася з щурят, які внутрішньоутробно піддавалися помірному гіпоксичному впливу; щурята II-ї підгрупи (n=6) перенесли внутрішньоутробно вплив тяжкої гіпоксичної гіпоксії.

Обрання вікової групи тварин було обумовлене тим, що саме у місячному віці в щурів відбувається структурно-функціональна реорганізація клітинних популяцій в різних органах та системах, включаючи серцево-судинну та дихальну, а також завершується формування біоелектричної активності головного мозку, що має виключне значення для регуляції компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на будь-які впливи на організм [8].

Для досягнення поставленої мети використовували експериментальну модель гіпоксії, адаптовану для вивчення впливу несприятливих факторів на розвиток плода і новонародженого у відділі по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України [10]. Помірну гіпоксію створювали шляхом розміщення самиць з 15-17 доби вагітності до пологів щоденно на 2 години у герметичній камері з постійним потоком газової суміші, котра містила 12% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub>, та поглинанням вуглекислого газу. Тяжку гіпоксію створювали відповідно за допомогою газової суміші з вмістом 7% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub>. Критерієм тяжкості гіпоксичного стану організму був рівень напруги кисню в артеріальній крові тварини (PaO<sub>2</sub>), яку відбирали з хвостової артерії та аналізували за допомогою газоаналізатора ОЗ-15 (Угорщина). Рівень PaO<sub>2</sub> ≤ 75 мм рт. ст. прийнято розглядати як показник гіпоксичного стану помірного ступеня; при PaO<sub>2</sub> ≤ 50 мм рт. ст. розвивається гіпоксичний стан важкого ступеня з вираженою вторинною тканинною гіпоксією [6].

Роботу з лабораторними тваринами проводили у відповідності до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовують для експериментальних та інших цілей (Страсбург, 1986) та з принципами Гельсінської Декларації (2000).

Для проведення електронно-мікроскопічних досліджень у щурят контрольної та експериментальної груп після декапітації, яку проводили під слабким ефірним наркозом, відбирали зразки ідентичних ділянок обох легень та верхівки сер-

ця. Фіксацію матеріалу проводили миттєво, вносячи зразки тканин у забуферений 2,5% розчин глютарового альдегіду. Дофіксація матеріалу виконувалася за допомогою реактиву Колфілда (на основі 2% розчину OsO<sub>4</sub>, рН - 7,4) (реактиви фірми Sigma, США); зневоднення зразків проводили у спиртах зростаючої концентрації, абсолютних спирті та ацетоні; наступна заливка в епон (реактиви фірми Fluka, Швейцарія) проводилася згідно із загальноприйнятою методикою [5]. Ультратонкі зрізи товщиною 40-60 нм для аналізу в електронному мікроскопі контрастували 1% розчином уранілацетату і розчином цитрату свинцю (реактиви фірми Sigma, США) за методикою Рейнольдса [5]. Вивчення препаратів виконували за допомогою електронного мікроскопу ПЕМ-125К (Україна).

Морфометричні та стереометричні дослідження проводили, базуючись на підходах Вейбеля [2,16] за допомогою комп'ютерної програми для морфологічних підрахунків Image Tool Version 3 (США) на 80 (при визначенні середньої арифметичної ( $\tau$ ) та середньої гармонічної ( $th$ ) товщин біологічних бар'єрів) та 130-150 полях (при вивченні стану мітохондріального апарату) в кожній групі та підгрупі тварин. З метою оцінки ступеня розвитку мітохондріальної дисфункції визначали: загальну кількість МХ на одиниці поверхні тканини (n), питому вагу пошкоджених МХ (nd), середній діаметр МХ (d), суму поверхонь МХ в одиниці об'єму досліджуваної тканини (Sitot).

Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою пакету прикладних програм «Microsoft Excel 2007» з використанням критерію Фішера та критерію t Ст'юдента. Визначали середні арифметичні величини (M), стандартні похибки середніх величин (m); різниці між середніми величинами вважали статистично значущими при P<0,05.

**Результати обговорення**

Отримані результати показали, що в тканинах легень та серця, зокрема у біологічних бар'єрах, у щурят, які перенесли тяжку утробну гіпоксію, через місяць після народження спостерігалася гіпергідратація, свідченням чого були значно збільшені, відносно контрольних, величини середньої арифметичної та гармонічної товщин АГБ та ГГБ (Табл. 1).

При цьому обидва бар'єри були рівномірно потовщеними, на що вказує відсутність достовірної різниці між  $\tau$  і  $th$  [2]. Така особливість змін має призводити до того, що тканина легень та міокард у щурят II підгрупи гірше постачаються киснем завдяки зростанню шляху його дифузії через тканинні бар'єри з повітря (в легенях) або крові (в серці) до кисеньспоживаючих структур, а саме – до мітохондрій. У такому випадку спостерігається виражена вторинна тканинна гіпоксія, котра, за існуючими даними, супроводжується (або спричиняється та поглиблюється) розвитком мітохондріальної дисфункції [6]. Отже, у щурят, котрі внутрішньоутробно піддавалися впливу тяжкої гіпоксії, навіть через місяць після наро-

дження виявляються процеси набряку клітинних та неклітинних складових АГБ та ГГБ, викликані, з одного боку, зростанням проникності клітинних мембран, викликаним гіпоксією [12], з іншого – виявленими нами деструктивними процесами в досліджуваних тканинах.

У тканині легень та міокарді, а також у відповідних біологічних бар'єрах у щурят, які внутрішньоутробно перенесли вплив гіпоксії середнього ступеня, жодних достовірних відмінностей як в ультраструктурі тканин, так і в товщині бар'єрів (див. табл. 1) встановлено не було.

Таблиця 1

**Зміни середньої арифметичної ( $\tau$ ) та середньої гармонічної ( $\tau_h$ ) товщин аерогематичного бар'єру легень (АГБ) та гістогематичного бар'єру в міокарді (ГГБ) у щурят, що перенесли утробну гіпоксію різного ступеня ( $M \pm m$ , нм)**

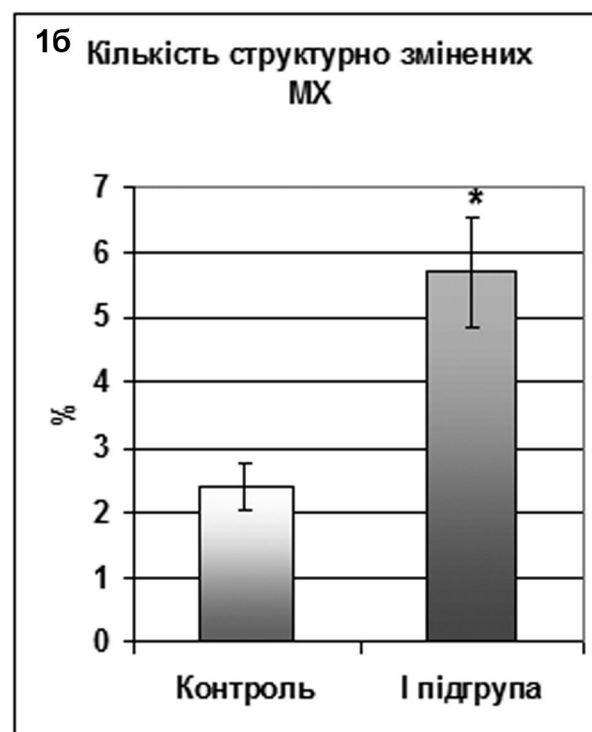
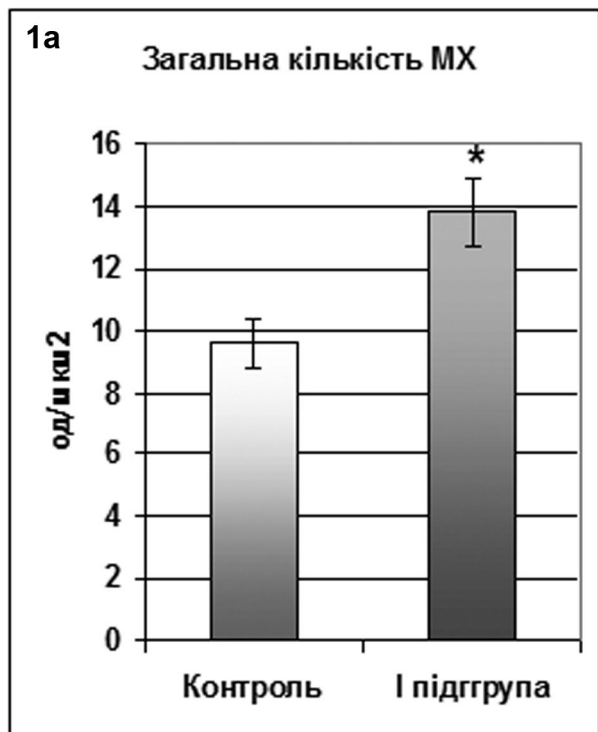
Групи тварин	АГБ		ГГБ	
	$\tau$	$\tau_h$	$\tau$	$\tau_h$
Контрольна	331±30	240±20	389±38	356±26
I підгрупа	337±50	306±45	406±44	361±30
II підгрупа	412±40*	389±21*	556±62*	498±51*

**Примітка:** \* - різниця достовірна відносно контрольних значень ( $P < 0,05$ )

Вивчення стану мітохондріального апарату в клітинах тканини легень та міокарді дозволило виявити наступне. Щодо I підгрупи щурят, то в пневмоцитах спостерігалася активація морфогенезу МХ, про що можна судити за збільшенням загальної кількості МХ на одиницю поверхні тканини (Рис. 1а).

**Рис. 1.** Морфо- і стереометричні характеристики мітохондрій в клітинах тканини легень у щурят, що перенесли утробну гіпоксію помірного ступеня

зації МХ) визначають конфігураційні енергозалежні стани МХ – ортодоксальний, деенергезований, енергезований, енергезовано-скручений, котрі характеризують активність синтетичних процесів в клітині і розглядаються як показник різних етапів формування компенсаторно-приспосувальних реакцій, спрямованих на забезпечення адекватного енергетичного метаболізму при будь-яких, у тому числі і гіпоксичних, впливах на організм [11,14,20].



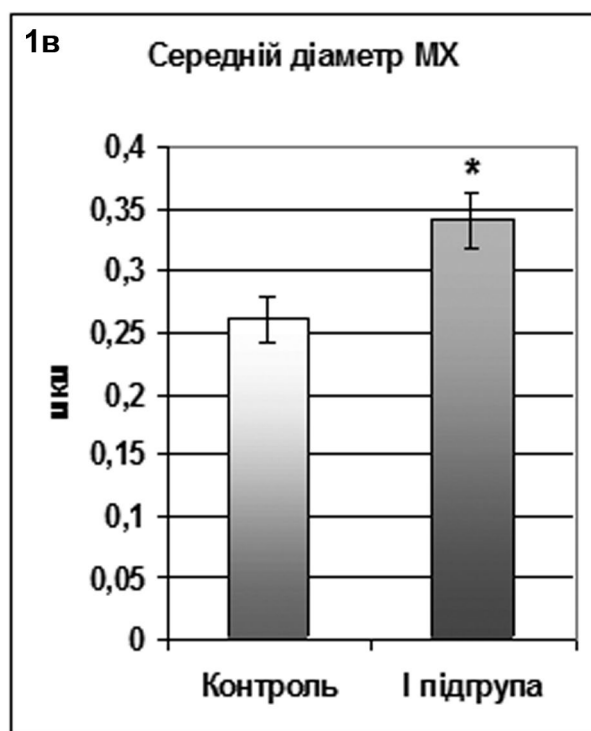
Однак при цьому мало місце і збільшення кількості структурно змінених органел (Рис. 1б), спостерігався: набряк МХ, подекуди часткова вакуолізація, просвітлення матриксу, утворення везикулоподібних та дугоподібних крист тощо. Більшість із вказаних особливостей ультраструктури (за винятком вакуолі-

Як вказувалося, мав місце набряк МХ, (Рис. 1в): середній діаметр органел зростав на 29,6%, що прийнято розглядати, як помірний набряк, котрий супроводжує перехід МХ в енергезований стан, і при збереженні цілісності мітохондріальних мембран може супроводжуватися збільшенням продукції АТФ, що є важливим

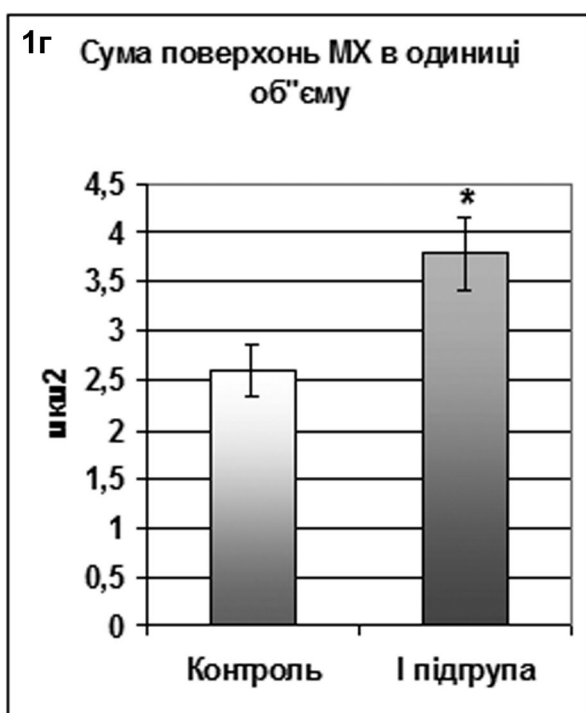


адаптаційним механізмом при гіпоксії [11].

Також у щурят I підгрупи спостерігалось зростання суми поверхонь МХ в одиниці об'єму дослі-



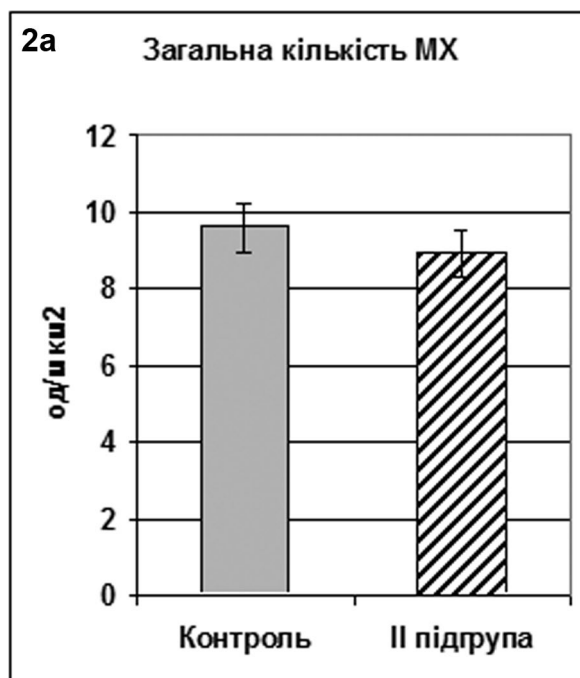
джуваної тканини (Рис. 1г). Оскільки основні процеси синтезу макроергів в МХ відбуваються саме на мітохондріальних мембранах за допомогою мембранозв'язаних ферментів [17,18], цей стереометричний показник дозволяє оцінити здатність органел до оптимізації енергетичного метаболізму [16]. Можна припустити, що у щурят, які зазнали внутрішньоутробно впливу гіпоксії помірного ступеня, на рівні мітохондріального апарату легень формується компенсаторний механізм, спрямований на запобігання розвитку тканинної гіпоксії.

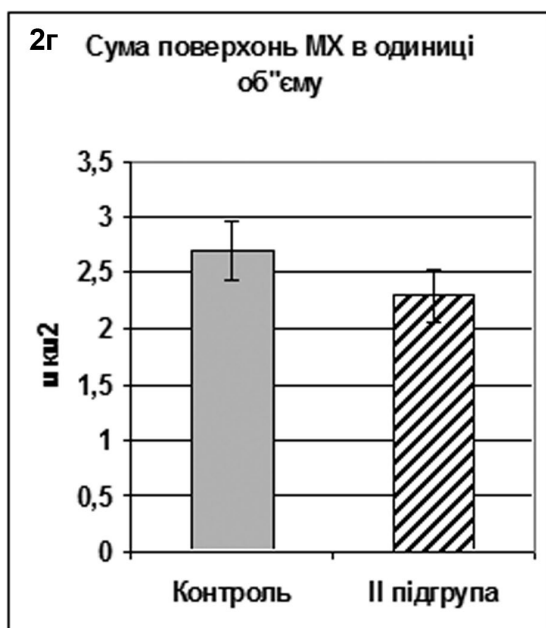
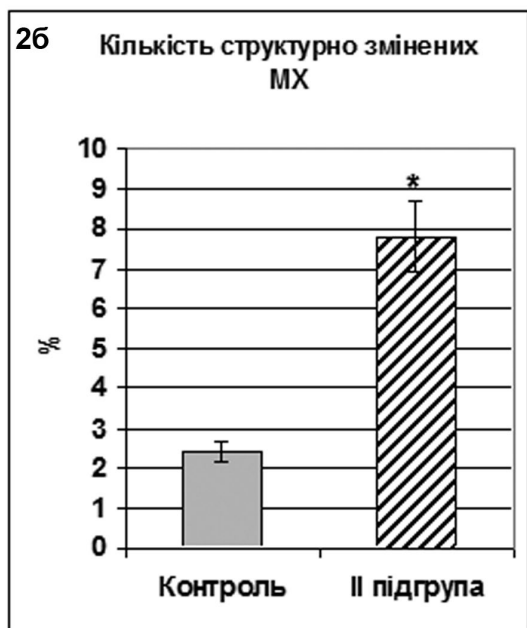


При дослідженні змін ультраструктури, морфота стереометричних характеристик МХ в міокарді ми не розподіляли органи на субпопуляції – субсарколемальну та інтраміофібрилярну. Тому оцінка стану мітохондріального апарату в тканині серця була проведена щодо загальної маси наявних МХ. Отримані дані свідчать про те, що у щурят I підгрупи спрямованість змін ультраструктури та параметрів, котрі в загальному, як вказувалося, характеризують морфогенез та енергетичну потужність, МХ була аналогічною виявленій в тканині легень.

Зміни, що спостерігалися в МХ тканини легень у щурят II підгрупи, мали зовсім іншу динаміку. По-перше, загальна кількість МХ не тільки не зростала, а мала виражену тенденцію до зниження ( $0,1 < P < 0,2$ ) (Рис.2а). При цьому зростав відсоток МХ, які мали змінену ультраструктуру (Рис. 2б). До того ж зміни носили переважно патологічний характер: значно зростав середній діаметр органел (в середньому на 82,5%) (Рис. 2в), що вважається ознакою незворотного набухання [11,14,20]; значна частина органел вирізнялася частковою, а інколи й повною вакуолізацією та деструкцією як крист, так і мітохондріальних мембран. Такі порушення ультраструктури вказують на посилену загибель МХ переважно за некротичним типом [12]. Сума поверхонь МХ в одиниці об'єму легеневої тканини достовірно не змінювалася (Рис. 2г). Тобто, стан мітохондріального апарату в клітинах тканини легень свідчить, що у щурят, котрі перенесли внутрішньоутробно тяжку гіпоксію, розвивається (або зберігається через місяць після народження) мітохондріальна дисфункція.

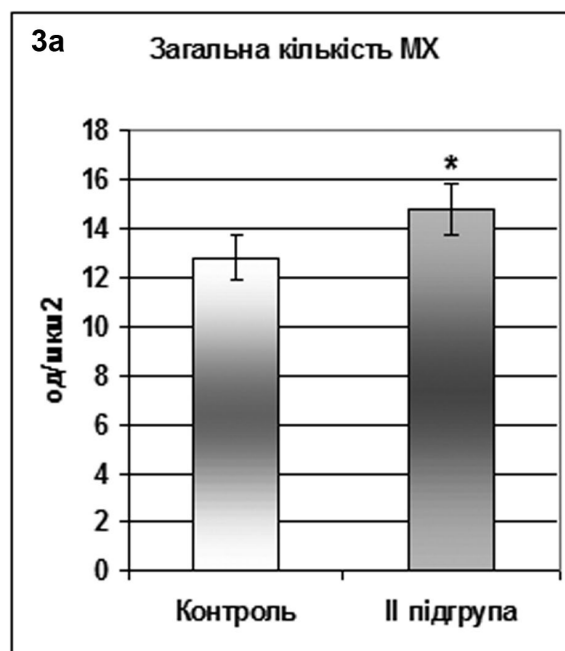
Рис. 2. Морфо- і стереометричні характеристики мітохондрій в клітинах тканини легень у щурят, що перенесли утробну гіпоксію тяжкого ступеня.

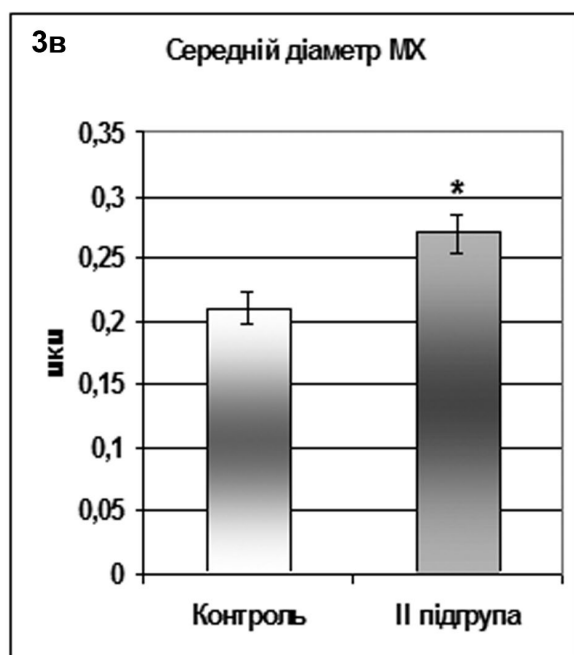
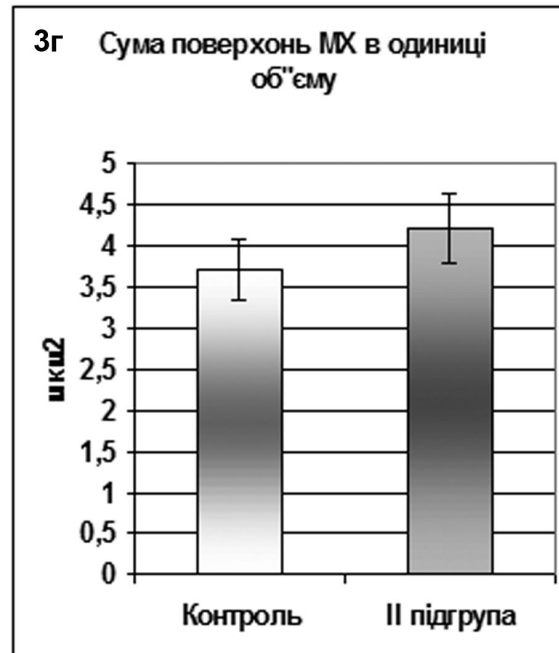
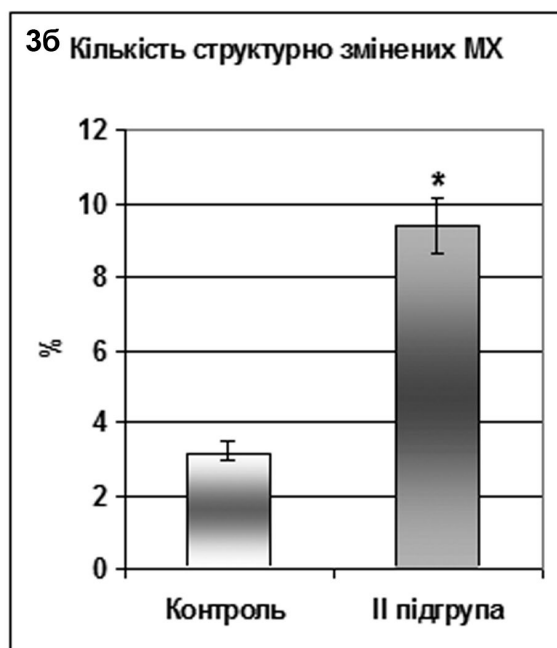




У міокарді в цієї підгрупи шурят зміни у МХ були менше виражені та мали іншу спрямованість. Загальна кількість МХ зростала відносно контрольного рівня, проте не так виражено, як у шурят I підгрупи (Рис. 3а). Кількість структурно відмінних органел достовірно зростала (Рис. 3б). Однак, якщо в тканині легень такі зміни носили переважно негативний характер, то в клітинах тканини серця, поряд з порушенням ультраструктури МХ (часткова, або повна вакуолізація, деструкція крист), розвивалися також і компенсаторні зміни, такі як помірне набухання зі збільшенням середнього діаметра МХ до 35,8% (Рис. 3в), а також виражена тенденція до зростання Sitot ( $0,1 < P < 0,2$ ) (Рис. 3г). Окрім цього, у значній кількості органел спостерігалось просвітлення або ущільнення мітохондріального матриксу, що прийнято розглядати, з одного боку, як прояв функціонального перенапруження органели, з іншого – як показник активації гліколітичних процесів. Такий набір змін в МХ вважають показником включення адаптивних механізмів задля збереження адекватної енергетичної ефективності МХ [18]. Отже, зміни, що відбуваються у мітохондріальному апараті міокарду шурят, які перенесли внутрішньоутробно тяжку гіпоксію, свідчать як про наявність МД, так і про включення певних компенсаторно-приспосувальних механізмів, спрямованих на підтримання адекватного енергозабезпечення серця.

**Рис.3.** Морфо- і стереометричні характеристики мітохондрій в клітинах тканини серця у шурят, що перенесли утробну гіпоксію тяжкого ступеня.





#### Висновки

У тканинах легень та серця, в цілому, та в біологічних бар'єрах, зокрема, у щурят, котрі перенесли тяжку утробну гіпоксію, через місяць після народження спостерігалася гіпергідратація, яка призводить до зростання шляху дифузії кисню з повітря (в легенях) або крові (в серці) до кисень-споживаючих структур, що може сприяти розвитку вторинної тканинної гіпоксії. У щурят, які внутрішньоутробно перенесли вплив гіпоксії середнього ступеня, подібних змін не виявлено.

У щурят, які зазнали внутрішньоутробно впливу гіпоксії помірного ступеня, на рівні мітохондріального апарату легень та міокарду формуються компенсаторні механізми, спрямовані на запобігання розвитку тканинної гіпоксії. Проявів мітохондріальної дисфункції встановлено не було.

У щурят, котрі перенесли внутрішньоутробно тяжку гіпоксію, через місяць після народження в тканині легень розвивається виржена мітохондріальна дисфункція. Зміни ж, що спостерігаються у мітохондріальному апараті міокарда свідчать як про наявність мітохондріальної дисфункції, так і про формування компенсаторно-приспосувальних механізмів, спрямованих на підтримання адекватного енергозабезпечення серця.

#### Література

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. - М.: Триада-Х, 2001. - 640 с.
2. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека / Э.Р.Вейбель [пер. с англ.]. - М.: Медицина, 1970. - 170 с.
3. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журн. - 2000. - Т. 6, № 9. - С. 2-9.
4. Зміни нейронів стовбура головного мозку у щурят в умовах експериментальної моделі гіпоксії та при нейропротекторній корекції / Т.К. Знаменська, В.І. Похилько, О.М. Ковальова [та ін.] // Лікарська справа. - 2009. - № 3-4. - С. 75-84.
5. Карупу В.Я. Электронная микроскопия / В.Я.Карупу. - К.: Вища школа, 1984. - 208 с.
6. Колчинская А.З. Вторичная тканевая гипоксия / А.З. Колчинская. - К.: Наукова думка, 1983. - 202 с.
7. Механизм действия глицина как протектора нарушения энергетики тканей мозга в условиях гипоксии / А.А. Селин, Н.В. Лобышева, О.Н. Воронцова [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2012. - Т. 153, № 1. - С. 52-55.
8. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы / А.Д. Ноздрачев. - СПб.: Лань, 2001. - 464 с.
9. Пинигина И.З. Структурная характеристика ядер ствола головного мозга белых крыс в постнатальном онтогенезе в норме и после внутриутробной гипоксии : дис. ... канд. мед. наук : 03.00.25 / И.З. Пинигина. - Тюмень, 2009. - 174 с.
10. Похилько В.І. Морфологічні зміни мембран мітохондрій нейронів у щурят в умовах експериментальної мо-

делі гіпоксії / В.І. Похилько, К.В. Розова // Вісн. Укр. мед. стомат. акад. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 109-112.

11. Резников К.М. Общие механизмы формирования ответных реакций организма на воздействие факторов окружающей среды / К.М. Резников // Прикладные информационные аспекты медицины. Сб. научн. работ. – Воронеж, 1998. – Т. 1. – С. 4-9.

12. Розова К.В. Структурні та функціональні зміни біологічних бар'єрів і мітохондріального апарату легень і серця та їх роль у забезпеченні організму киснем при гіпоксії і стресі : автореф. дис. на соискание учен. степени доктора біол. наук : спец. 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин» / К.В. Розова - К., 2013. – 40 с.

13. Соловьева А.Г. Оценка взаимодействия надмолекулярного кластера «алкогольдегидрогеназа-лактатдегидрогеназа» с мембраной митохондрий печени крыс / А.Г. Соловьева, А.А. Уланова, Ю.В. Зимин // Fundamental Res. – 2013. - № 8. – С. 1400-1400.

14. Судакова Ю.В. Деструктивные изменения митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Ю.В. Судакова, Л.Е. Бакеева, В.Г. Цыпенкова // Архив патологии. – 1999. - № 9. – С. 19-23.

15. Судакова Ю.В. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Ю.В. Судакова, Л.Е. Бакеева, В.Г. Цыпенкова // Архив патол. – 1999. - № 2. – С. 15-20.

16. Ташке К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию / К.Ташке. – Бухарест: Изд-во Академии СРР, 1980. – 192 с.

17. Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Совр. наукоемкие технол. – 2006. - № 7. – С. 32-40.

18. Электронно-микроскопические исследования. – 2014. – Режим доступа до электронного ресурсу: <http://www.mu-hairs.ru/adaptaciya/elektronno-mikroskopicheskie-issledovaniya-2>.

19. BDNF protect against spatial memory deficit following neonatal hypoxia-ischemia / R. Almini, T.J. Levy, B.H. Han [et all.] // Experim. neurol. – 2000. – V. 166, N 1. – P. 99-114.

20. Karbowski M. Dynamics of mitochondrial morphology in healthy cells and during apoptosis / M. Karbowski, R.J. Youle // Cell Death and Differentiation. – 2003. – N 10. – P. 870-880.

21. Palmieri L. Mitochondrial dysfunction in Autism Spectrum Disorders: cause or effect? / L. Palmieri, A.M. Persico // Biochem. Biophys. Acta. – 2010. – V. 1797, N 6-7. – P. 1130-1137.

22. Rossignol D.A. Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Autism and Implications for Treatment / D.A. Rossignol, J.J. Bradstreet // Amer. J. Biochem. and Biotechnol. – 2008. – V. 4, N 2. – P. 208-217.

#### СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА У КРЫСЯТ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНУЮ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОКСИЮ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

*Е.В.Розова\**, *Л.И. Шевченко\*\**,  
*А.И. Жданович\*\**

Институт физиологии  
им. А.А.Богомольца НАН Украины\*,  
ГО «Институт педиатрии, акушерства  
и гинекологии АМН Украины»\*\*  
(г.Киев, Украина)

**Резюме.** В исследованиях на месячных крысятах, перенесших внутриутробно экспериментальную гипоксию различной степени тяжести показано, что тяжелая внутриутробная гипоксия вызывает в ткани легких гипергидратацию аэрогематического барьера и выраженную митохондриальную дисфункцию (МД). В миокарде, наряду с утолщением гистогематического барьера, в митохондриальном аппарате кардиомиоцитов кроме признаков МД имеет место формирование определенных компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание адекватного энергообеспечения сердца. После перенесенной гипоксии средней степени при отсутствии гипергидратации биологических барьеров в митохондриальном аппарате легких и сердца при отсутствии МД формируются компенсаторные механизмы, направленные на предотвращение тканевой гипоксии.

**Ключевые слова:** внутриутробная гипоксия, ткань легких, миокард, тканевые биологические барьеры, митохондриальная дисфункция.

#### STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE LUNG AND HEART TISSUES IN RATS AFTER EXPERIMENTAL INTRAUTERINE HYPOXIA OF DIFFERENT SEVERITY

*K.V. Rozova\**, *L.I. Shevchenko\*\**,  
*O.I. Zhdanovich\*\**

Bogomoletz Institute of Physiology National  
Academy of Sciences of Ukraine\*  
SI «Institute of pediatric, obstetric and  
gynecology NAMS of Ukraine»\*\*  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** In studies on the monthly rat pups who had undergone by intrauterine experimental hypoxia of varying severity was shown that severe hypoxia causes in lung tissue hyperhydration of air-blood barrier and expressed mitochondrial dysfunction (MD). In the myocardium, together with a thickening of histogematic barrier, in the mitochondrial apparatus of cardiomyocytes besides signs of MD occurs the formation of certain compensatory-adaptive mechanisms to maintaining an adequate energy supply of the heart. After hypoxia of average degree hyperhydration of biological barriers was absent, in the mitochondrial apparatus of the heart and lungs tissues in the absence of MD was formed some compensatory mechanisms aimed at preventing of tissue hypoxia.

**Keywords:** intrauterine hypoxia, lung tissue, myocardium, tissue biological barriers, mitochondrial dysfunction.



УДК: 616-007:577.112.85-053.2/.31

**Д.С. Токарєв**КЗ «ДСКМЦМД ім.проф. Руднева М.Ф.» ДОР  
(м. Дніпропетровськ, Україна)КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПОРУШЕНЬ  
ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ БІЛКІВ У ДІТЕЙ  
НА ТЛІ ВИСОКОГО РІВНЯ СТИГМ  
ЕМРІОГЕНЕЗУ**Ключові слова:** вроджені дефекти глікозилювання,  $\alpha$ 1-кислий глікопротеїн, високий рівень стигм дизембріогенезу, лекти, новонароджені, фенотип.**Резюме.** У статті наведені результати дослідження особливостей клінічного статусу та фенотипічних змін дітей з порушенням глікозилювання білків, зокрема мікрогетерогеності білка гострої фази  $\alpha$ -1 кислого глікопротеїну, як маркера порушення глікозилювання білків, на тлі високого рівня стигм дизембріогенезу. Метою роботи було дослідити клінічні прояви порушень глікозилюваності  $\alpha$ -1 кислого глікопротеїну на тлі високого рівня стигм дизембріогенезу у новонароджених дітей. Було обстежено 70 дітей з високим рівнем стигм дизембріогенезу в поєднанні з різноманітними мультиорганими ураженнями та 30 новонароджених дітей контрольної групи без високого рівня стигм дизембріогенезу в поєднанні з патологічними станами періоду новонародженості. Виявлені особливості перебігу неврологічних розладів, проявів судомного синдрому, інфекційних станів, дисфункції шлунково-кишкового тракту, проявів геморагічного синдрому, синдрому жовтяниці у новонароджених дітей з високим рівнем стигм дизембріогенезу з порушенням глікозилюваності  $\alpha$ -1 кислого глікопротеїну. Використовуючи статистичні методи дослідження, встановлена кореляція між даними шкали оцінки фенотипу, показником Cs, тривалістю лікування, що в свою чергу дозволяє використовувати отримані дані з прогностичною метою в клінічній практиці.

Уродженні дефекти глікозилювання (УДГ) – група генетично-детермінованих захворювань, переважно з аутомно-рецесивним типом успадкування, обумовлені порушеннями процесу глікозилювання білків.

Згідно сучасних даних [1-5], клінічними проявами цих захворювань є різноманітні неврологічні розлади – судомний синдром, затримка психомоторного розвитку, різноманітні, досить важкі соматичні розлади – синдром дихальних розладів, прояви кардіоміопатії, гастроінтестинальні порушення, зокрема білок-втрачаюча діарея, гематологічні прояви, зокрема дізерітропоетична анемія, геморагічний синдром, імунодефіцитні стани у вигляді прояв загрозливих бактеріальних інфекцій та інші, часто на тлі чисельних стигм дизембріогенезу, з дебютом проявів починаючи з періоду новонародженості [1-4]. Важкі поліорганні, мультисистемні розлади при цих захворюваннях обумовлені порушенням одного із ключових біологічних процесів – глікозилювання, завдяки якому вуглеводна частина приєднується до поліпептидного ланцюга і синтезується повноцінна функціонально активна молекула [1-5].

Враховуючи той факт, що для більшості відомих на сьогодні УДГ характерним є наявність різноманітних соматоневрологічних розладів у поєднанні з мікроаномаліями розвитку, можливо припустити особливий перебіг патологічних станів у дітей з порушенням глікозилювання окремих

білків, зокрема альфа-1-кислого глікопротеїну (АКГП) на тлі високого рівня стигм дизембріогенезу [2-4], що в свою чергу дозволить оптимізувати лікувально-діагностичні заходи щодо цих хворих, зокрема очікувати відповідь на лікування, тривалість лікування, можливі ускладнення.

**Мета роботи**

Метою роботи було дослідити клінічні прояви порушень глікозилюваності АКГП у новонароджених на тлі високого рівня стигм дизембріогенезу.

**Матеріали та методи дослідження**

У ході дослідження було обстежено 70 хворих віком від 1 до 28 діб життя, у котрих виявлено високий рівень стигм дизембріогенезу, в поєднанні з патологічними змінами, досить часто загрозливими для життя, з боку нервової системи, опорно-рухового апарату, системи крові, шлунково-кишкового тракту, які потребували інтенсивних методів лікування. Але стан цих дітей неможливо було пояснити відомими на цей час причинами – інфекційними, внаслідок гіпоксичного ураження та ін., і їх клінічна картина не вкладалась у відомі на цей час генетичні та уродженні синдроми. Високий рівень стигм дизембріогенезу встановлювали при наявності у дитини 5 та більше стигм дизембріогенезу.

70 дітей з високим рівнем стигм дизембріогенезу поділили на дві підгрупи: I дослідна під-

група (12 дітей) – діти з високим рівнем стигм дізембріогенезу в поєднанні з порушенням глікозилювання білків у вигляді аномального розподілу глікоформ  $\alpha$ -1-кислого глікопротеїну, як маркеру порушення глікозилюваності білків та II дослідна підгрупа (58 дітей) – діти з високим рівнем стигм дізембріогенезу без порушення глікозилюваності білків. Контрольну групу склали 30 дітей віком від 1 до 28 діб життя, у яких був відсутній високий рі-

вень стигм дізембріогенезу і які також знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу перинатальних уражень центральної нервової системи, хвороб шлунково-кишкового тракту, бронхо-легеневої системи, нирок, інфекційних захворювань.

Клінічне обстеження дітей включало оцінку соматичного та неврологічного статусів, аналіз фенотипу за спеціально розробленою шкалою – «Шкала аналізу фенотипу» (табл. 1).

Таблиця 1

## Шкала аналізу фенотипу

1	Аномалії органів почуття (АОП)	відсутні	1 аномалія	2 аномалії	3 і більше
		0 балів	1 бал	2 бала	3 бала
2	Черепно-щелепно-лицьові аномалії (ЧЩЛА)	0 балів	1 бал	2 бала	3 бала
3	Аномалії кістково-м'язової системи (АКМС)	0 балів	1 бал	2 бала	3 бала
4	Аномалії шкіри та придатків (АШП)	0 балів	1 бал	2 бала	3 бала
5	Аномалії сечостатевої системи АСС)	0 балів	1 бал	2 бала	3 бала
6	Затримка психомоторного розвитку (ЗПМР) та судомний синдром	3 бала			

Оцінка за шкалою 5-7 балів розцінювалась як помірний ризик реалізації УДГ; 8-17 балів - як високий ризик реалізації УДГ; оцінка 0-4 бали - як низький ризик.

У якості маркеру порушення глікозилювання білків використовували  $\alpha$ 1-кислий глікопротеїн (АКГП) сироватки крові, мікрогетерогенність якого досліджували методом перехресного афінного імуноелектрофорезу [2, 4]. На пластинці спостерігали розподілення досліджуваного глікопротеїну на три фракції: Cs – високо афінна до ConA; Cw – слабо афінна до ConA; C0 – нульова, тобто, та, що не зв'язується з ConA. Розраховували площину кожного з отриманих піків. Розподіл глікоформ (співвідношення площини кожної фракції до суми площин) розраховували у відсотках. Співвідношення глікоформ цього білку за спорідненістю до ConA у нормі становить Cs:Cw:Co= 8:50:42, що відповідає літературним даним, зниження рівня Cs розцінювали як один із варіантів порушення глікозилювання. З метою вирішення задач роботи використовувались наступні методи статистичних досліджень: кореляційний аналіз, регресійний та дисперсійний аналізи. Обробка статистичних даних проводилась за допомогою пакета аналізу даних MS Excel.

## Результати та їх обговорення

Аналізуючи клінічну картину дітей, що досліджували, були виявлені найбільш поширені патологічні стани цього віку та особливості їх перебігу. Серед дітей I дослідної групи найбільш часто зустрічались наступні патологічні стани:

1. Неврологічні розлади мали 58 дітей (82,86%). Серед них домінували синдром рухомих розладів – 17 дітей (24,29%) у вигляді м'язової дистонії, спас-

тичності, пірамідної недостатності; синдром зниженої нервно-рефлекторної збудливості (6 дітей – 8,57%) – у вигляді м'язової гіпотонії, низької спонтанної активності, гіпореклексії та швидкої втомлюваності при годуванні та гіпертензійно-гідроцефальний синдром (5 дітей – 7,14) – у вигляді напруження великого тім'ячка, вираженого, мало мотивованого занепокоєння, позитивного симптому Грефе, патологічного приросту окружності голови, розходження черепних швів.

2. Судомний синдром у вигляді генералізованих тоніко-клонічних судом, міоклоній, та судомних еквівалентів – оперкулярні пароксизми, рухові стереотипії такі як рухи «плавця», «велосипедиста», апное, окорухові розлади діагностовано у 14 дітей (24,13%). Особливістю цих судом була їх резистентність до стандартних схем протисудомної терапії (фенобарбітал 5 мг/кг/добу, фенобарбітал+діфенін 5 мг/кг/добу), в поєднанні з неспецифічними змінами при нейросонографічному дослідженні – різного ступеня виразності перивентрикулярний набряк, ознаки стріарної васкулопатії тощо.

3. Дисфункція шлунково-кишкового тракту у вигляді гіпокінетики кишкового тракту, явищ некротизуючого ентероколіту I – II стадій, тривалих зригувань, за відсутністю анатомічних змін з боку шлунково-кишкового тракту (верифікованих за допомогою рентгенологічного, ультразвукового та ендоскопічного досліджень) мав місце у 13 дітей (18,57%), що вимагало проведення тривалого (більш 7 діб) повного або часткового парентерального харчування.

4. Кон'югаційна жовтяниця, яка була не

зв'язана з ізоімунізацією за АВО або Rh-фактору, мала місце у 11 дітей (15,7%). Особливістю перебігу був затяжний, рецидивуючий характер, схильність до холестатичних змін, і рівень загального білірубину був у небезпечній зоні або наближеним до неї, що в свою чергу вимагало інтенсивних методів лікування (фототерапія в поєднанні з інфузійною терапією).

5. Інфекційні хвороби (пневмонія, менінгоенцефаліт, інфекція сечовивідних шляхів, виразково-некротичний ентероколіт) у поєднанні з синдромом системної запальної реакції діагностовано у 25 дітей (35,7%). Особливістю інфекційних процесів була швидка генералізація інфекційного процесу, малопоказові зміни з боку загального аналізу крові (відсутність лейкоцитозу, паличкоядерного зсуву вліво), резистентність до стандартних, стартових схем антибактеріальної терапії (ампицилін/сульбактам 150 мг/кг/добу + амикацин 15 мг/кг/добу), що вимагало використання антибіотиків резерву, зокрема карбопенемів (меропенем 60-120 мг/кг/добу), глікопептидів (ванкомицин 30-45 мг/кг/добу) и при цьому мала місце досить повільна позитивна динаміка, затяжна санація інфекційних вогнищ.

6. Геморагічний синдром діагностовано у 5 дітей (7,14%) у вигляді кровоточивості з міст ін'єкцій, забору крові, шлункові кровотечі.

Серед дітей контрольної групи були відмічені наступні патологічні стани:

1. Різноманітні неврологічні розлади (окрім судом) мали 27 дітей (90,00%). Серед них домінували синдром рухових порушень (16 дітей – 53,30%) у вигляді м'язової дистонії, перехресту гомілок у нижній третині; синдром зниженої нервово-рефлекторної збудливості (4 дитини – 13,33%) – у вигляді м'язової гіпотонії, гіпореклексії та швидкої втомлюваності при годуванні, синдром підвищеної збудливості (3 дитини – 10,00%) у вигляді пожвавлення рефлексів новонароджених, тремору; синдром вегето-вісцеральних розладів (3 дитини – 10%) – у вигляді поверхневого тахіпноє, зригувань, періодичної блювоти, синусової аритмії та гіпертензійно-гідроцефального синдрому (1 дитина – 3,33%). Особливістю цих розладів був відносно доброякісний перебіг та зменшення симптомів у межах перших 7 – 28 діб, а також, відсутністю в подальшому грубих неврологічних розладів. У цій групі були відсутні діти з синдромом затримки психомоторного розвитку.

2. Судомний синдром у вигляді переважно генералізованих клінічних судом, діагностовано у 3-х дітей (10%). Особливістю цих судом було їх швидке зникнення при використанні стандартних схем протисудомної терапії. Відсутні були атипові прояви судомного синдрому, у жодному випадку не застосували резервних антиконвульсантів.

3. Дисфункція шлунково-кишкового тракту у вигляді гіпокінезії кишечника та явищ постгіпоксичного ураження кишкової стінки мала місце у 6 дітей (20%) і характеризувалася короткочасним (у межах 7 діб) та доброякісним перебігом з нетривалим ви-

користанням парентерального харчування (до 7 діб).

4. Кон'югаційна жовтяниця, яка була не зв'язана з ізоімунізацією за АВО або Rh-фактором, мала місце у 3 дітей (10%) і характеризувалася нетривалим перебігом, рівень загального білірубину був у небезпечній зоні і жодна дитина не потребувала інтенсивних методів лікування, окрім проведення фототерапії.

5. Інфекційні захворювання (пневмонія, менінгоенцефаліт, інфекція сечовивідних шляхів, виразково-некротичний ентероколіт) у поєднанні з синдромом системної запальної реакції було діагностовано у 6-х дітей (20%). Особливістю інфекційних процесів була швидка генералізація інфекційного процесу, досить показові зміни з боку загального аналізу крові (наявність лейкоцитозу, паличкоядерного зсуву вліво), ефект від стандартних схем антибіотикотерапії, при цьому мала місце досить швидка позитивна динаміка та санація інфекційних вогнищ.

У контрольній групі середня тривалість лікування становила 17,77 діб; 20,00% (6 дітей) мали потребу у проведенні інфузійної терапії (ІТ), її середня тривалість становила 7 днів. Антибіотики призначались в 10,00% випадків (3 дитини).

У категорії дітей з високим рівнем стигм дізембріогенезу, в поєднанні з порушенням глікозилювання білків (І підгрупа), середня тривалість лікування становила 54,91 діб; 7 дітей (58,33%) мали потребу в проведенні інфузійної терапії і її середня тривалість становила 32 доби. Антибіотики призначались в 51,40% випадків (8 дітей).

У категорії дітей з високим рівнем стигм дізембріогенезу без порушення глікозилювання білків (ІІ підгрупа) середня тривалість лікування становила 24,6 діб; 17 дітей (29,30%) мали потребу в проведенні інфузійної терапії, її середня тривалість становила 17 днів. Антибіотики призначались у 32,75% випадків (19 дітей).

Статистична обробка даних дозволила визначити, як тісно показник  $C_s$  пов'язаний з аномаліями. З аналізу матриці парних коефіцієнтів (табл. 2) бачимо, що результативний показник  $C_s$  найбільш тісно пов'язаний з показниками ЧЦЛА (-0,797) і ЗПМР (-0,674). У той же час, зв'язок між признаками-аргументами є достатньо тісним, так як існує практично функціональний зв'язок між ЧЦЛА і ЗПМР (0,6207). Про наявність мультиколінеарності свідчить також коефіцієнт АОП і АШП = -0,595 та АШП і АССС = -0,6254.

Для того, щоб показати негативний вплив мультиколінеарності, побудована регресійна модель з використанням усіх факторів, які мали значення. Результат представлено у вигляді регресійної статистики у табл. 3.

Згідно з табл. 3, регресійна модель має вид:  $C_s = 1,85 \cdot \text{ЧЦЛА} + 0,16 \cdot \text{АОП} - 0,06 \cdot \text{АССС} + 0,67 \cdot \text{АШП} - 3,88 \cdot \text{АССС} - 3,37 \cdot \text{ЗПМР} - 0,31 \cdot \text{Судоми}$ . Таким чином зв'язок між усіма аномаліями дуже тісний ( $R=0,89$ ), а найбільший вплив на показник  $C_s$  виявляють ЧЦЛА, ЗПМР та АССС.

Таблиця 2

Кореляційний аналіз

	Cs, %	ЧЩЛА	АОП	АКМС	АШП	АССС	ЗПМР: так-3; ні-0	Судоми
Cs, %	1							
ЧЩЛА	-0,797	1						
АОП	0,052674	0,082355	1					
АКМС	-0,06659	0,056372	-0,32196	1				
АШП	-0,16864	0,137927	-0,595	0,127467	1			
АССС	-0,34133	0,211503	-0,19839	0,079828	0,6254	1		
ЗПМР: так-3; ні-0	-0,674	0,6207	-0,13651	0,013477	0,027427	-0,206643	1	
Судоми	0,015689	-0,01656	0,321248	-0,2394	-0,40702	-0,43301	0,189990149	1

Таблиця 3

Регресійна статистика

Регресійна статистика								
Множинний R	0,898862345							
R-квадрат	0,807953516							
Нормований R-квадрат	0,740737246							
Стандартна помилка	1,566692343							
Спостереження	28							
Дисперсійний аналіз								
	df	SS	MS	F	Значимість F			
Регресія	7	206,5272922	29,50389888	12,02020762	5,99571E-06			
Залишок	20	49,09049795	2,454524897					
Разом	27	255,6177901						
	Коефіцієнти	Стандартна помилка	t-статистика	P-Значення	Нижні 95%	Верхні 95%	Нижні 95,0%	Верхні 95,0%
Y-перетинання	9,97280	1,674583764	5,955391034	7,98975E-06	6,479680624	13,46592165	6,479680624	13,46592165
ЧЩЛА	-1,84927	0,754315968	-2,451591808	0,023537687	-3,422750378	-0,275799315	-3,422750378	-0,275799315
АОП	0,15902	0,461883478	0,344283135	0,734226974	-0,804453358	1,122490742	-0,804453358	1,122490742
АКМС	-0,06489	0,285658017	-0,227148323	0,822614177	-0,66075892	0,530985441	-0,66075892	0,530985441
АШП	0,67021	0,492438803	1,361005631	0,188651559	-0,356997356	1,697421325	-0,356997356	1,697421325
АССС	-3,88222	1,13434405	-3,422432327	0,002698045	-6,248415963	-1,516015528	-6,248415963	-1,516015528
ЗПМР: так-3; ні-0	-3,36581	0,98535367	-3,415842503	0,002739393	-5,421224678	-1,310401214	-5,421224678	-1,310401214
Судоми	-0,30628	0,720139871	-0,425300708	0,675158617	-1,808461441	1,195909446	-1,808461441	1,195909446

Для більш детального аналізу впливу аномалій на показник Cs, віднімаємо два показника ЗПМР та Судоми і визначили вплив п'яти анома-

лій на показник Cs. Аналіз впливу п'яти аномалій на показник Cs проводили у дослідній групі (табл. 4).

Таблиця 4

Регресійна статистика

Регресійна статистика								
Множинний R	0,829232268							
R-квадрат	0,687626155							
Нормований R-квадрат	0,616632099							
Стандартна помилка	1,905116459							
Спостереження	28							
Дисперсійний аналіз								
	df	SS	MS	F	Значимість F			
Регресія	5	175,7694782	35,15389564	9,68568634	5,37254E-05			
Залишок	22	79,84831192	3,629468724					



## Продовження таблиці 4

Разом	27	255,6177901						
	Коефіцієнти	Стандартна помилка	t-статистика	P-значення	Нижні 95%	Верхні 95%	Нижні 95,0%	Верхні 95,0%
У-перетинання	11,7958875	1,848909438	6,379916323	2,02654E-06	7,961484033	15,63029098	7,961484033	15,63029098
ЧЦЛА	-3,830367533	0,60013685	-6,382490148	2,01465E-06	-5,074975177	-2,585759888	-5,074975177	-2,585759888
АОП	0,683104093	0,524302112	1,302882588	0,20608796	-0,404231932	1,770440119	-0,404231932	1,770440119
АКМС	0,120883048	0,337003249	0,358699949	0,723238935	-0,578018911	0,819785008	-0,578018911	0,819785008
АШП	0,696316367	0,595405595	1,169482406	0,254724309	-0,538479254	1,931111989	-0,538479254	1,931111989
АССС	-1,95542856	1,194717084	-1,636729386	0,115913628	-4,433120133	0,522263013	-4,433120133	0,522263013

З аналізу залежності показника Cs від п'яти аномалій у дослідній групі (див. табл. 4), можна зробити висновок, що зв'язок між аномаліями тісний ( $R=0,823$ ), а найбільший вплив оказує аномалія ЧЦЛА. Після проведення загального аналізу впливу усіх факторів та визначення основних показників, що впливають на показник Cs, провели аналіз впливу за кожним фактором щодо показника Cs, оцінили зв'язок за шкалою аналізу фенотипів за сумою аномалій з Cs (%) та тривалістю лікування (календарні дні). Встановлено, що існує достатньо тісний зв'язок між шкалою аналізу фенотипів і показником Cs ( $R=0,83$ ) та тривалістю лікування ( $R=0,83$ ).

### Висновки

1. Діти з порушенням глікозилювання білків ма-

### Література

1. Сучасні уявлення про генетику, клініку, діагностику та терапію уроджених дефектів глікозилювання / Д.С. Токарев, О.З. Бразалук, Л.Р. Шостакович-Корецька [та ін.] // Медичні перспективи. – 2005. – Т.10, №1. – С. 16-22.
2. Порушення глікозилювання білків у дітей з високим рівнем стигматизації / Д.С. Токарев, Л.Р. Шостакович-Корецька, Г.С. Маслак [та ін.] // Медичні перспективи. – 2006. – Т.6, №4. – С.61-63.
3. Токарев Д.С. Особливості клініко-фенотипічного статусу дітей з порушеннями глікозилювання білків / Д.С. Токарев // Здоров'я ребенка. – 2009. – №1. – С. 62-65.
4. Високий рівень стигматизації у дітей як наслідок порушення глікозилювання білків / Л.Р. Шостакович-Корецька, Д.С. Токарев, Г.С. Маслак та [ін.] // Перинатологія і педіатрія. – 2006. – №1. – С.85-87.
5. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation / Jaeken J. // Handb Clin Neurol. – 2013. – Vol.113. – P.1737-1743.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ВЫСОКОГО УРОВНЯ СТИГМ ДИЗЭМБРИОГЕНЕЗА

Д.С. Токарев

КЗ «ДСКМЦМД им. проф. Руднева М.Ф.» ДОР  
(г. Днепрпетровск, Украина)

**Резюме.** В статье представлены результаты исследований особенностей клинического статуса и фенотипических изменений у детей с нарушением гликозилированности белков, в частности микрогетерогенности белка острой фазы  $\alpha$ -1 кислого гликопротеина, как маркера нарушения гликозилированности белков, на фоне высокого уровня стигм дизэмбриогенеза. Целью работы было исследовать клинические проявления нарушений гликозилированности  $\alpha$ -1 кислого гликопротеина на фоне высокого уровня стигм дизэмбриогенеза у новорожденных детей. Было обследовано 70 новорожденных детей с высоким уровнем стигм дизэмбриогенеза в сочетании с различными мультиорганными поражениями и 30 новорожденных детей без высокого уровня стигм дизэмбриогенеза в сочетании с патологическими состояниями периода новорожденности. Выявлены особенности течения неврологических расстройств, проявлений судорожного синдрома, инфекционных состояний, дисфункции желудочно-кишечного тракта, проявлений геморрагического синдрома, синдрома желтухи у новорожденных детей с высоким уровнем стигм дизэмбриогенеза с нарушением гликозилированности  $\alpha$ -1 кислого гликопротеина. Используя статистические методы исследования установлена корреляция между данными шкалы оценки фенотипа, показателем Cs, длительностью лечения, что в свою очередь позволяет использовать полученные данные с прогностической целью в клинической практике.

**Ключевые слова:** врожденные дефекты гликозилирования,  $\alpha$ -1-кислый гликопротеин, высокий уровень стигм дизэмбриогенеза, лектин, новорожденные, фенотип.

ють більш важкий та тривалий перебіг патологічних станів періоду новонародженості. Порушення глікозилюваності АКГП на тлі високого рівня стигм дізембріогенезу обумовлюють більшу потребу в об'ємі лікувальної допомоги дітям.

2. Дослідження характеру глікозилюваності АКГП у дітей з високим рівнем стигм дізембріогенезу можливо використовувати з метою прогнозу перебігу патологічних станів та відповіді на лікування.

3. За допомогою статистичної обробки даних визначено, що за «Шкалою аналізу фенотипу» при ЗПМР = 3 бали ймовірно можна прогнозувати з великою вірогідністю показник Cs та тривалість лікування, а найбільший вплив на показник Cs оказують наявність ЧЦЛА та ЗПМР.

### CLINICAL MANIFESTATIONS OF DISORDERS OF PROTEIN GLYCOSYLATION IN CHILDREN WITH HIGH LEVEL OF STIGMATIZATION

D.Tokarev

KZ «DSKMTSMD named after prof. Rudnev M.F.» DOR  
(Dnepropetrovsk, Ukraine)

**Summary.** The article presents the results of a study of the clinical status and phenotypic characteristics of children with impaired glycosylation of proteins, particularly protein microheterogeneity of acute phase  $\alpha$ -1-acid glycoprotein, as a marker of disturbance of protein glycosylation, on the background of high level of stigmatization. The aim of the study was to explore the clinical manifestations of disorders of glycosylation  $\alpha$ -1 acid glycoprotein on the background of the high level of stigmatization in newborns. The study involved 70 neonates with high level of stigmatization in combination with various multiorgan lesions and 30 newborns without high level of stigmatization combined with pathological states in the neonatal period. The features of neurological disorders, symptoms of seizures, infection, dysfunction of the gastrointestinal tract, hemorrhagic manifestations of the syndrome, jaundice in newborns with high levels of stigmatization violation glycosylation  $\alpha$ -1 acid glycoprotein were revealed. Using statistical methods for studying a correlation between the scale of the analysis of the phenotype Cs index, duration of treatment, which in turn allows to use the data with predictive purpose in clinical practice was ascertained.

**Keywords:** congenital disorders of glycosylation,  $\alpha$ -1 acidic glycoprotein, high level of stigmatization, lectin, newborns, phenotype.

УДК: 616.348-002.44-053.31

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ И АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ У НОВОРОЖДЁННЫХ С НЕКРОТИЧЕСКИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

А. Б. Гусейнова

Азербайджанский Медицинский Университет  
(г. Баку, Азербайджан)**Ключевые слова:** некротический энтероколит, реосорбилакт, нейромышечная блокада.**Резюме.** В статье представлены результаты исследования 128 больных с учётом оценки клинического течения предоперационной подготовки, анестезиологического пособия, изучения центральной гемодинамики, математического анализа ритма сердца у новорожденных, оперированных по поводу некротического энтероколита (НЭК). В зависимости от применяемого метода анестезии больные были подразделены на 4 группы. Исследования проводилось на 5-и этапах анестезии: после премедикации, индукция в наркоз, начало операции, травматичный момент операции и пробуждение. Оценка показателей гемодинамики: частоты сердечных сокращений, артериального давления. Исследование по применению реосорбилакта показало, что применение этого препарата при гиповолемическом состоянии у новорожденных способствовало улучшению как показателей центральной гемодинамики, так и микроциркуляции. Многокомпонентная анестезия с использованием ингаляционного анестетика севофлюрана характеризуется быстрой и легкой индукцией, плавностью течения периода поддержания анестезии, приводит к уменьшению потребности в мышечных релаксантах на 20%. Применение многокомпонентной анестезии с ГОМК в сочетании с фентанилом является оптимальным методом при экстренных оперативных вмешательствах с гиподинамическим типом кровообращения.**Введение**

Актуальной проблемой неонатологии, которая существенно влияет на показатели заболеваемости и смертности новорожденных, является некротический энтероколит (НЕК). Бурное развитие неонатологии и реаниматологии сделало возможным выживание детей, развившихся глубоко недоношенными, перенесших гипоксию в родах, а также родившихся с тяжелыми врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2, 3]. Подавляющее большинство детей с (НЭК) (90,0%) недоношенные с массой тела менее 1500 г, поэтому НЭК называют «болезнью выживших недоношенных» [4-6]. Согласно литературным данным, частота НЭК составляет 4-28% от числа всех новорожденных, госпитализированных в отделение реанимации [1, 2, 7]. Несмотря на очевидные успехи неонатологии, НЭК остается одним из наиболее опасных заболеваний, сопровождающихся высокой летальностью и инвалидизацией больных. Проведенный нами анализ многочисленной отечественной и зарубежной литературы показал, что несмотря на большое количество исследований, посвященных НЕК, предоперационная подготовка, выбор методов анестезиологического пособия представлены крайне скудно. По мнению большинства авторов, остаются дискуссионными следующие вопросы: 1) объем и тактика предоперационной подготов-

ки, 2) показания к оперативному вмешательству, 3) выбор методов анестезии [8-11].

Цель работы: Оптимизировать предоперационную подготовку и анестезиологическую защиту новорожденных, оперированных по поводу НЭК, путем совершенствования известных и поиска наиболее эффективных методов анестезии.

**Материал и методы исследования**

Исследование выполнено в институте Педиатрии за период с 2010 по 2014 год. В работе представлены результаты исследования 128 больных с учётом оценки клинического течения предоперационной подготовки, анестезиологического пособия, изучения центральной гемодинамики, математического анализа ритма сердца у новорожденных, оперированных по поводу НЭК. В зависимости от применяемого метода анестезии больные были подразделены на 4 группы. В IA (56 детей) подгруппе анестезия проводилась с применением изофлюрана, в IB подгруппе (12 детей) – с применением севофлюрана, во IIА подгруппе (26 детей) – с ГОМК, а во IIБ подгруппе (24 детей) многокомпонентная анестезия проводилась с до-рмикумом. Исследования проводилось на 5-и этапах анестезии: I этап – после премедикации, II этап – индукция в наркоз, III этап – начало операции, IV этап – травматичный момент операции, V этап – пробуждение. Оценка показателей гемо-

динамики: частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (АДс), диастолического артериального давления (АДд), среднего артериального давления (АДср) проводилась аппаратом *Cardiosar* (США), капнометрия проводилась анализатором «Кармон» (Россия). Исследования проводили в режиме мониторинга.

Для оценки центральной гемодинамики использовали компьютерную систему «Кармон», позволяющую оценивать показатели гемодинамики в режиме реального времени у детей любого возраста с одновременным анализом кардиоинтервалографии. С помощью системы «Кармон» проводили исследование кровообращения по методу импедансной реографии по Тищенко, которая наиболее удобна для изучения центральной гемодинамики у новорожденных. Для определения состояния нейромышечной блокады был применен нами *TOF* монитор.

### Результаты исследования и обсуждение

Степень риска оперативного вмешательства при НЭК у новорожденных мы разделили на три, для определения степени риска оперативного вмешательства мы рассчитывали сумму баллов. К первой степени риска оперативного вмешательства были отнесены дети, сумма баллов которых не превышала 20-ти. Это были дети с низкой массой тела. Они имели минимальную степень риска анестезии и оперативного вмешательства. Ко второй степени отнесены дети, у которых отмечались нарушения мозгового кровообращения. Им требовалась более длительная предоперационная подготовка. К третьей степени были отнесены дети, у которых наблюдались сочетанные пороки развития жизненно важных органов и тяжелой внутричерепной травмы. В результате проведенного исследования выяснилось, что из 128 детей 51 новорожденный относились к третьей степени риска, 42 детей имели вторую степень риска и 35 детей – минимальную степень риска. Также данное исследование показало, что НЕК чаще всего возникал у недоношенных детей с неблагоприятным преморбидным фоном, что играло важную роль в прогнозе результатов лечения.

Одной из задач нашего исследования была оптимизация предоперационной подготовки при перфоративных формах НЭК. Продолжительность предоперационной подготовки варьировала от экстренной (1-2 часа) до длительной (2-3 суток). Критерии готовности пациентов на операцию оценивалась совместно реаниматологом, анестезиологом и хирургом. Отсутствие динамики до и после подготовки к операции, возможно, требует пересмотра объема и продолжительности предоперационной подготовки у этих детей с целью повышения ее эффективности.

Предоперационная подготовка при перфоративных формах НЭК включала следующие мероприятия: 1) отмена энтерального кормления, 2) декомпрессия желудка, 3) инфузионная терапия и

парентеральное питание, 4) антибактериальное лечение, 5) иммуностимулирующая терапия.

Особенность инфузионной терапии при НЭК заключается в назначении больших объемов жидкости – не менее 150 мл/кг/сутки. Наши наблюдения показали, что меньший объем инфузионной терапии ухудшает результаты лечения. При этом необходимо контролировать поступление жидкости и ее выведение путем измерения диуреза и веса ребенка. При этом количество мочи должно возрасти на 1,0 -1,5 мл/кг/сутки. Одной из задач нашего исследования было изучение применения реосорбилакта в предоперационной подготовке у новорожденных с НЭК. Проведенные нами исследования по применению реосорбилакта показали, что показанием для его введения являются артериальная гипотензия, гипопроотеинемия (<50 г/л) и случаи гипоосмолярного отека головного мозга.

Для выявления положительных свойств реосорбилакта у новорожденных, нами было проведено исследование влияния данного препарата на показатели центральной гемодинамики, водно-электролитного баланса при НЭК. В исследование были включены 22 новорожденных с III-IV стадиями НЭК. Реосорбилакт вводился путем быстрой внутривенной инфузии в течение 20 минут в дозе 10 мл/кг веса тела. Изучение гемодинамики показало, что после инфузии препарата отмечалось существенное улучшение сердечного выброса. Об этом свидетельствовало достоверное увеличение ударного (29%) и сердечного (30%) индексов ( $p < 0,05$ ). Достоверной динамики САД не отмечалось, но в группе с применением реосорбилакта после завершения инфузии САД становилось достоверно выше, чем в группе с применением 0,9% физиологического раствора. А также после инфузии реосорбилакта отмечалось снижение ОПС, а после инфузии физиологического раствора такого не наблюдалось, что свидетельствовало об улучшении микроциркуляции. Следовательно, применение реосорбилакта при гиповолемическом состоянии у новорожденных с НЭК способствовало улучшению показателей центральной гемодинамики. Подобранная нами доза препарата 10 мл/кг у новорожденных с НЭК более эффективна, чем введение 20 мл/кг.

Для оптимизации анестезиологического пособия нами был изучен и проведен сравнительный анализ разных вариантов хирургического вмешательства по поводу НЭК. Оценка анестезии при многокомпонентной анестезии с изофлюраном проведена у 56 новорожденных. В большинстве случаев индукция в наркоз проходила гладко. У 2-х больных мы наблюдали явления раздражения дыхательных путей анестетиком, которые выражались в кашле и частичном ларингоспазме и купировались самостоятельно в течение короткого времени. Общее время индукции в наркоз составило 486,6 сек. (8 мин. 6 сек.) $\pm$ 22,4 сек. Индукция в наркоз сопровождалась незначительным увеличением ударного объема на 1,8%. Несмо-

тря на увеличение ЧСС на 8,9% ( $p < 0,05$ ), реакция кровообращения на операционную травму полностью соответствовала картине переходной нормодинамии. При изофлюрановом наркозе МОК, в основном, оставался на уровне исходных величин. Работа левого желудочка сердца возрастала на фоне неизмененного УО по сравнению с исходом в среднем на 3,9% ( $p < 0,01$ ) за счет снижения АДср на 11,5% и увеличения ЧСС на 8,9%. Поскольку МОК почти не изменился, изменение основных компонентов (увеличение ЧСС и УО на фоне снижения АДср и ОПС позволяют сделать вывод, что гемодинамический режим вышел на более напряженный механизм регуляции. А это указывает на гемодинамический стресс, который произошел на фоне действия изофлюрана.

На протяжении всего периода изофлюранового наркоза были изучены показатели кардиоинтервалографии. Был обнаружен выраженный дисбаланс в показателях кардиоинтервалографии. На фоне уменьшения  $M_o$  на 30,8% ( $p < 0,001$ ) отмечалось значительное уменьшение среднеквадратичного отклонения ( $G$ ) в 3 раза ( $p < 0,001$ ) и вариационного размаха ( $\Delta X$ ) на 2,5 ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходом.  $A M_o$  оказался больше, по сравнению с исходом, в 0,46 раза. ИН увеличился на 442% от I этапа. У всех больных на III этапе отмечалось преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы, которое выражалось в повышении показателей  $M_o$ ,  $A M_o$  и значительное угнетение парасимпатического звена. Показатели, которые характеризуют активность центрального контура управления ритмом сердца: ИН, ВПР, ИВР, ПАПР значительно увеличивались по сравнению с исходными уровнями. Причиной всех вышеуказанных изменений показателей КИГ во время разреза кожи является болевой синдром, как основной фактор, вызывающий выраженные нарушения вегетативного гомеостаза. Следовательно, изменение показателей variability сердечного ритма во время изофлюранового наркоза указывают на наличие напряжения компенсаторно-адаптационных механизмов.

Оценка многокомпонентной анестезии севофлюраном проведена у 12 новорожденных с НЭК. Применялась методика быстрой «болусной» ингаляционной индукции. Индукция характеризовалась быстрым развитием хирургической стадии III в течение  $2'12'' \pm 18,5''$ , без психомоторного возбуждения и раздражения дыхательных путей (икота, задержка дыхания, гиперсаливация, ларинго- и бронхоспазм) во всех случаях. Исследования проводились на 5-и этапах анестезии. Выявлено, что показатели артериального давления снижаются в зависимости от дозы. Так АДср при 1 МАК снизилось в среднем на 2,6%, а при 1,5 МАК на 3,2% ( $p < 0,01$ ). Уменьшение ОПС на 17,1% ( $p < 0,01$ ) снижает постнагрузку левого желудочка и таким образом, поддерживая ударный объем более оптимальным, который выражался незначительным увеличением УО на 1,6%. По

ЧСС не выявлено статистически значимых различий, изменений ЧСС в зависимости от концентрации анестетика не отмечается.

При анализе расхода количества внутривенных анестетиков установлено, что доза вводимого фентанила в группе с севофлюраном практически не изменялась, а доза недеполяризующего релаксанта рокурониума снижалась на 20%.

Анализ variability сердечного ритма при севофлюрановом наркозе выявил дисбаланс в показателях. На фоне уменьшения  $M_o$  на 31,2% ( $p < 0,001$ ) отмечалось значительное уменьшение  $G$  в 3 раза ( $p < 0,001$ ) и  $\Delta X$  на 26% по сравнению с исходом на II этапе исследования. На этапе разреза кожи отмечалось преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы, которое выражалась повышением  $M_o$ ,  $A M_o$  и значительное угнетение парасимпатического звена, выражающиеся в снижении показателей  $\Delta X$ . Причиной этих изменений variability сердечного ритма явился болевой синдром, как основной фактор, вызывающий выраженные нарушения вегетативного гомеостаза. Анализ показателей кардиоинтервалографии позволил нам сделать вывод о необходимости включения в индукцию и фентанила в расчетной дозировке. Множество перечисленных выше положительных свойств севофлюрана делают его оптимальным для многокомпонентной анестезии у новорожденных с НЭК. Многокомпонентная анестезия с применением севофлюрана на этапах вводного и базисного наркоза обеспечивают адекватную защиту новорожденных при оперативных вмешательствах по поводу НЭК. Хороший миорелаксирующий эффект данного препарата способствует снижению потребности в недеполяризующих мышечных релаксантах во время операций.

Во время оперативного вмешательства по поводу НЭК нами была использована также методика многокомпонентной анестезии на основе наркотического анальгетика и гипнотика ГОМК или дормикума с применением мышечного релаксанта эсмерона. У 24 пациентов индукция в наркоз осуществлялась раствором дормикума в дозе 0,3-0,5 мг/кг и фентанила в дозе 5-6 мкг/кг. Общее время индукции в наркоз составило 172,3 сек (2 мин 52 сек)  $\pm 6,2$ . У двух больных после введения дормикума наблюдалось икота.

У 26 больных вводный наркоз осуществлялся раствором ГОМК в дозе 80-100 мг/кг и фентанила в дозе 5-8 мкг/кг. Общее время индукции в наркоз составило 360 сек. (6 мин.)  $\pm 20,1$ . Ларингоспазма и бронхоспазма во время индукции не отмечалось. Следовательно, наименьшее время индукции в наркоз оказалось при применении дормикума, а наибольшее время – при ГОМК. Анализ результатов исследования центральной гемодинамики и variability сердечного ритма при двух вариантах ингаляционной анестезии показал, что при оперативных вмешательствах по поводу НЭК у новорожденных с гиподинамическим ти-



пом кровообращения оптимальным является многокомпонентная анестезия с ГОМК в сочетании с фентанилом и рокурониумом.

Анализ эффективности недеполяризующих мышечных релаксантов с изучением начала и длительности нейромышечного блока (НМБ) при многокомпонентной анестезии установил, что при использовании рокурониума в дозе 0,6 мг/кг полный нейромышечный блок развивается через  $86 \pm 4$  сек. Продолжительность эффективного нейромышечного блока (Т1-0%, TOF-10%) –  $44,9 \pm 5,3$  минут.

Использование недеполяризующего мышечного релаксанта рокурониума как компонента анестезии способствовало хорошей миорелаксации при хирургических вмешательствах по поводу НЭК.

### Выводы

1. Исследование по применению реосорбилакта показало, что применение этого препарата при гиповолемическом состоянии у новорожденных с НЕК способствовало улучшению как показателей центральной гемодинамики, так и микроциркуляции.

2. Многокомпонентная анестезия с использованием ингаляционного анестетика севофлюрана характеризуется быстрой и легкой индукцией,

### Литература

1. Арапова А.В. Язвенно-некротический энтероколит у новорожденных / А.В.Арапова, Е.Б.Ольхова, В.Е.Щитинин // Детская хирургия. – 2002. – №1. – С.11 – 15.
2. Пулин А.М. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных /А.М. Пулин // Мир медицины. – 2000. – №9. – С. 34 – 36.
3. Albanese C.T. Necrotizing enterocolitis / C.T. Albanese, M.I. Rowe // Seminars in pediatric surgery. – 1995. – Vol.4, №4. – P. 200 – 206.
4. Reangtrakool R. Necrotizing enterocolitis: a comparison between full-term and preterm neonates / R.Reangtrakool // J.Med. Assoc. Thai. – 2001. – Vol. 84. – № 3. – P. 323 – 331.
5. Ostlie D. Necrotizing enterocolitis in full term neonate / D. Ostlie // J. Pediatr. Surg. – 2009. – Vol. 38, №7. – P. 1039 – 1042.
6. Salhab W.A. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopment outcome in extremely low a weight infants <1000g / W.A.Salhab // J. Perinatal. – 2004. – Vol. 24. – P. 534 – 540.
7. Boston V.E. Necrotizing enterocolitis and localized intestinal perforation: different diseases or ends of a spectrum of pathology / V.E.Boston // Pediatr. Surg. Int. – 2006. – Vol. 22, №6. – P. 477 – 484.
8. Albanese C.T. Necrotizing enyeroocolitis / C.T. Albanese, M.I. Rowe // Pediatric Surgery. – Mosby – Year Book. – 1995. – P. 1297 – 1320.
9. Brown E.G. Preventing necrotizing enterocolitis in neonates / E.G.Brown, A.Y.Sweet // JAMA. – 2008. – Vol. 240. – P. 2452 – 2454.
10. David J. Annibale Necrotizing enterocolitis Associate, Updated: Oct 24, 2008.
11. Bohnhorst B. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants / B.Bohnhorst // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 143, № 14. – P. 484 – 487.

плавностью течения периода поддержания анестезии, приводит к уменьшению потребности в мышечных релаксантах на 20%.

3. Применение дормикума в составе многокомпонентной анестезии при экстренных оперативных вмешательствах у новорожденных по поводу НЭК возможно лишь после проведения предоперационной коррекции гиповолемических нарушений.

4. Применение многокомпонентной анестезии с ГОМК в сочетании с фентанилом является оптимальным методом при экстренных оперативных вмешательствах с гиподинамическим типом кровообращения.

5. Применение недеполяризующего мышечного релаксанта рокурония у новорожденных, оперированных по поводу НЭК, создает эффективную по данным монитора TOF-Guard и клинических данных миоплегию в зависимости от индукционной дозы.

### Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется изучить влияние ингаляционного анестетика севофлюрана при других оперативных вмешательствах в неонатальной хирургии.

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ  
ПІДГОТОВКИ ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОЇ  
ДОПОМОГИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
З НЕКРОТИЧНИМ ЕНТЕРОКОЛІТОМ***А. Б. Гусейнова***Азербайджанський  
медичний університет  
(м. Баку, Азербайджан)**

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження 128 хворих з урахуванням оцінки клінічного перебігу передопераційної підготовки, анестезіологічної допомоги, вивчення центральної гемодинаміки, математичного аналізу ритму серця у новонароджених, оперованих з приводу некротичного ентероколіту (НЕК). У залежності від застосовуваного методу анестезії хворі були поділені на 4 групи. Дослідження проводилося на 5-й етапах анестезії: після премедикації, індукція в наркоз, початок операції, травматичний момент операції і пробудження. Оцінка показників гемодинаміки: частоти серцевих скорочень, артеріального тиску. Дослідження щодо застосування реосорбілакту показало, що застосування цього препарату при гиповолемическому стані у новонароджених сприяло поліпшенню як показників центральної гемодинаміки, так і мікроциркуляції. Багатокомпонентна анестезія з використанням інгаляційного анестетика севофлюрана характеризується швидкою і легкою індукцією, плавністю перебігу періоду підтримки анестезії, призводить до зменшення потреби в м'язових релаксантах на 20%. Застосування багатокомпонентної анестезії з ГОМК у поєднанні з фентанілом є оптимальним методом при екстрених оперативних втручаннях з гіподінамічним типом кровообігу.

**Ключові слова:** некротичний ентероколіт, реосорбілакт, нейром'язова блокада.

**OPTIMIZING OF PREOPERATIVE  
PREPARATION AND ANESTHESIA CARE  
IN NEWBORNS WITH NECROTIZING  
ENTEROCOLITIS***A.B. Huseynova***Scientific Research Institute of Pediatrics named  
after K. Faradzheva  
(Baku, Azerbaijan)**

**Summary.** The article presents the results of a study of 128 patients to assess the clinical course of preoperative preparation, anesthetic technique, the study of central hemodynamics, mathematical analysis of heart rhythm in newborns operated on necrotizing enterocolitis (NEC). Depending on the method of anesthesia, patients were divided into 4 groups. Studies were carried out on 5-stages of anesthesia: after premedication, induction of anesthesia, the beginning of the operation, the time of surgery and traumatic awakening. Assessment of hemodynamic parameters was provided: heart rate, blood pressure.

Study on the application of reosorbilact showed that the use of this drug in the hypovolemic state in newborn helped to improve as a central hemodynamics and microcirculation. Multi-agent anesthesia with an inhalation anesthetic sevoflurane is characterized by fast and easy induction, leads to decrease the need in muscle relaxants by 20%. The use of multi-agent anesthesia with GHB in combination with fentanyl is the best method for emergency surgical interventions with hypodynamic type of circulation.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis, reosorbilact, neuromuscular blockade.

**В.К.Літовка, С.В.Веселий,  
К.В.Латишов, Г.О.Сопов,  
О.В.Черкун, П.О.Лепіхов**

Клініка дитячої хірургії ім. проф. М.Л.Куца  
Донецького національного медичного університету  
ім. М.Горького  
(м. Красний Лиман, Україна),  
Обласна дитяча клінічна лікарня  
(м. Донецьк, Україна)

**Ключові слова:** бронхогенна кіста, ентерогенна кіста, діти.

**Резюме.** Кісти первинної кишки у дітей зустрічаються рідко. В клініці дитячої хірургії імені професора М.Л.Куца за останні 30 років перебувало на лікуванні 43 дитини з кістами первинної кишки у віці від одного місяця до п'ятнадцяти років. Бронхогенні кісти було діагностовано у 32 хворих, ентерогенні – у 11. Осіб жіночої статі було 23, чоловічої – 20. Внутрішньолегеневе розташування бронхогенних кіст було у 23 дітей, медіастінальне – у 9. Визначені показання до хірургічного лікування, проаналізована його ефективність. Своєчасна діагностика й адекватне оперативне лікування значно зменшують кількість несприятливих результатів.

## Вступ

Кісти первинної кишки у дітей зустрічаються порівняно рідко. Вони діляться на бронхогенні й ентерогенні [2, 8]. Бронхогенні кісти зустрічаються частіше, ніж ентерогенні [1-3, 5-10]. Їх поява обумовлена порушенням розвитку первинної кишки. Ці вроджені кістозні утворення за розташуванням можуть бути центральними, що сформовані вздовж трахеї, розташовані в межостінні або в межах паренхіми кореня легені, та периферичними [1, 6, 7, 9]. Бронхогенні кісти, як правило, тонкостінні, заповнені густою, в'язкою рідиною зі дескватомованим епітелієм, містять у стінці невелику кількість гладких м'язів, іноді - хрящі. Зсередини кісти вкриті бронхіальним епітелієм [1, 3, 10].

Бронхогенні кісти можуть бути абсолютно безсимптомними аномаліями та виявляються лише під час рентгенологічних досліджень грудної клітини (флюорографії). В інших випадках вони можуть здавлювати дихальні шляхи і бути причиною респіраторного дистресу або респіраторної інфекції. Також клінічні симптоми з'являються при інфікуванні кісти або прориву її в плевральну порожнину, бронх [1, 7, 9]. При цьому з'являється лихоманка, кашель з виділенням гноєвидного мокротиння, вкрай рідко відзначається кровохаркання. Ризик розвитку ускладнень обумовлює необхідність ранньої діагностики та своєчасного лікування дітей з вродженими кістами легенів і середостіння [1, 6, 7].

Основним методом діагностики бронхогенних кіст є рентгенологічний [1-3]. Рентгенологічними ознаками даної патології є: обмежене кулясте утворення та розширення тіні центрального відділу середостіння, поява округлої тіні з чіткими контурами. За наявності сполучення з дихальними шляхами ці утворення можуть бути наповнені повітрям. Кісти, наповнені рідиною та повітрям, характеризуються рівнем рідини з газовим пухирем.

Ентерогенні кісти середостіння (ентерокісто-

ма) у дітей зустрічаються набагато рідше за бронхогенні. За даними різних авторів, вони складають 0,7-5,0% всіх пухлиноподібних утворень середостіння [2, 7]. Стінки ентерокістом нагадують будову стінок травного тракту. Ентерогенні кісти утворюються в період ембріонального розвитку з дорсальних відділів первинної кишкової трубки зародка, локалізуючись у нижніх відділах заднього середостіння, часто примикають до стравоходу [2, 3, 7].

Залежно від ступеня подібності їх будови з різними відділами травного тракту прийнято виділяти: стравохідні, шлункові, кишкові. Шлункові кісти зустрічаються дещо частіше, локалізуються переважно у задньонижньому відділі середостіння, праворуч. Вони, як правило, однокамерні. Кишкові кісти, що подібні за будовою до стінки кишки, відносяться до найбільш рідкісних кіст середостіння, мають також однокамерну будову. Стравохідні кісти в літературі майже не висвітлені і зустрічаються казуїстично рідко [9].

Найбільш частими клінічними симптомами ентерокістом середостіння є кашель, задишка, ціаноз, тахікардія, біль у грудях, дисфагія і нездужання. Здавнення судин кістою, що зростає, досить швидко призводить до різних порушень серцевої діяльності. Лише в 25% випадків ентерокістами протікають безсимптомно [3, 7, 9].

Рентгенологічно ентерогенні кісти проявляються неправильно-круглястим або овоїдним утворенням з вертикальним розташуванням довгого його діаметру. Ентерокістома частіше розташовується в середньому і нижньому відділах заднього середостіння. Конттури тіні ентерокістом нечіткі.

У зв'язку з ризиком можливого розвитку ускладнень кіст первинної кишки, більшість авторів є прихильниками раннього видалення кістозного утворення після його виявлення, незалежно від віку пацієнта. Виконується бокова торакотомія або торакоскопічне видалення кістозного утворення середостіння [4-6, 8-10].

**Мета і завдання дослідження:** оптимізація тактики лікування дітей із кістами первинної кишки.

### Матеріали та методи

У клініці дитячої хірургії імені професора М.Л.Куца за останні 30 років перебувало на лікуванні 43 дитини з кістами первинної кишки у віці від одного місяця до п'ятнадцяти років. Бронхогенні кісти діагностовані у 32 хворих, ентогенні - у 11. Осіб жіночої статі було 23, чоловічої - 20. Внутрішньолегеневе розташування бронхогенних кіст мало місце у 23 дітей, медіастинальне - у 9. Для діагностики використовували оглядову рентгенографію органів грудної клітки, комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ). Для отримання якісних зрізів дітям молодшого віку дослідження доводилося проводити під загальною анестезією. Загальнодоступним і не менш інформативним, на наш погляд, є ультразвукове дослідження (УЗД).

### Результати та їх обговорення

При бронхогенних кістах середостіння майже у половини (4) пацієнтів захворювання перебігало безсимптомно, кісти виявилися випадковою знахідкою при рентгенографії органів грудної клітки. У 5 дітей відзначався нав'язливий кашель, болі в грудній клітці, задишка. Ці хворі неодноразово лікувалися з приводу бронхіту, пневмонії. У п'яти пацієнтів мали місце ознаки інтоксикації: слабкість, знижений апетит, гіпертермія, швидка стомлюваність. Прорив кісти в плевральну порожнину з розвитком пневмотораксу спостерігався в одного хворого.

Бронхогенні кісти легені в 11 випадках протікали безсимптомно. У 8 хворих відзначалися часті респіраторні захворювання. У маленьких пацієнтів відзначалися епізоди виражених дихальних розладів через удушення значних за обсягом легневих ділянок (2 дитини). У 8 спостереженнях хворі скаржилися на періодичні болі в грудях, покашлювання, задишку. У 4 дітей відзначалися ознаки інтоксикації: гіпертермія, слабкість, знижений апетит, швидка стомлюваність, у 1 - кровохаркання, у 3 - кашель з виділенням гнійного мокротиння, що було характерно для дренажу кісти в бронх. Прорив бронхогенної кісти в плевральну порожнину з розвитком пневмотораксу спостерігався у 1 хворого. У 5 дітей відмічено відставання у фізичному розвитку.

З метою отримання максимальної інформації УЗД проводили в різних положеннях пацієнта: лежачи на спині, на животі, правому, лівому боці і сидячи. У передбачуваній зоні інтересу для уточнення інформації виконували поперечні й косі зрізи під різними кутами широкосмуговим лінійним датчиком з частотою випромінювання 5-12 МГц (рис. 1).

Об'єм оперативного лікування визначали в кожному випадку індивідуально, залежно від розміру та локалізації кісти, а при ускладненні - від його характеру. Серед наших спостережень в усіх випадках кісти були поодинокими. Після попередньої підготовки усі пацієнти з бронхогенними кістами були прооперовані. Енуклеація бронхогенних кіст проведена у 18 дітей, видалення кісти шляхом атипичної резекції легені - у 10 дітей,

лобектомія - у 4 пацієнтів. Летальних випадків не відзначалося.

Наводимо наше спостереження, в якому поряд з бронхогенною кістою була трахеомаліяція. Дитина К., 15 років (історія хвороби № 12953), поступила в клініку дитячої хірургії 07.11.2007 р. зі скаргами на періодичний кашель. З анамнезу захворювання встановлено, що у вересні 2007 року, під час проведення флюорографії, виявлено пухлиноподібне утворення верхнього середостіння праворуч.

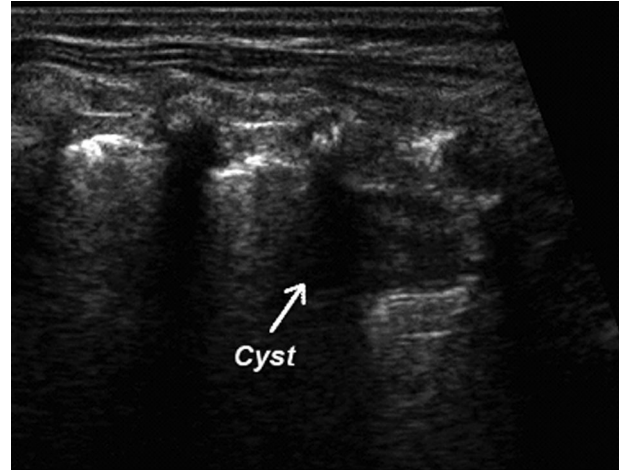


Рис. 1. Бронхогенна кіста при УЗД

Загальний стан дитини середньої тяжкості, самопочуття задовільне. Ознак дихальної недостатності немає. Шкірні покриви помірно бліді, чисті. Грудна клітка правильної форми, симетрична. Обидві половини її рівномірно беруть участь в акті дихання, перкуторно зліва легневий звук на усьому протязі, праворуч укорочення в задньо-верхніх відділах паравертебрально. Аускультативно дихання прослуховується над усіма легневими полями, хрипів немає.

Оглядова рентгенографія органів грудної клітки (7.11.07 р.): у проекції верхнього середостіння праворуч тінь об'ємного утворення до 5 см в діаметрі, округлої форми. Спиральна КТ (9.11.07 р.) органів грудної клітки: додаткових утворень, інфільтратів в обох легенях не виявлено. Легневий малюнок з обох сторін не змінений, корені легенів структурні, не розширені. Плевральні порожнини з обох сторін вільні. У задньо-верхньому середостінні праворуч візуалізується округлої форми утворення з рівними чіткими контурами, м'якотканинної щільності, розмірами 4×3,8×6 см. Деструктивних змін кісткових структур на рівні дослідження не виявлено. З попереднім діагнозом: кіста (бронхогенна?, дермоїдна?) задньо-верхнього середостіння праворуч, пухлина (гангліоневрома?), дитина оперована 14.11.2007 р. (хірург - к.мед.н. В.К.Літовка).

Передньобокова торакотомія праворуч довжиною до 15 см. Верхня доля пухки підпаяна до медіастинальної плеври та пухлиноподібного утворення в задньо-верхньому середостінні. Тупим і гострим шляхом доля відокремлена. При ревізії встановлено, що пухлиноподібне утворення еластичної консистенції, нерухоме, розмірами 6,5×4,5×3,5 см, прилягає до хребта і непарної вени. Над пухлиною розсічена медіастинальна плевра у



поперечному напрямку, виділено кістозне утворення, що йде своєю основою до трахеї. Пункція утворення - отримано тягучий, білястий вміст з фібрином. Капсула його розсічена - евакуйоване ще до 2,5 см<sup>3</sup> аналогічного вмісту, частина оболонки висічена. Встановлено, що оболонки утворення, що примикають до трахеї, мають з нею загальну стінку. У цій зоні хрящові кільця трахеї не визначаються (є трахеомаліяція). При гіпервентиляції легень в рану вибухає у вигляді дивертикула стінка трахеї (розмірами 3×2,5 см). При спробі демукоїзації дна кісти, остання з'єдналася з просвітом трахеї. У поперечному напрямку зроблений розріз над інтубаційною трубкою довжиною 1,5 см, з подальшим ушиванням стоншеної стінки трахеї із задньою стінкою оболонки кісти, що залишилися. Відновлена цілісність медіастінальної плеври. Рана ушита наглухо до поліхлорвінілового дренажу, поставленого у VIII міжребер'я через окремих розріз. Система по Бюллау.

Висновок патогістологічного дослідження (№ 8891-94): багатокамерна кіста, стінки якої представлені сполучною тканиною, зсередини вистелені респіраторним епітелієм. У стінках кісти розташовані ділянки гіалінового хряща, вогнища запалення. Просвіт кісти частково заповнений слизовим ексудатом і деформованим респіраторним епітелієм. У задовільному стані дівчинка виписана додому 29.11.2007 р. Оглянута через 2, 3 місяці, 1, 2 і 4 роки. Скарг немає. Рентгенологічно осередкові тіні в середостінні не визначаються. Під час трахеоскопії визначається незначна деформація в зоні ушитої трахеї.

Наявність неускладненої кісти легень само по собі мало впливає на здоров'я дитини. Ризик пов'язаний з ускладненнями, час виникнення яких важко передбачити. Це змушує ставитися до неускладнених внутрішньолегеневих кіст як до потенційно небезпечного захворювання. У зв'язку з чим доцільно їх радикальне видалення у віці 1-1,5 років. При напружених кістах легень, особливо у новонароджених, необхідно віддавати перевагу терміновим операціям.

Наводимо клінічний випадок, коли кістозне утворення розташовувалося біля кореня долі легень. Дитина К., 1 року (історія хвороби № 2142), поступила до клініки 28.02.11 р. без скарг. З анамнезу захворювання відомо, що внутрішньоутробно, при проведенні УЗД плоду у дитини виявлена кіста лівої легень. У шестимісячному віці на рентгенограмі виявлено зміни у верхній долі лівої легень. З грудня 2010 р. у пацієнта з'явився кашель, фебрильна лихоманка. Лікувався амбулаторно без ефекту, потім стаціонарно в клініці (у січні 2011 р.), отримав антибактеріальну терапію, стан покращився, був обстежений на КТ, виявлено кістозне утворення заднього середостіння.

Загальний стан при надходженні середньої тяжкості за основним захворюванням. У легенях везикулярне дихання, ослаблене зліва у верхніх відділах. Тони серця ритмічні, приглушені. У клініці обстежений. УЗД органів грудної клітини (01.03.2011 р.): зліва у верхній долі легень по передній поверхні візуалізується ділянка безповітряної тканини, розміром 34×21×35 мм. Спіральна КТ (25.01.2011 р.): в задньому серед-

остінні ліворуч визначається неоднорідної структури утворення з ділянками рідини, розмірами 2,9×2,9×4,2 см. У S3 верхньої долі лівої легень визначається неправильної форми ущільнення легеневої тканини, розмірами 4×2 см. Рентгенографія органів грудної клітки (28.02.2011 р.): зліва в верхньозадньому середостінні неоднорідне затемнення з відносно чіткою межею, розмірами 4,5×4 см. У зв'язку з виявленими бронхогенною кістою заднього середостіння й ателектазом верхньої долі лівої легень, хворому 11.03.2011 р. було виконано оперативне лікування (хірург - професор Веселий С.В.).

Передньобочкова торакотомія зліва в IV міжребер'ї довжиною 11 см. Гемостаз. В рану передлежить ліва легень. Верхня доля її спалася, II і III сегменти не вентилюються, синюшного кольору. Нижня доля й язичкові сегменти лівої легень повітряні, еластичні, вентилюються задовільно. Біля кореня верхньої долі лівої легень виявлено округле щільноеластичне утворення, розташоване в паренхімі III сегменту і (частково) в задньому середостінні. Верхня доля виведена в рану. У воротах її розсічена вісцеральна плевра, проведена економна пневмотомія. Визначені верхньодольова і нижньодольова вени, ліва легенева артерія і артеріальні сегменти верхньої долі, верхньодольовий бронх. Пухлиноподібне утворення представлено кістою овоїдної форми, діаметром до 5,0 см, товщина стінок її близько 0,15 см, знаходиться у хілусі верхньої долі, що викликає практично повну конструкцію III сегментарного бронха (рис. 2). Просвіт кісти розкритий, її вміст - гнійний секрет і газ, проведена аспірація. Кіста сполучається з III сегментарним бронхом, діаметр сполучення 0,15 см. Препарування стінок кісти переважно гострим шляхом. Кіста відокремлена від III сегментарного бронха та судин, і видалена. Ушивання дефекту III сегментарного бронха. Вентиляція I і II сегментів задовільна, вентиляція III сегмента не відновлена. Проведено видалення III сегмента лівої легень. Кровотечі немає. Гемостаз. Бронхіальні свищі не встановлені. Місця «альвеолярного продування» і раньова поверхня верхньої долі ушиті окремими вузловими синтетичними швами. Ліва плевральна порожнина дренована за Бюллау в VII міжребер'ї по середній аксиллярній лінії. Торакотомна рана пошарово ушита наглухо. Шви на шкіру. Асептична пов'язка.



Рис. 2. Бронхогенна кіста під час оперативного лікування

Макропрепарат: кіста, діаметром до 5 см, товщина стінок близько 0,15 см, вміст - гнійний гельоподібний в'язкий секрет, газ. Діагноз після операції: бронхогенна кіста верхньої долі лівої легені та середостіння. Компресія лівого III сегментарного бронха. Ателектаз верхньої долі лівої легені.

Гістологічний висновок (№ 2183-88): бронхогенна кіста, з ділянками епідермоїдної кісти з вираженим хронічним запаленням. У легені - хронічна інтерстиціальна пневмонія з великою кількістю лімфоїдних фолікулів. Післяопераційний період протікав гладко. Пацієнт оглянутий через 1, 4 місяці, 1 і 2 роки. Стан задовільний.

Серед 11 хворих з ентогенними кістами, що спостерігалися, безсимптомний перебіг мав місце у 3 дітей. У інших випадках відзначалася лихоманка, болі в грудній клітці, швидка стомлюваність, задишка, тахікардія. У всіх пацієнтів кісти були одиничними. У лівій плевральній порожнині кісти розташовувалися у 6 дітей, у правій - у 5. Ознаки запалення мали місце у 6 хворих, нагноєння - у 2 хворих. Розміри кіст варіювали від 3-4 см в діаметрі (4 дітей), до 7-8 см (7 дітей). Явищ пенетрації, кровотечі, перфорації ми не спостерігали. Після попередньої підготовки усі пацієнти оперовані (проведена енуклеація кісти). У одному випадку кіста сполучалася вузьким ходом зі стравоходом. Вона була видалена з ушиванням зони сполучення. У другому спостереженні мала місце загальна м'язова стінка. Кістозне утворення було видалено без розтину просвіту стравоходу. Летальних випадків не відзначалося. За патогістологічним дослідженням кісти, що нагадують будову кишкової трубки, були виявлені у 7 дітей, шлунок - у 4 пацієнтів.

Наводимо опис одного з наших спостережень. Дитина С., 7 років (історія хвороби № 5776), поступила в клініку дитячої хірургії зі скаргами на кашель, болі в області грудної клітини зліва. Хворіє близько 1,5 місяців. Лікувався з приводу передбачуваного бронхіту. Особливої поліпшення не відзначалося. При рентгенографії органів грудної порожнини було зроблене припущення щодо дермоїдної (ентогенної?) кісти середостіння. За УЗД діагноз кісти підтверджений. При надхо-

дженні стан середньої тяжкості. Субфебрильна лихоманка. Перкуторно зліва в задньонижніх відділах притуплення перкуторного звуку, ослаблене дихання. Тони серця приглушені, ритмічні. Живіт м'який, безболісний.

01.08.1995 р. була проведена операція (хірург - доц. Кононученко В.П.). Передньобоківий розріз у V міжребер'ї зліва довжиною до 12 см, поширено розітнута плевральна порожнина. У реберно-хребетному куті верхньої третини заднього середостіння ліворуч виявлено кістозне утворення, яке пов'язане нижнім полюсом зі стінкою перикарду, а верхнім полюсом досягає I ребра. Над утворенням розсічена плевра, яка тупо відшарована на всі боки. У нижнього полюса кісти виділені, перетиснуті та перев'язані судини, що живлять новоутворення. Після чого кіста тупо виділена і видалена. Гемостаз. Ушита медіастінальна плевра. Плевральна порожнина осушена і ушита наглухо. Перед ушиванням ліва легеня активно пневматизована і повністю розправилася. Шви на шкіру. Туалет. Асептична пов'язка. Пункція лівої плевральної порожнини, аспірація повітря до негативного тиску.

Макропрепарат: тонкостінна кіста розмірами 6×5 см з гладкою поверхнею. Кіста не розтиналася. Патогістологічний висновок (№ 5366-5369): кіста вислана багаторядним епітелієм, містить шари м'язових елементів, місцями проглядається м'язова пластинка і в підслизовій оболонці. Структура відповідає стінці кісти травної трубки. Післяопераційний період протікав гладко. Рана загоїлася первинним натягом. Шви зняті. Виписаний додому в задовільному стані 12.08.1995 р. Оглянутий через 3, 6 місяців і 2 роки. Скарг немає, здоровий.

### Висновки

Кісти первинної кишки у дітей спостерігаються рідко, у половини хворих вони протікають безсимптомно. УЗД і КТ дозволяють підтвердити діагноз. Об'єм хірургічного втручання залежить від розмірів, локалізації кісти, її взаємовідношення з трахеобронхіальним деревом і стравоходом. Бажане раннє видалення утворення відразу після його виявлення, незалежно від віку пацієнта.

### Література

1. Ашкрафт К.У. Детская хирургия / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер. - СПб.: Хардфорд, 1996. - С. 200-254.
2. Исаков Ю.Ф. Опухоли и кисты грудной полости у детей / Ю.Ф. Исаков, Э.А. Степанов. - М.: Медицина, 1975. - 312 с.
3. Кривченя Д.Ю. Хирургическое лечение бронхогенной и энтерогенной кисты средостения, осложненной внутригрудной компрессией дыхательных путей у детей / Д.Ю. Кривченя, А.К. Слепов, В.П. Завадий // Клінічна хірургія. - 2001. - № 1. - С. 26-28.
4. Митупов З.Б. Минимально инвазивные вмешательства в торакальной хирургии детского возраста : автореф. дис. на соискание науч. степени док. мед. наук / З.Б. Митупов. - М., 2010. - 48 с.
5. Разумовский А.Ю. Эндохирургические операции в торакальной хирургии у детей / А.Ю. Разумовский, З.Б. Митупов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 304 с.
6. Слепов О.К. Хірургічне лікування внутрішньогрудних компресій дихальних шляхів у дітей : автореф. дис. на соискание науч. степени док. мед. наук / О.К. Слепов. - К., 2004. - 35 с.
7. Шароев Т.А. Клинические проявления и рентгенологическая диагностика опухолей и кист средостения у детей / Т.А. Шароев, Н.А. Кошечкина // Рос. педиатрический журн. - 2004. - №6. - С. 34-37.
8. Jesch N. Thoracoscopic surgery in infants and children / N. Jesch, B. Ure // Eur. J. Pediatr. Surg. - 2005. - Vol. 15, № 5. - P. 314-318.
9. Mediastinal cysts: clinical approach and treatment / F. Le Pimpec-Barthes, A. Cazes, P. Bagan [et al.] // Rev. Pneumol. Clin. - 2010. - Vol. 66, № 1. - P. 52-62.
10. Thoracoscopy in children: is a chest tube necessary? / T.A. Ponsky, S.S. Rothenberg, K. Tsao [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. - 2009. - Vol. 19, № 1. - P. 23-25.

**КИСТЫ ПЕРВИЧНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ**

*В.К.Литовка, С.В.Весёлый, К.В.Латышов,  
Г.А.Сопов, А.В.Черкун, П.А.Лепихов*

Клиника детской хирургии  
им. проф. Н.Л.Куца Донецкого национального  
медицинского университета им. М.Горького  
(г. Красный Лиман, Украина),  
Областная детская клиническая больница  
(г. Донецк, Украина)

**Резюме.** Кисты первичной кишки у детей встречаются редко. В клинике детской хирургии имени профессора Н.Л.Куца за последние 30 лет находилось на лечении 43 ребенка с кистами первичной кишки в возрасте от одного месяца до пятнадцати лет. Бронхогенные кисты диагностированы у 32 больных, энтерогенные – у 11. Лиц женского пола было 23, мужского – 20. Внутрилегочное расположение бронхогенных кист имело место у 23 детей, медиастинальное – у 9. Установлены показания к хирургическому лечению, проанализирована его эффективность. Своевременная диагностика и адекватное оперативное лечение значительно уменьшают частоту неблагоприятных исходов.

**Ключевые слова:** бронхогенная киста, энтерогенная киста, дети.

**CYSTS OF THE PRIMARY GUT IN CHILDREN**

*V.K.Litovka, S.V.Veselyy, K.V.Latyshov,  
G.A.Sopov, A.V.Chercun, P.A.Lepichov*

The clinic of pediatric surgery named after  
prof. N.L.Kusch of Donetsk National Medical  
University named after M.Gorky  
(Krasnyi Lyman, Ukraine),  
Regional Children's Clinical Hospital  
(Donetsk, Ukraine)

**Summary.** Cysts of the primary gut are rare in children. In the clinic of pediatric surgery named after professor N.L.Kusch 43 children with primary gut cysts in age from one month to fifteen years during the last 30 years were on the treatment. Bronchogenic cysts had been diagnosed in 32 patients, enteric – 11. Females were 23, boys – 20. Intrapulmonary bronchogenic cysts location had 23 children, mediastinal - had 9. The indications to surgical treatment and their efficiency have been analyzed. Timely diagnostics and adequate operative treatment considerably reduce frequency of failures.

**Keywords:** bronchogenic cyst, enteric cyst, children.

УДК: 616.33-002.44-036:575.1]-053.2

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОГНОЗУВАННЯ  
ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧ  
У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ

С.О. Сокольник

Буковинський державний медичний університет  
МОЗ України  
(м.Чернівці, Україна)**Ключові слова:** діти, шлунково-кишкова кровоте-  
ча, виразкова хвороба, генетичний поліморфізм.**Резюме.****Мета.** Вивчити розподіл та дослідити асоціативні зв'язки поліморфізму гена ІЛ-1 $\beta$  -511СТ та частоти тандемних повторень гена ІЛ-1РА у дітей Чернівецької області, хворих на ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу.**Матеріал і методи.** Обстежено 94 дитини, хворих на ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу, та 50 здорових дітей, віком 7-18 років, що проживають у Чернівецькій області та м. Чернівці. Методом полімеразної ланцюгової реакції визначено генетичний поліморфізм генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА в дітей.**Результати.** Ризик виникнення кровотечі в дітей із неускладненим перебігом виразкової хвороби зростає у двічі за наявності алеля ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т та у 5,0 і 5,79 рази - алеля Р2-ІЛ-1РА та генотипа Р2Р2-ІЛ-1РА. Носійство генотипів ІЛ-1 $\beta$ -511СС та Р2Р2-ІЛ-1РА підвищує ризик розвитку кровотечі виразкового генезу в здорових у 3,50 та 2,88 рази.**Заключення.** Вивчення генетичного поліморфізму генів дозволило виділити фактори підвищеного ризику виникнення шлунково-кишкової кровотечі при виразковій хворобі та фактори протекторної дії.**Вступ**

Вивчення різних аспектів патогенезу шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) в цілому та при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ) у дітей є одним із актуальних завдань дитячої гастроентерології та дитячої хірургії. Це зумовлено особливостями сучасного перебігу захворювання, до найбільш значущих з яких відносять значне омолодження патології, збільшення кількості рецидивів, тривале збереження гостроти запально-деструктивних процесів, нівелювання сезонності загострень, нетиповість клінічних проявів (олігосимптомний перебіг, безбольовий варіант), збільшення частоти ускладнень та маніфестування з них захворювання, відсутність бажаного ефекту від лікування, резистентність до лікувальних заходів, що проводяться [1]. Одним із найбільш перспективних патогенетичних напрямків є вивчення генетичної компоненти розвитку мультифакторних захворювань та їх ускладнень, яким є ВХ [4].

Вагома роль у формуванні відповіді організму на вплив патогенного фактору при ВХ відводиться імунній системі, в реалізації дії якої та координації імунологічних реакцій особливе значення приділяється інтерлейкінам, які забезпечуючи взаємозв'язок між клітинами імунної, фагоцитарної систем та гемостазом, призводять до регенерації тканин та утворення рубця [2]. Порушення балансу прозапальних та протизапальних інтерлейкінів, рівень їх продукції та вплив на імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми визначає вираженість та спрямованість системної запальної реакції при ВХ, що визначає клінічний поліморфізм захворювання, його наслідки та ефективність проведеного лікування, регуляція

чого зумовлена їх генетичним поліморфізмом [3]. Незважаючи на те, що все більша кількість проведених досліджень доводять роль цитокінів у регуляції судинно-тромбоцитарного гемостазу та процесу згортання крові, мало вивченими залишаються питання впливу алельного поліморфізму генів цитокінів на гемостаз при ШКК виразкового генезу [6]. Існує думка, що підвищена концентрація ІЛ-1 $\beta$  у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки може сприяти рецидивуванню ВХ та розвитку ускладнень, оскільки він регулює взаємодію між лейкоцитами та ендотеліальними клітинами, що призводить до оклюзії мікроциркуляторного русла та ішемії, а відповідно – до гіпоксії та пошкодження ендотеліально-епітеліальних клітин [5].

Тому, вивчення генетичного поліморфізму генів визначальних цитокінів, варіабельність асоціацій яких спостерігається у різних країнах та етнічних групах, вимагає проведення окремих досліджень для визначення їх ролі в розвитку найпоширенішого ускладнення ВХ – ШКК у конкретної дитини.

**Мета роботи** – вивчити розподіл та дослідити асоціативні зв'язки поліморфізмів генів інтерлейкіна-1бета (ІЛ-1 $\beta$ ) у промоторній ділянці -511СТ та частоти тандемних повторень гена рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 (ІЛ-1РА) у дітей Чернівецької області, хворих на ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу.

**Матеріал і методи**

З дотриманням принципів біоетики та підписання інформованої згоди пацієнта проведено комплексне клінічно-параклінічне обстеження 94 дітей, хворих на ВХ, та 50 практично здорових ді-



тей, українців, віком 7-18 років, що проживають у Чернівецькій області та м. Чернівці. Верифікація клінічного діагнозу та класифікація ВХ проводилися відповідно до протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 року). Ступінь тяжкості кровотечі та його стійкість оцінювали за класифікацією S. A. Forrest et al. (1974 р., активна кровотеча (FIA, FIB); кровотеча, що відбулася (FIIA, FIIB, FIIC, FIIP)), та показниками загального аналізу крові і коагулограми.

Комплексне обстеження дітей дозволило виділити три групи спостереження: I (29 осіб) - хворі з ШКК, II (65 осіб) – хворі на неускладнену ВХ, III (50 осіб) – здорові діти. Слід зазначити, що до I групи увійшло 14 дітей, що поступили в ургентному порядку на лікування до хірургічного відділення з ознаками кровотечі FI, FIIA, FIIB та 15 дітей з діагнозом неускладненої ВХ, що поступили на лікування до гастроентерологічних відділень лікарень міста (на 2-3 добу після появи клінічної симптоматики) без явних ознак активної кровотечі, однак ендоскопічно встановлено FIIB, FIIC та ознаки нестабільного гемостазу.

Дослідження поліморфізму генів IL-1β-511CT та IL-1PA проводили методом рестрикційного аналізу продуктів ампліфікації специфічних ділянок геному. Кров забирали вранці натще в кількості 1 мл у еппендорф, що вміщував 2,5 % розчин ЕДТА. Загальну геномну ДНК виділяли з крові згідно стандартного протоколу з використанням протеїнази K та додецилсульфату натрію в якості детергенту. Ампліфікацію потрібної ділянки промотора гена здійснювали методом ПЛР на ампліфікаторі PTC-100 (MJ Research Inc, США) з використанням пари специфічних праймерів, що синтезовані фірмою Sigma-Aldrich (Німеччина).

Для генотипування IL-1β за одонуклеотидною заміною -511CT отримані продукти ПЛР обробляли рестриктазою Aval. Для дослідження поліморфізму гена IL-1PA VNTR використовували праймери, що фланірують поліморфний регіон у межах другого інтрону, в якому знаходиться VNTR – 86 п.н. Шляхом ампліфікації визначали фрагменти ДНК із 2, 4, 5 тандемними повторами. Отримані рестриктні фрагменти аналізували методом електрофорезу у 2% агарозному гелі. Розрахунки очікуваних довжин ампліфікатів ДНК проводили за допомогою пакету програм комп'ютерної обробки даних DNASTAR із використанням послідовності генів, яка наявна у базі даних Genbank. Результати дослідження статистично оброблені за допомогою пакетів комп'ютерних програм «Statistica» for Windows 8.0.0. (SPSS I.N.C.; 1989-1997), «STATISTICA V.6.0» (Stat Soft Inc; 1984-1996). Для перевірки значущості загальної міри зв'язку використовували непараметричний критерій Пірсона ( $\chi^2$ ) та показник відношення шансів (ВШ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження поліморфізму гена IL-1β у промоторній ділянці -511CT в групах хворих на ВХ та здорових дітей представлено в таблиці 1. Встановлено, що у здорових осіб майже з однаковою частотою траплялися дикий і мутантний алелі гена IL-1β-511CT ( $\chi^2=0,16$ ,  $p>0,05$ ), тоді як в групі хворих на ВХ дітей з вірогідно вищою частотою діагностували дикий алель гена IL-1β-511CT ( $\chi^2=46,08$ ,  $p<0,0001$ ). Порівняльний аналіз частотного розподілу алелей гена IL-1β-511CT в групах спостереження виявив переважання в хворих на ВХ дітей алель IL-1β-511\*С, тоді як у здорових осіб – алель IL-1β-511\*Т ( $\chi^2=15,30$ ,  $p<0,0001$ ).

Таблиця 1

### Розподіл алелей та генотипів гена інтерлейкіна-1бета в дітей

Показник	Алелі		Генотипи		
	IL-1β-511*С	IL-1β-511*Т	IL-1β-511СС	IL-1β-511СТ	IL-1β-511ТТ
Здорові (n=50)	0,510	0,490	0,260	0,500	0,240
Хворі на ВХ (n=94)	0,739	0,261	0,660	0,160	0,181
$\chi^2$ , p	15,30, <0,0001		20,88, <0,0001	18,85, <0,0001	0,76, >0,05
ВШ / 95% ДІ	2,73 / 1,64 – 4,54	0,37 / 0,22 – 0,61	5,51 / 2,57 – 11,82	0,19 / 0,09 – 0,42	0,70 / 0,30 – 1,61

Попри відсутність вірогідних відмінностей між групою хворих та здорових осіб за частотою поширеності генотипу IL-1β-511ТТ ( $\chi^2=0,76$ ,  $p>0,05$ ), генотип IL-1β-511СС траплявся у 2,54 рази частіше ( $\chi^2=20,88$ ,  $p<0,0001$ ), а генотип IL-1β-511СТ у 3,12 рази рідше у хворих на ВХ дітей, порівняно зі здоровими ( $\chi^2=18,85$ ,  $p<0,0001$ ).

Отже, підвищена схильність до розвитку ВХ спостерігається в осіб із диким алелем IL-1β-511\*С та гомозиготним за ним генотипом IL-1β-511СС, тоді як мутантний алель IL-1β-511\*Т та гетерозиготний за ним генотип IL-1β-511СТ можна розцінювати в якості протекторів.

Внутрішньогруповий розподіл частот алелей гена IL-1β-511CT показав, що як в I, так і II групі вірогідно частіше відсутній генетичний дефект

у структурі гена: так, алель IL-1β-511\*С у 1,76 рази в дітей із ШКК та у 3,64 рази в дітей із неускладненою ВХ частіше траплявся, ніж алель IL-1β-511\*Т (табл. 2). Однак, незважаючи на це, порівняльний аналіз виявив підвищену схильність до виникнення ШКК в дітей із ВХ за наявності мутації – алеля IL-1β-511\*Т (ВШ=2,07, 95 % ДІ [1,05-4,08],  $p<0,05$ ).

У 55,2 % дітей із ШКК та у 70,8 % дітей із неускладненою ВХ траплявся генотип IL-1β-511СС, у 17,2 % і 15,4 % - генотип IL-1β-511СТ та у 27,6 % і 13,8 %- генотип IL-1β-511ТТ. Незважаючи на відсутність вірогідної різниці у розподілі генотипів гена IL-1β-511CT в дітей I та II груп спостереження, у 2,0 рази частіше в дітей із ШКК, ніж у хворих із неускладненою ВХ, траплявся гомо-

зиготний за мутантним алелем генотип ( $\chi^2=2,56$ ,  $p>0,05$ ), тоді як в останніх у 1,28 рази – гомозиготний за диким алелем генотип ( $\chi^2=2,17$ ,  $p>0,05$ ).

Порівняльний аналіз не виявив вірогідної різниці в розподілі алелей серед дітей I та III груп: майже з однаковою частотою в хворих із ШКК та здорових

траплялися як дикий, так і мутантний алелі ( $\chi^2=2,43$ ,  $p>0,05$ ). Проте з вірогідно більшою частотою в I групі, на відміну від III, діагностовано генотип ІЛ-1 $\beta$ -511СС ( $\chi^2=6,72$ ,  $p<0,01$ ). Наявність даного генотипу в здорових дітей підвищує ризик розвитку ШКК в 3,50 рази (ВШ=3,50, 95 % ДІ [1,33-9,21],  $p<0,01$ ).

Таблиця 2

**Розподіл алелей та генотипів гена інтерлейкіна-1бета в групах спостереження**

Показник	Алелі		Генотипи		
	ІЛ-1 $\beta$ -511*С	ІЛ-1 $\beta$ -511*Т	ІЛ-1 $\beta$ -511СС	ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	ІЛ-1 $\beta$ -511ТТ
I група (n=29)	0,638	0,362	0,552	0,172	0,276
II група (n=65)	0,785	0,215	0,708	0,154	0,138
III група (n=50)	0,510	0,490	0,260	0,500	0,240
$\chi^2$	I:II=4,48; I:III=2,43		I:II=2,17 I:III=6,72	I:II=0,02 I:III=8,36	I:II=2,56 I:III=0,12
p	I:II < 0,05 I:III > 0,05		I:II>0,05 I:III<0,01	I:II>0,05 I:III<0,01	I:II>0,05 I:III>0,05
ВШ / 95% ДІ	I:II=0,48 / 0,25-0,95; I:III=1,69 / 0,87-3,29	I:II=2,07 / 1,05-4,08; I:III=0,59 / 0,30-1,15	I:II=0,51 / 0,21-1,26; I:III=3,50 / 1,33-9,21	I:II=1,15 / 0,35-3,71 I:III=0,21 / 0,07-0,63	I:II=2,37 / 0,81-6,95; I:III=1,21 / 0,43-3,42

Враховуючи те, що продукція ІЛ-1 $\beta$  регулюється також і рецепторним антагоністом ІЛ-1, а, відповідно, концентрація останнього теж визначає рівень впливу ІЛ-1 $\beta$  на клінічний перебіг захворювання, нами вивчена генетична структура

ІЛ-1РА в групах спостереження, яка показала, що у дітей всіх груп спостереження домінуючими за частотою були алелі з двома та чотирма тандемними повторами (рис.), інші генотипи гена ІЛ-1РА спостерігалися в обстежених із низькою частотою ( $p>0,05$ ).

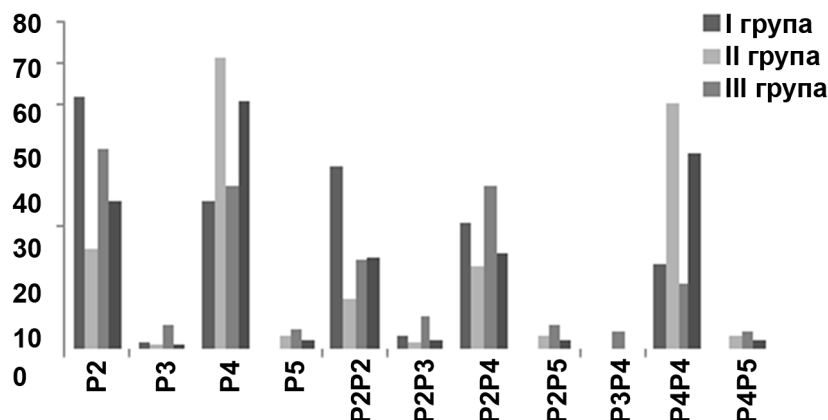


Рис. 1. Розподіл частот алелей та генотипів гена ІЛ-1РА в групах спостереження (%)

Порівняльний аналіз розподілу алелей та генотипів гена ІЛ-1РА в групах здорових та хворих встановив, що частота алеля з чотирма тандемними повторами (P4-ІЛ-1РА) гена ІЛ-1РА у 1,5 рази ( $\chi^2=1,0$ ,  $p>0,05$ ) та гомозиготного за ним генотипа (P4P4-ІЛ-1РА) у 2,99 рази ( $\chi^2=14,26$ ,  $p<0,001$ ) вища, ніж в групі здорових дітей. Тоді як в останніх частіше (у 1,35 рази,  $\chi^2=1,91$ ,  $p>0,05$ ) траплявся алель з двома тандемними повторами (P2-ІЛ-1РА) гена ІЛ-1РА та гетерозиготний за ним генотип (P2P4-ІЛ-1РА) – у 1,71 рази ( $\chi^2=4,35$ ,  $p<0,05$ ).

Аналізуючи частоту алельного поліморфізму гена ІЛ-1РА між групами спостереження варто зазначити, що у хворих із ШКК, дещо частіше, ніж в групі здорових ( $\chi^2=4,35$ ,  $p<0,05$ ) та вірогідно частіше, ніж в групі дітей неускладненою ВХ ( $\chi^2=12,18$ ,  $p<0,001$ ) траплявся алель P2-ІЛ-1РА. Алель P4-ІЛ-1РА в них діагностували рідше, ніж

в дітей II групи ( $\chi^2=10,96$ ,  $p<0,01$ ).

Розподіл генотипів гена ІЛ-1РА теж виявив ряд особливостей. Так, в I групі частота генотипу P2P2-ІЛ-1РА у 3,64 рази перевищувала показник в II групі ( $\chi^2=12,22$ ,  $p<0,001$ ) та у 2,04 рази - в III групі спостереження ( $\chi^2=4,52$ ,  $p<0,05$ ); тоді як генотип P4P4-ІЛ-1РА в них траплявся у 2,90 рази рідше, ніж в II групі ( $\chi^2=12,42$ ,  $p<0,001$ ). Гетерозиготний генотип P2P4-ІЛ-1РА вірогідно частіше траплявся в III групі, порівняно з II, ( $\chi^2=5,52$ ,  $p<0,05$ ) та дещо частіше, ніж в I групі ( $\chi^2=0,64$ ,  $p>0,05$ ).

В результаті проведених досліджень було встановлено, що за наявності алеля з двома тандемними повторами в дітей, хворих на ВХ, ризик виникнення кровотечі зростає у 5,01 рази (95 % ДІ [1,96-12,81]), а гомозиготного за ним генотипа – у 5,79 рази (95 % ДІ [2,04-16,39]) та у 2,88 рази (95 % ДІ [1,07-7,76]) – за наявності останнього у здо-

рових, тоді як алель Р4-ІЛ-1РА (ВШ=0,22, 95 % ДІ [0,08-0,55]) та генотип Р4Р4-ІЛ-1РА (ВШ=0,17, 95 % ДІ [0,06-0,48]) можуть слугувати в якості протекторів до виникнення ШКК в дітей із неускладненою ВХ.

Таким чином, оцінюючи отримані дані слід зазначити, що структура генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА різниться в дітей, хворих на ВХ, залежно від наявності ШКК та в здорових осіб, що дозволяє розглядати їх в якості факторів ризику або протекції до виникнення кровотечі.

### Висновки

1. Фактором підвищеного ризику розвитку ШКК виразкового генезу в дітей Чернівецької об-

### Література

1. Белоусов Ю.В. Хеликобактерная инфекция и интрагастральная кислотность у детей / Ю.В. Белоусов // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №2 – С. 26-29.
2. Желудочно-кишечные кровотечения у детей: монография / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, А.Ф. Дронов. - М.: Медицина - 1998. - 207 с.
3. Кононов А.В. Генетическая регуляция и фенотип воспаления при Helicobacter pylori – инфекции / А.В.Кононов // Арх. патологии. - 2009. - № 71 (5). – С.57-63.
4. Camargo M.C. Interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis / M.C. Camargo, R.Mera, P.Correra // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2006. – V.15. – P.1674-1687.
5. Dinorah N Martínez-Carrillo Association of IL1B -511C/-31T haplotype and Helicobacter pylori vacA genotypes with gastric ulcer and chronic gastritis / Dinorah N Martínez-Carrillo, Elvira Garza-González, Reyes Betancourt-Linares // BMC Gastroenterol. – 2010. – Vol.10. – 126.
6. Smith A.J.P. Cytocine and cytocine receptor polymorphism and their functionality / A.J.P. Smith, S.E.Humphries // Cytokine Growth Factor Rev. – 2011. – V.518. – P. 27-39.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*С.А. Сокольник*

Буковинский государственный медицинский университет (г.Черновцы, Украина)

#### Резюме.

**Цель.** Изучить распределение и исследовать ассоциативные связи полиморфизма гена ИЛ-1 $\beta$ -511СТ и частоты tandem повторов гена ИЛ-1РА у детей Черновицкой области с осложненной желудочно-кишечным кровотечением язвенной болезнью.

**Материал и методы.** Обследовано 94 ребенка с осложненной желудочно-кишечным кровотечением и неосложненной язвенной болезнью и 50 здоровых детей в возрасте 7-18 лет, которые проживают в Черновицкой области и городе Черновцы, Методом полимеразной цепной реакции у детей определен генетический полиморфизм генов ИЛ-1 $\beta$ -511СТ и ИЛ-1РА.

**Результаты.** Риск возникновения кровотечения у детей с неосложненным течением болезни увеличится вдвое при наличие аллели ИЛ-1 $\beta$ -511\*Т и в 5,0 и 5,79 раза - аллели Р2-ИЛ-1РА и генотипа Р2Р2-ИЛ-1РА. Носительство генотипов ИЛ-1 $\beta$ -511СС и Р2Р2-ИЛ-1РА увеличивает риск развития кровотечения язвенного генеза у здоровых в 3,50 и 2,88 раза.

**Заключение.** Изучение генетического полиморфизма генов позволило выделить факторы повышенного риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений при язвенной болезни и факторы протекторного действия.

**Ключевые слова:** дети, желудочно-кишечное кровотечение, язвенная болезнь, генетический полиморфизм.

ласті є носійство ІЛ-1 $\beta$ -511СС та Р2Р2-ІЛ-1РА генотипів генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА.

2. Наявність ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т алеля гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та Р2-ІЛ-1РА алеля та Р2Р2-ІЛ-1РА генотипу гена ІЛ-1РА в дітей, хворих на неускладнену ВХ, асоціюється з підвищеним ризиком виникнення кровотечі.

### Перспективи подальших досліджень

Необхідно вивчити частоту поліморфізму генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА на більшій когорті населення та вивчити асоціативні зв'язки комбінацій алелей та генотипів даних генів з ймовірністю розвитку шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі в дітей.

### GENETIC ASPECTS OF PREDICTION OF GASTROINTESTINAL BLEEDING IN CHILDREN WITH PEPTIC ULCER

*S.O. Sokolnyk*

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

#### Summary.

**Purpose.** To study the distribution and to investigate the associative links of the IL-1 $\beta$ -511CT gene polymorphism and frequency of tandem repeats of the gene IL-1RA in children of Chernivtsy region with complicated gastrointestinal bleeding ulcer.

**Material and methods.** The study involved 94 children with complicated gastrointestinal bleeding and uncomplicated peptic ulcer disease and 50 healthy children aged 7-18 years who lived in the Chernivtsy region and the city of Chernivtsy. Genetic polymorphisms of genes IL-1 $\beta$ -511CT and IL-1RA in children was defined by polymerase chain reaction.

**Results.** The risk of bleeding in children with uncomplicated illness doubled in the presence of the alleles of IL-1 $\beta$ -511\*Т, and 5,0 and 5,79 times - R2 alleles of IL-1RA and genotype R2R2-IL-1RA. Genotype of the IL-1 $\beta$ -511CC and R2R2-IL-1PA carriage increases the risk of bleeding ulcer in healthy children at 3,50 and 2,88 times.

**Conclusion.** The study of genetic polymorphism of genes made possible to identify the factors of increased risk of gastrointestinal bleeding caused by ulcer and protective factors.

**Keywords:** children, gastrointestinal bleeding, peptic ulcer, genetic polymorphism.

УДК: 616-053.5-058.003.1:614.2

МОДЕЛЬ КОМУНІКАЦІЙ СІМЕЙНОГО  
ЛІКАРЯ ЗІ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ  
ШКІЛЬНОГО ВІКУ

М.А.Знаменська, Г.О.Слабкий\*

Український інститут стратегічних досліджень  
МОЗ України,  
(м.Київ, Україна),  
Ужгородський національний університет\*  
(м.Ужгород, Україна)

**Ключові слова:** діти, шкільний вік, здоров'я, комунікації, сімейний лікар, міжсекторальна модель.

**Резюме.** Представлена система комунікацій сімейного лікаря зі збереження здоров'я дітей шкільного віку. Форми і методи комунікацій визначаються цільовою аудиторією: діти, батьки, вчителі та стан здоров'я дітей. Особливістю даної системи є комплексний міжсекторальний підхід.

**Вступ**

На тлі зменшення чисельності дитячого населення (8081,1 тис. дітей 0–17 років у 2010 р. і 7990,4 тис. у 2014 р.), рівні захворюваності і поширеності хвороб залишаються високими – поширеність хвороб становила 1998,3 у 2010 р. і 1760,73 – у 2014 р. на 1000 дітей відповідного віку, а захворюваність – 1454,9 та 1286,1 – відповідно [6-9].

За даними наукової літератури, стан здоров'я сучасних школярів значно погіршується за період їхнього навчання в школі [1,2]. За час навчання у молодшій школі більш поширеними ставали хвороби органів дихання, на друге місце виходили ендокринопатії, на третє – розлади психіки та поведінки, четверту позицію займали хвороби ока та його придаткового апарату. Подальші зміни відбувалися при переході до основної школи – набувала актуальності патологія ендокринної системи, яка на цьому етапі посідала перше рангове місце, розлади психіки та поведінки переходили на другу позицію, хвороби дихання – на третю, кістково-м'язової системи – на четверту [1,3].

Аналіз динаміки спостереження за учнями у процесі навчання показав зменшення кількості школярів з I групою здоров'я (здорові) від 10,1% на початку першого класу до 3,8% наприкінці молодшої школи та до 1,5% протягом п'ятого класу. Крім того, у молодшій школі знижувалася чисельність II групи здоров'я (функціональні відхилення) з 59,7% до 46,2%, за рахунок чого збільшувалася кількість учнів з III групою здоров'я (хронічні захворювання) з 30,2% до 49,4%. Негативні тенденції продовжувалися при переході в основну школу: питома вага школярів, які мали III групу здоров'я, у п'ятому класі становила 58,0%, що значно перевищувало чисельність II групи (49,3%) [9]. Таким чином, за даними наукової літератури у віковій групі дітей шкільного віку, особливо, підліткового віку реєструється найвища поширеність хвороб та починає накопичуватись хронічна патологія [4,5].

**Мета роботи:** розробити та представити комплексну модель комунікацій сімейного лікаря зі збереження здоров'я дітей шкільного віку.

**Матеріали та методи дослідження**

У ході виконання дослідження були використані сучасні методи соціально-гігієнічних досліджень: бібліо-семантичний, концептуального моделювання, структурно-логічного аналізу, графічний. З метою прийнятності запропонованої моделі методом експертної оцінки, була проведена її експертна оцінка. Експертами виступили 25 спеціалістів в області педіатрії та сімейної медицини. Їх кваліфікація визначалася наявністю наукового ступеня (для науковців) та вищої кваліфікаційної категорії (для практичних лікарів і організаторів охорони здоров'я). Основою дослідження став системний підхід.

**Результати та їх обговорення**

При розробці моделі комунікацій сімейного лікаря зі збереження здоров'я дітей шкільного віку централь-

ним елементом моделі нами визначені діти, їх родини та вчителі шкіл, які мають бути цільовою групою комунікативного впливу. Головним комунікатором, відповідно до моделі, є сімейний лікар (Рис.1.)

Метою моделі є збереження та зміцнення здоров'я дітей шляхом забезпечення членів родин, дітей та вчителів комплексом знань із зазначеного питання.

Дітям надається інформація в залежності від класу навчання та стану здоров'я з питань пріоритету здоров'я, режиму дня, режиму навчання і відпочинку, здорового способу життя, термінів роботи за комп'ютером, шкідливих звичок, раціонального харчування, фізичних навантажень, культури сексуальних відносин та безпечної поведінки, профілактики ВІЛ-інфікування тощо.

Здоровим дітям даються рекомендації по збереженню здоров'я. Дітям, які мають відхилення в здоров'ї та хронічні хвороби, пояснюється необхідність та сутність диспансеризації, а також розробляються програми оздоровлення. Дані програми обговорюються також з батьками, яким пояснюється необхідність їх виконання.

Для батьків і вчителів на базі навчальних закладів організується робота «Школи здорової дитини». Нами розроблені та запропоновані типові програми роботи школи, які сформовані також у залежності від класу навчання та стану здоров'я дітей. Частина занять проводиться із запрошенням дітей.

На рівні сім'ї, у залежності від стану здоров'я дитини, розробляються рекомендації щодо збереження або відновлення здоров'я з формуванням на рівні кожної сім'ї пріоритету для неї здоров'я дитини.

У школах, за інформаційної підтримки та за активної участі сімейних лікарів, проводиться не тільки інформування вчителів та керівництва навчальних закладів щодо використання здоров'я зберігаючих умов та технологій навчання, а і активного їх запровадження в навчальний процес.

Таким чином, у даній системі використовується комплекс інформаційних засобів комунікації, який залежить від цільової аудиторії комунікативного впливу та стану здоров'я дітей. Це визначає і зміст та завдання комунікативної діяльності сімейного лікаря по збереженню здоров'я дітей шкільного віку.

Методом експертної оцінки було оцінено запропоновану комплексну модель комунікацій сімейного лікаря зі збереження здоров'я дітей шкільного віку. В цілому, експертами позитивно оцінено представлену модель. Позитивна оцінка системи склала 95%. При цьому по 15% експертів мали зауваження до диференційованого підходу у використанні інформаційних технологій та сумісного (батьків, вчителів та дітей) проведення занять у школах здоров'я.

**Висновки**

Запропонована комплексна система комунікацій сімейного лікаря зі збереження здоров'я дітей шкільного віку. Форми і методи комунікацій визначаються цільовою аудиторією: діти, батьки, вчителі та стан здоров'я дітей. Особливістю даної системи є комплексний міжсекторальний підхід.



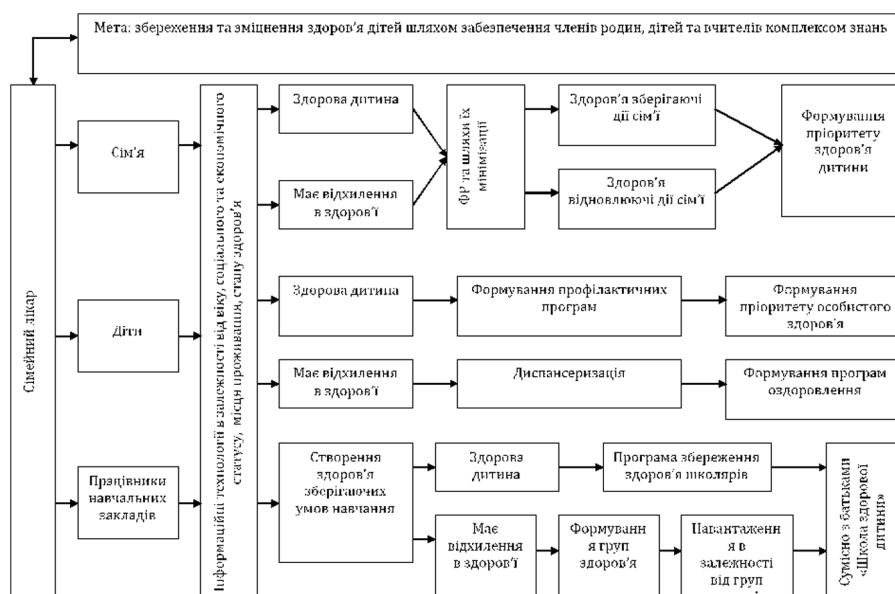


Рис. 1. Модель комунікацій сімейного лікаря із збереження здоров'я дітей шкільного віку

### Література

1. Бухановська Т.М. Стан здоров'я школярів у великому промисловому місті та характеристика факторів, що його формують/ Т.М. Бухановська, Л.О. Мальцева, Ю.Ю. Габорець, Л.В. Андрейчин// Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2012.– №1 (17). – С. 96-97
2. Доповідь Президентові України, Верховній Раді України, Кабінету Міністрів України про становище молоді в Україні (за підсумками 2013 року) / Мінмолодспорт України, Державний інститут сімейної та молодіжної політики. – Київ, 2014.
3. Дудіна О. О. Ситуаційний аналіз стану здоров'я дитячого населення / О. О. Дудіна, А. В. Терещенко // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2014. – № 2. – С. 49–57.
4. Лазоршинець В.В., Лісневська Н.О., Ковальчук Л.Я., Слабкий Г.О. та інш. Охорона здоров'я України: стан, проблеми, перспективи [монографія]. К., 2014.– 608 с.
5. Слабкий Г.О., Бухановська Т.М. Збереження здоров'я підростаючого покоління на етапі реформування системи охорони здоров'я// Вісник соціальної медицини та організації охорони здоров'я. 2014. №2. – С.23-28
6. Статистичні дані 2012 р. / Центр медичної статистики МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://medstat.gov.ua>. – Назва з екрана.
7. Статистичні дані 2013 р. / Центр медичної статистики МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://medstat.gov.ua>. – Назва з екрана.
8. Статистичні дані 2014 р. / Центр медичної статистики МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://medstat.gov.ua>. – Назва з екрана.
9. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік/ за ред. О.Квіташвілі. Київ, 2015. – 460 с.

### МОДЕЛЬ КОМУНІКАЦІЙ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА ПО СОХРАНЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

*М.А. Знаменская, Г.А. Слабкий*

Украинский институт стратегических  
исследований МОЗ Украины,  
(Київ, Україна),  
Ужгородский национальный университет  
(Ужгород, Україна)

**Резюме.** Представлена система коммуникаций семейного врача по сохранению здоровья детей школьного возраста. Формы и методы коммуникаций определяются целевой аудиторией: дети, родители, учителя и состояние здоровья детей. Особенностью данной системы является комплексный межсекторальный подход.

**Ключевые слова:** дети, школьный возраст, здоровье, коммуникации, семейный врач, межсекторальная модель.

### COMMUNICATION MODEL OF FAMILY DOCTOR CONCERNING PRESERVATION OF SCHOOLCHILDREN HEALTH

*M. Znamenska, G.Slabkij*

SI «Ukrainian institute of strategic investigation  
HM of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine),  
Uzhorod national university  
(Uzhorod, Ukraine)

**Summary.** The system of communication of the family doctor to preserve the health of schoolchildren is presented. The forms and methods of communication are determined by the target auditory: children, parents, teachers and children's health. The peculiarity of this system is an integrated cross-sectoral approach.

**Keywords:** children, school age, health, communication, family doctor, cross-sectoral model.

УДК: 613.95 -053.5:616-058-079.7

РЕТРОСПЕКТИВНІ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ПОКАЗНИКІВ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ  
ШКОЛЯРІВ

Т.М. Камінська

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології НАМН України»  
(м. Київ, Україна)**Ключові слова:** фізичний розвиток, ретроспек-  
тивне дослідження, школярі.**Резюме.** Вивчалися зміни, що відбулися за останні 40 років в фізичному розвитку школярів Київського регіону шляхом проведення обстеження 1620 школярів у порівнянні з дослідженнями, проведеними у 60-х роках ХХ століття професором Неділько В.П. Виявлено, що показники росту сучасних дітей молодшого шкільного віку дещо нижчі своїх однолітків минулого століття, але починаючи з 9-річного віку і до 17 років зріст сучасних хлопчиків та дівчаток суттєво більший, ніж у групі порівняння. Особливо значні стрибки відмічаються у пубертатному періоді. Щодо зміни росту та його приросту можна відмітити тенденції до їх зменшення у 7 - 8 – річному віці та суттєве збільшення в пубертатному віці. Показники ваги школярів на сучасному етапі свідчать про зниження ваги у молодшому шкільному віці, у подальшому відмічається позитивна тенденція щодо набору ваги серед хлопчиків до 17-річного віку та негативна тенденція у дівчат в сторону зменшення її. Показники обводу грудної клітки свідчать, що у 7-9 річному віці відмічається їх зниження, в 17 – річному віці спостерігається зростання даного показника. Аналіз показників динамометрії свідчить про значне зниження м'язової сили кистей рук у всіх вікових групах сучасних дітей.**Вступ**

Враховуючи тенденцію стрімкого збільшення кількості захворювань з хронічним перебігом патологічного процесу постає необхідність вивчення динаміки показників фізичного розвитку дітей. Фізичний розвиток дитини у кожний період життя – це комплекс морфо-функціональних характеристик для забезпечення фізичної дієздатності, виконання фізичних, навчальних і трудових навантажень відповідно до можливостей школярів різного віку і статі. Оскільки дитина перебуває у стані постійного росту тотальних розмірів тіла й розвитку його функцій, фізичний розвиток відображає динаміку процесу. Тому фізичний розвиток слід розглядати як процес обумовлених віком змін тотальних розмірів тіла, його пропорцій, зовнішнього статусу та функцій. Фізичний розвиток - це один з узагальнюючих параметрів здоров'я, що відображає зміни, які відбуваються в економічних, соціальних, екологічних умовах життя [1,2,3]. Це один з основних критеріїв комплексної оцінки стану здоров'я підростаючого покоління, який є інтегральною характеристикою зростаючого організму, а тому дослідження його рівня представляється особливо необхідним. Висока інформативність показників фізичного розвитку є об'єктивним критерієм розвитку як окремого індивідуума, так і колективу в цілому [4].

Диспропорції фізичного розвитку, що пов'язані з гіпокінезією, призводять до надмірної ваги, поганого самопочуття та різноманітних захворювань [5]. Тому дослідження фізичного розвитку є однією з основних умов раціональної організації фізичного виховання підростаючих поколінь.

Аналіз останніх досліджень та літератури з даної проблеми показав, що за останні роки проблема збереження здоров'я дітей шкільного віку, їх оздоровлення та профілактика є предметом фундаментальних наукових досліджень.

**Матеріал і методи**

Для вивчення тенденції про зміни, що відбулися за останні понад 40 років в фізичному розвитку школярів, проведено обстеження 1620 школярів Київського регіону у порівнянні з дослідженнями, проведеними у 60-х роках ХХ століття професором Неділько В.П. [6]. Фізичний розвиток визначався шляхом антропометричного дослідження (довжина тіла, маса тіла, окружність грудної клітки, динамометрія).

Статистична оцінка вірогідності розбіжностей між дослідженнями проводилась шляхом застосування параметричних критеріїв.

**Результати досліджень та їх обговорення**

Фізичний розвиток змінюється протягом всього життя людини і зумовлюється внутрішніми факторами, природнім середовищем та соціальними умовами. Він відображає формування структурних і функціональних властивостей організму в онтогенезі. Важливим інструментом первинного контролю за станом здоров'я дітей є антропометричні показники, що дають змогу визначити рівень фізичного розвитку.

Проведення досліджень змін фізичного розвитку дитячого контингенту Київського регіону, що відбулися за останні 40 років, дає нам можливість на регіональному рівні виявляти загальні тенденції ростових процесів та розробляти диференці-

йовані невідкладні й довгострокові коригувальні заходи на різних рівнях. Показники змін у рості,

що відбулися за останні 40 років, серед хлопчиків Київського регіону представлено в табл.1.

Таблиця 1

### Аналіз середніх показників зросту хлопчиків шкільного віку Київського регіону за 40 минулих років

Вік (роки)	2010 р. (n=1620 )		1966 р. (n=2575 )	
	п	см	п	см
7	134	123,8±0,55	239	124,2±0,4
8	139	129, ±0,49	316	129,1±0,34
9	137	134,6±0,59*	308	132,7±0,34*
10	169	140,4±0,48*	264	138,0±0,85*
11	167	145,2±0,52*	268	142,74±0,51*
12	207	151,3±0,49*	261	147,4±0,7*
13	145	157±0,67*	244	154,92±0,74*
14	175	165,1±0,62*	236	161,66±0,89*
15	184	169,4±0,61	230	168,43±0,68
16	92	174,3±0,76*	144	172,0±0,62*
17	71	178,9±0,68*	66	174,8±1,1*

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  статистично значуща розбіжність між середніми значеннями.

Як видно з табл.1, сучасні діти 7-8 - річного віку дещо нижчі своїх однолітків минулого століття, але починаючи з 9-річного віку і до 17 років зріст сучасних хлопчиків суттєво більший, ніж у порівняльній групі. Особливо великі стрибки відмічаються в пубертатному періоді – у 12 та 14 років. У цілому, середній зріст сучасних

юнаків у 17 років вищий за своїх однолітків на 4,1 см. Даний ранг може бути пов'язаний з факторами поліпшення якості харчування, житлових умов, покращенням санітарної культури батьків, пов'язаної з підвищенням рівня їх освіти.

Графік порівняння вікового приросту росту хлопчиків представлено на рис.1.

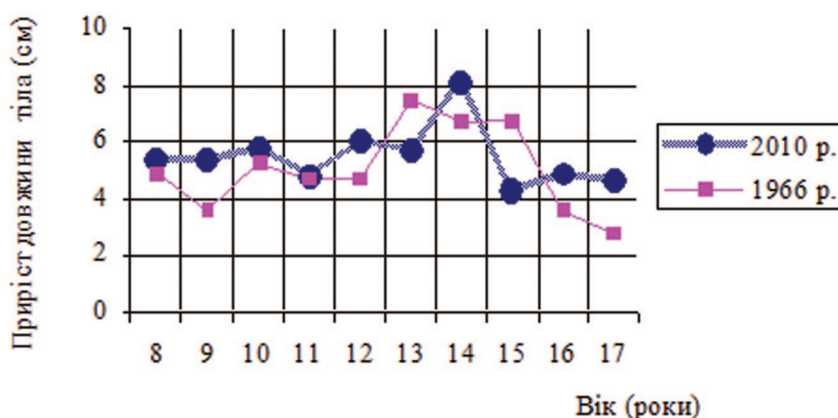


Рис. 1. Графік приросту зросту хлопчиків шкільного віку

Аналізуючи показники приросту у хлопчиків, звертає на себе увагу зміна віку приросту і зросту на більш низький вік серед сучасних хлопчиків (9-10 років). Особливістю приросту хлопчиків на сучасному етапі, у порівнянні з їхніми однолітками 40 років, є більш швидкий у короткочасному віковому проміжку приріст росту з 13 до 14 років, у той час як приріст росту в хлопчиків порівняльної групи був менш виражений та детермінований у часі з 11 до 15 років. Даний факт різкого зростання росту за короткий проміжок часу є фактором ризику порушень постави, розвитку сколіозів, захворювань серцево-судинної системи в даному віці.

Надалі проаналізуємо динаміку змін, які відбулися у зрості дівчат Київського регіону за останні

40 років. Порівняльний аналіз показників представлено в табл.2.

Як видно з табл. 2, у молодшому шкільному віці 7-8 років дівчата на сучасному етапі значно нижчі за своїх одноліток ХХ століття, але вже починаючи з 9-річного віку їх зріст вирівнюється, а в подальшому, особливо в пубертатному періоді, дівчата значно випереджають своїх одноліток минулих років. У цілому середній зріст сучасних дівчат у 17 років є вищим за своїх однолітків на 2,9 см. Таким чином, за роки шкільного навчання відмічається позитивна тенденція у зрості в сучасних дівчат, але показники є дещо меншими, ніж у хлопчиків.

Графік порівняння вікового приросту зросту дівчаток представлено на рис. 2.

Аналізуючи показники дівчаток, звертає на себе увагу зміна піку приросту в зрості з більш раннього віку (9-

Таблиця 2

**Середні показники зросту дівчаток шкільного віку  
Київського регіону 2010 р. та 1966 р.**

Вік (роки)	2010р. (n=1587 )		1966 р. (n=2538 )	
	n	см	n	см
7	118	122,6±0,5*	210	126,6±0,44*
8	111	127,9±0,59	302	128,6±0,32
9	151	132,9±0,49	318	133,3±0,32
10	161	139,4±0,57	260	138,8±0,37
11	142	147,3±0,63*	261	143,8±0,5*
12	173	152,9±0,59*	258	150,8±0,63*
13	125	158,0±0,59*	214	154,3±0,69*
14	184	161,9±0,5*	232	158,7±0,62*
15	177	164,6±0,44*	230	161,4±0,46*
16	122	165,7±0,48*	149	162,2±0,5*
17	123	165,9±0,53*	104	163,0±0,7*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  статистично значуща розбіжність між середніми значеннями.

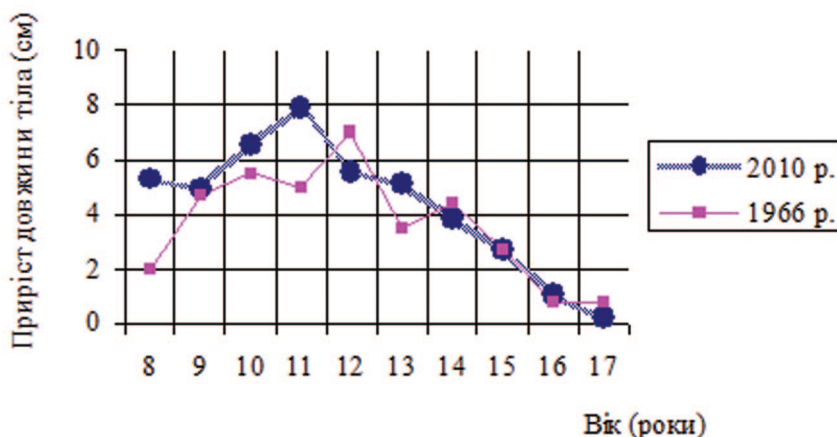


Рис. 1. Графік приросту росту дівчаток шкільного віку

11 років) у порівнянні з їх однолітками, де пік приросту припадав на 11-12 років. Зменшення в прирості зросту у сучасних дівчаток припадає на вік 12 років.

Таким чином, аналізуючи показники зміни зросту та його приросту у хлопчиків та дівчаток Київського регіону за останні 40 років, можна відмітити зміни в тенденції зменшення росту та його приросту у дітей 7 - 8 – річного віку та суттєве збільшення його в пубертатному віці.

Становлять значний інтерес зміни, що відбулися серед показників ваги у школярів Київщини за останні 40 років. Проаналізуємо зміни, які відбулися в показниках ваги у хлопчиків. Порівняльний аналіз показників ваги хлопчиків представлено в табл. 3.

Аналізуючи результати, представлені в табл. 3, ми бачимо, що хлопчики 7-10 річного віку на сучасному етапі відстають у вазі від свої однолітків, але починаючи з 11

Таблиця 3

**Середні показники ваги хлопчиків  
шкільного віку Київщини 2010 р. та 1966 р.**

Вік (роки)	2010р. (n=1617 )		1966 р. (n=2576 )	
	n	кг	n	кг
7	134	24,3±0,37*	238	25,8±0,3*
8	139	27,3±0,47	316	27,7±0,28
9	137	31,1±0,54	308	31,3±0,32
10	168	31,5±0,53*	264	33,2±0,58*
11	167	39,0±0,69*	269	35,52±0,48*
12	205	42,5±0,57*	261	39,24±0,62*
13	145	46,6±0,8	244	44,76±0,82
14	175	53,3±0,81*	236	50,66±0,84*
15	184	57,5±0,86	230	57,24±0,84
16	92	62,4±1,0	144	61,5±0,74
17	71	66,6±1,1	66	65,9±1,2

Примітка: \* -  $p < 0,05$  статистично значуща розбіжність між середніми значеннями.



–річного віку відмічається стрімке збільшення ваги (11-15 років) у порівнянні зі своїми однолітками в минулому. В пубертатному віці (16-17 років) набір ваги призупиняє-

ся і в 17 років показники ваги дітей у порівняльних групах суттєво не відрізняються. Графік порівняння показників приросту ваги хлопчиків представлено на рис. 3.

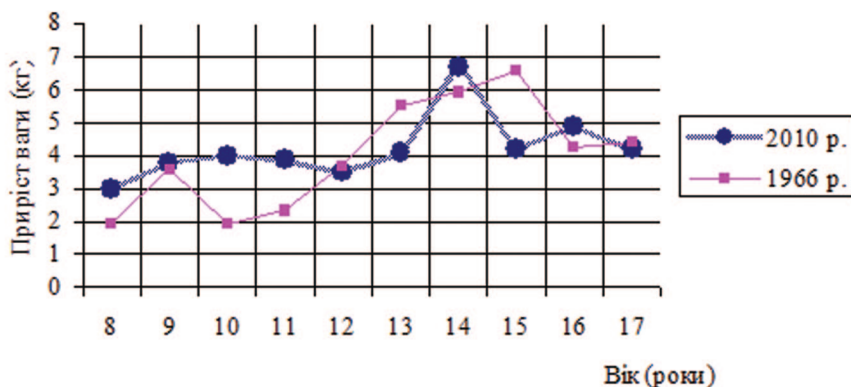


Рис. 3. Графік приросту ваги хлопчиків шкільного віку

Приріст ваги хлопчиків має свій пік у віці 13-14 років, у той час як у дітей в минулому відмічався плавний набір ваги з 12 до 15 років. Також відмічається суттєва розбіжність у наборі ваги в дітей з 9 до 12 років, що ха-

рактеризується зниженням темпів у дітей в минулому та більш високим темпом у сучасних хлопчиків.

Зовсім інша тенденція з масою тіла у сучасних дівчаток шкільного віку, яка представлена в табл. 4.

Таблиця 4

**Середні показники ваги дівчаток шкільного віку  
Київщини 2010 р. та 1966 р.**

Вік (роки)	2010 р. (n=1620 )		1966 р. (n=2538 )	
	n	кг	n	кг
7	122	23,9±0,9	210	25,7±0,37
8	111	25,7±0,44*	302	27,8±0,27*
9	152	28,6±0,43*	318	31,1±0,33*
10	161	34,6±0,72	260	34,2±0,4
11	142	38,4±0,72	261	37,18±0,52
12	173	43,0±0,73	258	41,6±0,73
13	125	46,7±0,87	214	46,6±0,93
14	184	50,4±0,71	232	51,2±1,0
15	177	53,1±0,64*	230	55,32±0,67*
16	122	55,1±0,73	149	56,6±0,66
17	123	55,7±0,73*	104	59,4±1,5*

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  статистично істотна розбіжність між середніми значеннями.

Таким чином, вага дівчаток у 7-річному віці є значно меншою, ніж у їх однолітків, але починаючи з 10-річного віку і до 13 років вага дівчаток відповідно дещо вища. Починаючи з 14 років, відмічається негативна тенденція з вагою у дівчат у бік її зменшення, у порівнянні з дівчатками минулого століття. У цілому, в 17 років вага дівчат на 3,7 кг менша за їх однолітків. Отримані дані

можна пояснити нестабільністю ендокринної системи та статевим дозріванням, збільшенням психоемоційного напруження, опосередкованим бажанням мати сучасну еталонну «модельну зовнішність», що передбачає корекцію харчування у бік зменшення їжі.

Графік порівняння приросту ваги дівчаток за останні 40 років представлено на рис. 4.

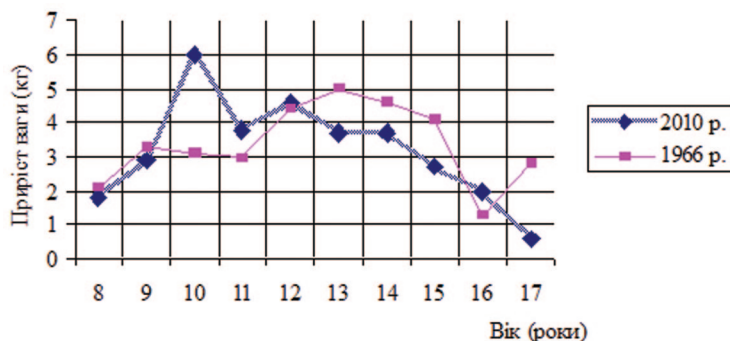


Рис. 3. Графік приросту ваги дівчаток шкільного віку

Приріст ваги дівчаток характеризується її єдиним піком збільшення у 10 років та зменшенням його у віці 13,14,15,17 років. У той же час, у їх однолітків відмічається поступове збільшення ваги з 12 до 17 років. Зменшення ваги у дівчат даного віку може призвести до порушення репродуктивної функції у майбутньому.

Одним із основних показників визначення рівня фізичного розвитку є динаміка обводу грудної клітки, що пов'язана з ростом та вагою дитини та опосередковано впливає на значення показників його гармонійності. Порівняльний аналіз показників обводу грудної клітки хлопчиків Київського регіону за останні 40 років представлено в табл. 5.

Таблиця 5

**Середні показники ваги хлопчиків шкільного віку Київщини 2010 р. та 1966 р.**

Вік (роки)	2010 р. (n=1379)		1966 р. (n=2576)	
	n	см	n	см
7	100	61,3±0,48	239	62,4±0,47
8	118	62,7±0,45	316	63,7±0,27
9	123	65,3±0,57	308	65,6±0,31
10	123	69,7±0,71*	264	66,9±0,29*
11	110	70,3±0,64*	268	67,93±0,38*
12	145	72,7±0,51*	261	71,24±0,52*
13	145	76,1±0,6	244	74,32±0,7
14	174	79,8±0,57*	236	77,16±0,67*
15	182	82,9±0,56	230	81,72±0,55
16	91	87,4±0,78*	144	84,7±0,62*
17	68	89,9±0,93*	66	86,4±0,9*

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  статистично значуща розбіжність між середніми значеннями.

Аналізуючи представлені показники обводу грудної клітки у хлопчиків 7-9 річного віку, відмічаємо їх зниження з порівняльною групою, але починаючи з 10 і до 17 років спостерігається зростання даного показника, ймовірно

но за рахунок надлишку підшкірно-жирової клітковини.

Порівняльний аналіз показників обводу грудної клітки у дівчаток Київського регіону за останні 40 років представлено в табл.6.

Таблиця 6

**Порівняльний аналіз середніх показників окружності грудної клітки дівчаток шкільного віку Київщини 2010 р. та 1966 р.**

Вік (роки)	2010р. (n=1375)		1966 р. (n=2538)	
	n	см	n	см
7	93	59,4±0,57*	210	61,4±0,39*
8	89	60,7±0,44*	302	63,2±0,81*
9	136	62,9±0,55*	318	65,4±0,34*
10	117	69,2±0,76*	260	67,0±0,36*
11	94	71,0±0,86*	261	68,82±0,49*
12	109	75,8±0,81*	258	71,52±0,55*
13	125	76,4±0,81	214	74,34±0,64
14	182	81,7±0,64*	232	77,35±0,65*
15	174	82,4±0,65	230	83,72±0,96
16	123	85,2±0,63	149	83,80±0,89
17	123	85,3±0,6	104	83,9±0,49

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  статистично значуща розбіжність між середніми значеннями.

Що стосується показників обводу грудної клітки у дівчат, спостерігається зменшення значень у дітей 7-9 річного та в 15 років, яке пов'язане зі зменшенням ваги тіла.

Важливим було оцінити зміни показників статичної сили м'язів кистей рук за останні 40 років. Для виміру цього параметру застосовувався метод кистьової динамометрії. Динамометрія використовується як додаткова ознака для оцінки ступеня фізичного розвитку дитини. Порівняльний аналіз середніх показників динамометрії у хлопчиків за

останні 40 років представлено в табл.7.

Аналіз проведених досліджень свідчить про значне зниження м'язової сили кистей рук у всіх вікових групах сучасних дітей, у порівнянні з однолітками, що свідчить про значне зниження м'язової сили, яке пов'язане з недостатніми фізичними навантаженнями у сучасних дітей.

Також було проведено порівняння показників м'язової сили у дівчаток. Порівняльний аналіз середніх показників динамометрії дівчаток за останні 40 років представлено в табл.8.

Таблиця 7

Порівняння середніх показників м'язової сили кистей рук  
у хлопчиків шкільного віку Київського регіону 2010 р. та 1966 р.

Вік (роки)	2010 р. (n=586 )			1966 р. (n=573)		
	n	ліва	права	n	ліва	права
8	54	6,7±0,44	7,9±0,48	61	8,5±0,86	8,7±2,24
9	105	7,9±0,26*	9,0±0,29*	63	10,9±0,37*	12,4±0,43*
10	85	11,2±0,43	12,6±0,47	64	12,2±1,14	12,9±0,41
11	42	13,7±0,63	15,7±0,65*	99	15,1±9,42	17,5±0,51*
12	134	13,3±0,39*	14,6±0,4*	90	18,3±0,6*	20,8±0,64*
13	90	18,6±0,49*	19,6±0,5*	97	23,5±0,76*	25,9±0,69*
14	76	21,6±0,6*	23,2±0,56*	99	28,5±1,11*	31,3±0,82*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  статистично значуща розбіжність між середніми значеннями.

Таблиця 8

Порівняння середніх показників м'язової сили кистей рук  
у хлопчиків шкільного віку Київського регіону 2010 р. та 1966 р.

Вік (роки)	2010 р. (n=586 )			1966 р. (n=573)		
	n	ліва	права	n	ліва	права
8	47	5,2±0,32*	5,8±0,31*	90	8,8±0,5*	9,2±0,61*
9	124	6,3±0,27*	7,3±0,27*	63	9,6±0,31*	10,0±0,25*
10	73	8,6±0,33*	9,4±0,39*	73	10,4±0,39*	11,0±0,33*
11	41	12,1±0,68	13,4±0,67	66	12,2±0,43	13,9±0,41
12	116	12,2±0,42*	13,4±0,41*	76	15,0±0,44*	17,2±0,4*
13	72	15,2±0,55*	17,2±0,55*	77	17,5±0,51*	19,0±0,53*
14	81	16,1±0,52*	17,9±0,43*	64	19,0±0,89*	22,1±0,77*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  статистично значуща розбіжність між середніми значеннями.

Аналізуючи дані табл.8 відмічаємо, що у сучасних дівчаток, як і у сучасних хлопчиків, спостерігається значне погіршення м'язової сили кистей рук серед всіх вікових груп, у порівнянні з їх однолітками 40 років назад, що також свідчить про різке зниження фізичної культури серед дівчат.

### Висновки

Отримані результати ретроспективних досліджень оцінки фізичного розвитку школярів Київського регіону за останні 40 років свідчать:

1. Показники росту сучасних дітей молодшого шкільного віку, як хлопчиків так і дівчаток, дещо нижчі своїх однолітків минулого століття, але починаючи з 9-річного віку і до 17 років зріст сучасних хлопчиків та дівчаток суттєво більший ніж у порівняльній групі. Особливо великі стрибки відмічаються в пубертатному періоді. У цілому, середній зріст сучасних юнаків у 17 років вищий за своїх однолітків на 4,1 см, а у дівчаток відповідно на 2,9 см.

2. За показниками зміни зросту та його приросту в хлопчиків та дівчаток за останні 40 років можна відмітити зміни в тенденції зменшення зросту та його приросту у дітей 7 та 8 – річного віку та суттєве збільшення його в пубертатному віці.

3. Показники ваги у дівчаток та хлопчиків на сучасному етапі, у порівнянні з минулими роками, свідчать про зниження ваги в молодшому шкільному віці, у подальшому відмічається позитивна тенденція набору ваги серед хлопчиків

до 17-річного віку та негативна тенденція набору ваги в дівчат у бік її зменшення. У цілому в 17 років вага дівчат на 3,7 кг менша за їх однолітків, вага хлопців дещо більша за їх однолітків у минулому столітті.

4. Показники обводу грудної клітки у школярів на сучасному етапі свідчать, що у хлопчиків та дівчаток 7-9 річного віку відмічається їх зниження, порівняно з контрольною групою, але вже у 17 – річному віці спостерігається зростання даного показника.

5. Аналіз показників динамометрії свідчить за значне зниження м'язової сили кистей рук у всіх вікових групах сучасних дітей у порівнянні з їх однолітками минулого століття, що свідчить про суттєве зниження м'язової сили.

Таким чином, оцінка фізичного розвитку функціональних можливостей школярів Київщини вказує на необхідність посилення уваги дітям шкільного віку. Це потребує перегляду навчальних програм, створення умов для їх відпочинку, фізичного виховання та раціонального харчування. Отримані дані свідчать про необхідність більш поглибленого вивчення факторів ризику, які впливають на процеси формування фізичного розвитку дітей.

Проведення досліджень фізичного розвитку дитячого контингенту дає нам можливість на регіональному рівні виявляти загальні тенденції ростових процесів, регіональні особливості фізичного розвитку дітей та підлітків, що сформувалися в умовах конкретного способу життя

та відповідного середовища проживання, прогнозувати стан фізичного здоров'я і розробляти диференційовані невідкладні та довгострокові коригувальні заходи на різних рівнях. Простота

і доступність методів вивчення і значна інформативність отриманих даних надають показникам фізичного розвитку значення об'єктивного критерію індивідуального розвитку дитини.

### Література

1. Гозак С.В. Особливості фізичного розвитку школярів, що навчаються в загальноосвітніх навчальних закладах з різним типом фізичного виховання / С.В. Гозак // Гігієна населених місць.- 2011.- №57.- С.319-326.
2. Баранов А. А. Физиология роста и развития детей и подростков: (теоретические и клинические вопросы); под. ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягина. - [ 2-е изд.]. – М.: ГЭОТАР – МЕДИА, 2006. – 432 с.
3. Бардов В.Г. Гігієна та екологія: підручник; под. ред. В.Г. Бардова. – Вінниця: Нова Книга, 2006. - 406 с.
4. Маковкіна Ю.А. Информативність існуючих методів оцінки фізичного розвитку та його гармонічності у дітей / Ю.А. Маковкіна, Л.В. Квашніна // ПАГ.– 2004. – № 1.– С. 30-35.
5. Калиниченко І.О. Особливості фізичного розвитку дітей, які навчаються в загальноосвітніх навчальних закладах з різним рівнем організованої рухової активності/ І.О. Калиниченко, О.О. Скиба // Гігієна населених місць .- 2012.-№60.- С.284-287.
6. Неделько В.П. Здоровье школьников и основные пути его дальнейшего укрепления: дис. ... доктора мед. наук / Неделько Виктор Петрович.- К., 1974. – 445с.

### РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ

*Т.Н. Каминская*

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

**Резюме.** Изучались изменения, произошедшие за последние 40 лет в физическом развитии школьников Киевского региона путем проведения обследования 1620 школьников в сравнении с исследованиями, проведенными в 60-х годах XX века профессором Неделько В.П. Выявлено, что показатели роста современных детей младшего школьного возраста несколько ниже своих сверстников прошлого века, но начиная с 9-летнего возраста и до 17 лет рост современных мальчиков и девочек существенно больше, чем в группе сравнения. Особенно большие скачки отмечаются в пубертатном периоде. Что касается изменения роста и его прироста, можно отметить тенденции к их уменьшению в 7 - 8 - летнем возрасте и существенное увеличение в пубертатном возрасте. Показатели веса школьников на современном этапе свидетельствуют о снижении веса у них в младшем школьном возрасте, в дальнейшем отмечается положительная тенденция в наборе веса среди мальчиков до 17-летнего возраста и негативная тенденция у девушек в сторону его уменьшения. Показатели окружности грудной клетки свидетельствуют, что в 7-9 летнем возрасте отмечается их снижение, в 17 - летнем возрасте наблюдается рост данного показателя. Анализ динамометрии свидетельствует о значительном снижении мышечной силы кистей рук во всех возрастных группах современных детей.

**Ключевые слова:** физическое развитие, ретроспективное исследование, школьники.

### RETROSPECTIVE STUDY OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOL CHILDREN

*T.N. Kaminska*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** Changes in the physical development over the past 40 years of pupils of Kyiv region by 1620 survey of school children in comparison to studies conducted in the 60-ies by Professor V.P. Nedelko were studied. It was revealed that the growth performance of modern primary school children are somewhat lower his peers last century, but since the age of 9 and 17 years modern boys and girls significantly greater than in the comparison group. Particularly large jumps are observed in puberty. As concerns to changes in growth and its increment, the tendency to decrease in 7 - 8 - year old and a substantial increase in puberty can be marked. Indicators of weight of school children nowadays show weight loss in their early school years, later on a positive trend in weight gain among boys under 17 years of age and a negative trend in girls downward it is observed. Indicators of vicinity of the chest show that in 7-9 years of age decrease and in 17 years of age the rise of this indicator is marked. The analysis of dynamometry shows a significant decrease in muscle strength of hands in all age groups of children today.

**Keywords:** physical development, retrospective study, schoolchildren.



УДК: 616.15-005-053.2-07:616.1

ГОЛОВНИЙ БІЛЬ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ  
ШКОЛЯРІВ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ  
ПАТОЛОГІЄЮ В АНАМНЕЗІ

Ю.М. Нечитайло, Н.І. Ковтюк

Буковинський державний медичний університет  
МОЗ України  
(м. Чернівці, Україна)**Ключові слова:** головний біль; якість життя;  
діти шкільного віку; перинатальна патологія.**Резюме.** Проведено вивчення впливу первинного головного болю на фізичне та психічне функціонування - основні складові якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у школярів з перенесеною перинатальною патологією в анамнезі. Було обстежено 84 дітей з мігренню і головним болем напруги у порівнянні з 226 здоровими дітьми такого ж віку. Було зареєстровано помірне зниження індексів якості життя у дітей з головним болем.**Вступ**

Перинатальні ураження центральної нервової системи (ЦНС) займають у даний час одне з провідних місць у структурі захворюваності дітей раннього віку. Перенесена перинатальна енцефалопатія має «програмуєчий» характер на патологічні реакції та на значну кількість віддалених наслідків у старших вікових групах дітей. Одним із таких наслідків є схильність до головного болю (ГБ), який є однією із найбільш частих неврологічних скарг у школярів [1]. Спостерігається зростання уваги до проблеми високої поширеності і поліморфізму клінічних проявів ГБ у дитячій популяції та факторів, що сприяють його виникненню [2, 6]. ГБ негативно впливає на самопочуття дітей, призводить до пропусків занять у школі, погіршує якість життя дітей, спричиняє додаткові витрати на лікування [3, 5, 7]. Його частота за даними різних авторів складає від 5,9% до 82%, в залежності від вибраних критеріїв його оцінки [4].

Нечисленні вітчизняні та зарубіжні клініко-епідеміологічні дослідження останнього часу виявили вікову залежність ГБ у дітей: цефалгіями страждають від 4% до 19,5% дошкільнят, а у дітей віком 7-15 років виявляється неухильне підвищення частоти ГБ до 57-82%. Крім цього, певну роль відіграють спадкові чинники, перенесені захворювання та травми [7, 8]. Існує думка, що успадковується не сама хвороба, а схильність до певного типу реагування судинної системи на різні подразники. Поряд з тим, практично не проводився аналіз взаємозв'язків між ГБ та перинатальною патологією, перенесеною дитиною, а саме це може формувати неадекватні реагування судинної системи на зовнішні фактори [4].

**Мета дослідження**

Оцінити можливі взаємозв'язки між ГБ та перинатальною патологією (перинатальними енцефалопатіями), перенесеною дитиною.

**Матеріали і методи**

Обстежено 84 школяра з первинним головним болем віком від 7 до 17 років (середній вік пацієнтів становив  $14,7 \pm 0,26$  роки), із них 47,6%

хлопчики та 52,4% дівчатка. Діти перебували на лікуванні або обстеженні у неврологічному відділенні міської дитячої клінічної лікарні м. Чернівці. Відповідно до МКХ-10, у дітей була мігрень (G 43) - у 26 дітей, головний біль напруги (G 44.2) - у 58 дітей. Тривалість хвороби становила не менше 1-го року. Діти були умовно розділені на дві групи - з перинатальною патологією в анамнезі (основна група, 32 дитини) та без неї (контрольна група, 52 дитини). Критерієм включення у основну групу була перинатальна енцефалопатія гіпоксично-ішемічного генезу, з приводу якої дитина спостерігалася впродовж першого року життя у дитячого невролога.

Проводилось клінічне обстеження, яке включало, окрім загальноприйнятих методів, ЕЕГ та доплерографію церебральних судин. Інтенсивність кровотоку визначалася у балах за шкалою: 0 - повна відсутність кровотоку, 1 - кровоток без порушень, в залежності від показника швидкості кровотоку в даній ділянці. Оцінка головного болю проводилася за 5-бальною шкалою інтенсивності болю (McGill, 1989), яка включає 7 основних та 5 додаткових критеріїв. Якість життя дітей оцінювали за адаптованим україномовним опитувальником CHQ-SF87. Оцінювали такі підрозділи: загальний стан та самооцінка здоров'я, фізичне функціонування, психоемоційне функціонування, загальний показник якості життя. Крім того, для порівняння результатів оцінки якості життя використовувалися дані, отримані в групі здорових дітей (226 дітей відповідного віку).

Статистичну обробку результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу із використанням пакету комп'ютерних програм Statistika 5.11 for Windows. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Ст'юдента при рівні  $p < 0,05$ .

Результати та їх обговорення. За патофізіологічними механізмами розрізняють головний біль судинного походження, м'язового напруження, ліквородинамічний, невралгічний та психалгію [1]. У обстежених дітей з неврологічною патологією головний біль мав найчастіше комбінований характер. Через непостійність

різних складових болю утруднюється адекватна оцінка його проявів та зменшується ефективність монотерапії. Найбільш частими причинами виникнення болю самі діти вважали переважно в школі, пропуски прийому їжі, тривале перебування у приміщеннях з недостатнім рівнем обміну повітря, тривалу роботу з комп'ютером або переглядання телевізору, стрес тощо.

Вміння локалізувати біль є важливим компонентом у постановці та проведенні диференційного діагнозу. При цьому, 56% дітей з ГБ не могли чітко вказати на місце локалізації болю, відмічали що боліла «вся голова». Біль частіше виникав у другій половині дня. Тривалий інтермітуючий характер головного болю призводив до погіршення сну, пам'яті, зниження успішності у 50-55 % школярів, до психоемоційних розладів - у 30%. Відмічено, що у 91,2% дітей наявність болю призводило до обмеження фізичної активності, у 88,2% - до погіршення розумової працездатності, у 50% дітей – до порушень сну. Лише у 56% дітей біль проходив самостійно після тривалого сну.

Головний біль у дітей при прийомі в стаціонар переважно був інтенсивним (35,3%), і у 47,1% поєднувався з м'язовим напруженням. Інтенсивність болю за бальною оцінкою була  $3,0 < 0,15$  бали в основній групі та  $2,8 < 0,25$  - в контрольній,  $p > 0,05$ . З віком у дитини відзначається тенденція до почастивання ГБ без зміни її характеру. У 18% дітей напади ГБ періодично супроводжувалися потемнінням в очах, іноді одноразовою блювотою. Більшість дітей з ГБ мала інші прояви вегетативної дисфункції: вестибулопатії, синкопальні стани в анамнезі, локальний гіпергідроз, напади серцебиття, колічні болі у ділянці серця, болі в животі.

З мікросоціальних факторів, що асоціюють з виникненням ГБ, найбільш значимими були наявність сіблінгів ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), неспокійна сімейна обстановка ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), паління батьків ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ), мала площа житла ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,05$ ). Висока частота та інтенсивність ГБ призводили до обмеження соціальної та побутової активності, до зниження якості життя і приєднання вторинних психопатологічних симптомів.

Запис ЕЕГ у дітей з ГБ не виявив суттєвих порушень. Альфа ритм в усіх обстежених дітей був домінуючим та мав частоту 8-12 Гц. У дітей з основної групи спостерігався вірогідно вищий за частотою альфа-ритм ( $8,84 \pm 0,25$  Гц, проти  $7,91 \pm 0,26$  Гц в контрольній,  $p < 0,05$ ). Середнє значення амплітуди коливання альфа-хвиль становило 30-60 мкВ, у той же час, у дітей з ГБ з основної групи амплітуда альфа-хвиль значно перевищувала показники у інших дітей ( $43,2 \pm 2,69$  мкВ, проти  $32,1 \pm 2,18$  мкВ в контрольній,  $p < 0,05$ ). Бета-ритм у дітей був переважно виражений в передніх відділах півкуль головного мозку, над лобними ділянками. Дезорганізація бета-ритму не була постійною у дітей з ГБ, без різниці між

групами, вона відрізнялася залежно від самопочуття дитини, фізичної активності, настрою та інтенсивності больового синдрому.

Доплерографія екстракраніальних судин головного мозку є високоінформативним методом діагностики порушення кровопостачання у дітей з неврологічною патологією. Нами проводилося вивчення кровотоку по основним магістральним артеріям, зверталась увага на симетричність кровопостачання з обох боків, оцінювалося кровонаповнення. У обстежених не було виявлено відхилення у кровопостачанні як за наповненням, так і за напрямком кровотоку по a.carotis communis, a. cerebri anterior, a. cerebri posterior. Проте, по a. supratrochlearis, по a. cerebri media та по a. vertebralis у частини дітей виявлено асиметрію, зниження кровонаповнення, переважно у пацієнтів основної групи, але дані порушення не мали вірогідної різниці. Аналіз венозного відтоку по v. jugularis interna виявив асиметрію у 20% обстежених дітей, знижені показники відтоку у 67%. Отримані дані свідчать про явища венозної дисциркуляції, уповільнення венозного відтоку та, як наслідок, порушення ліквородинаміки. Судинні порушення спостерігалися в обох групах, але більше в основній, хоча і не мали вірогідного рівня різниці.

Клінічні прояви симптомокомплексу ГБ суттєво впливали на показники якості життя дитини. Оцінка рольового фізичного функціонування (RP) показала відмінність між групами. Показник у здорових дітей ( $85,0 \pm 1,3\%$ ) мав вірогідну різницю з показником дітей з ГБ: у дітей основної групи він був  $71,9 \pm 2,4\%$  ( $p < 0,05$ ), в контрольній -  $77,7 \pm 3,4\%$  ( $p < 0,05$ ), різниця між групами не досягала вірогідного рівня через недостатній об'єм вибірки. Не виключено, що отримані дані обумовлені впливом больового синдрому, який був більш інтенсивним у дітей основної групи. Наступною важливою інтегральною складовою комплексного показника якості життя дитини є психічне функціонування (MHS). Діти контрольної групи оцінили своє психічне функціонування значно вище ( $77,8 \pm 0,86\%$ ), ніж діти основної групи ( $73,1 \pm 1,3\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Вище наведені зміни ЯЖ в сумі впливають на інтегральний показник комплексної оцінки якості життя дітей (QLS). Діти із основної та контрольної груп мали значну дисперсію у показниках якості життя, через що різниця між ними не мала суттєвого характеру, хоча в основній групі показник був нижчим, ніж в контрольній (рис.1). Поряд з цим, в обох групах була вірогідна різниця зі здоровими дітьми.

Вважаємо, що під час діагностично-лікувального процесу увага лікаря повинна бути направлена не тільки на забезпечення об'єктивних діагностичних та лікувальних можливостей, але й на підвищення параметрів якості життя. Це дозволить уникнути значної соціальної дизадаптації та втрати працездатності у майбутньому.

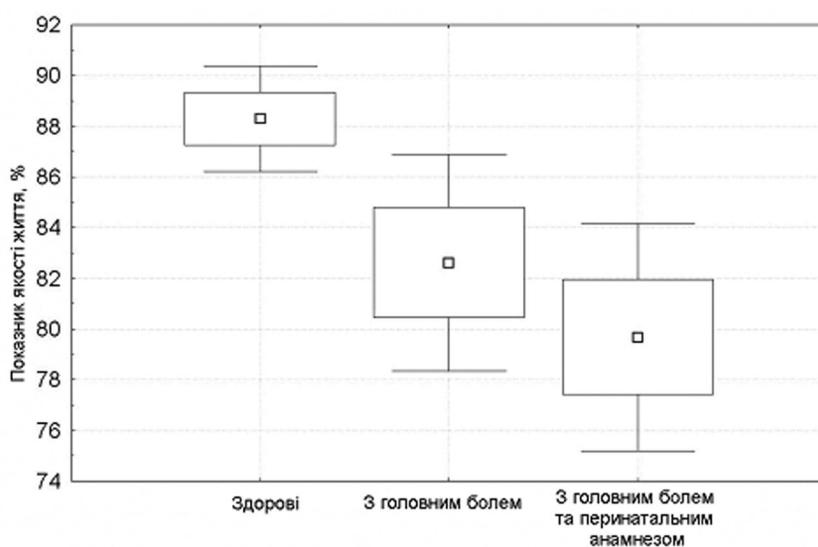


Рис. 1. Загальний показник якості життя (QLS) у дітей груп порівняння

### Висновки

1. Хронічний головний біль впливає на показник загальної якості життя дітей, який є вірогідно нижчим у дітей з мігренню та головним болем напруги, ніж у здорових дітей.

2. Перенесені перинатальні ураження у пацієнтів із головним болем асоціюються з більш інтенсивними клінічними проявами, в основі

яких ймовірно відхилення у мозковій циркуляції крові.

3. Патофізіологічні зміни впливають на ряд показників якості життя дітей, переважно через погіршення індексів рольового фізичного та психічного функціонування, які є вірогідно нижчими у дітей з перинатальними ураженнями в анамнезі.

### Література

1. Первичная головная боль у детей и подростков / Е.П.Шестова, С.К.Евтушенко, Т.М.Морозова // Международный неврологический журнал. - 2012. - №4 (50). - С. 13-21.
2. Измайлова И.Г. Качество жизни детей и подростков с первичными цефалгиями / И.Г. Измайлова // Астраханский медицинский журнал. - 2011. - Т.6., №2. - С. 56-60.
3. Arruda M.A. Behavioral and emotional symptoms and primary headaches in children: a population-based study / M.A. Arruda, M.E.Bigal // Cephalalgia. – 2012. - № 32. – P.1093–1100.
4. Psychopathology in children and adolescents with migraine in clinical studies: a systematic review / J.Bruijn, H.Locher, J.Passchier [et al.] // Pediatrics. – 2010. - №126. – P.323–332.
5. The global burden of headache in children and adolescents - developing a questionnaire and methodology for a global study / C. Wöber-Bingöl, C. Wöber, D. Uluduz [et al.] // J Headache Pain. – 2014. - №15. - P.86.
6. Larsson B. Headache prevalence and characteristics among adolescents in the general population: a comparison between retrospect questionnaire and prospective paper diary data / B. Larsson, A. Fichtel // J Headache Pain. – 2014. - №15. - P.80.
7. Relationship of childhood headaches with preferences in leisure time activities, depression, anxiety and eating habits: A population-based, cross-sectional study / O. Bektaş, C. Uğur, Z.B. Gençtürk [et al.] // Cephalalgia. – 2014. - №34. - P. 22.
8. The relationship between sleep and headache in children: implications for treatment / V. Guidetti, C. Dosi, O. Bruni // Cephalalgia. –2014.–34(10).–P.767-76.

### ГОЛОВНАЯ БОЛЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ШКОЛЬНИКОВ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В АНАМНЕЗЕ

Ю.Н.Нечитайло, Н.И.Ковтюк

Буковинский государственный медицинский университет МЗ Украины  
(г.Черновцы, Украина)

**Резюме.** Проведено изучение влияния первичной головной боли на качество жизни, связанное со здоровьем у детей школьного возраста с перинатальной патологией в анамнезе. 84 ребенка с мигренью и головной болью напряжения были обследованы в сопоставлении с 226 здоровыми детьми такого же возраста. Было зарегистрировано умеренное снижение индексов качества жизни у детей с головной болью.

**Ключевые слова:** головная боль; качество жизни; дети школьного возраста; перинатальная патология.

### HEADACHE AND QUALITY OF LIFE OF SCHOOL-AGE CHILDREN WITH PERINATAL PATOLOGY IN HISTORY

Y.N.Nechitaylo, N.I.Kovtyuk

Bukovinian State Medical University  
HM of Ukraine  
(Chernivtsi, Ukraine)

**Summary.** The study of primary headache influence on health-related quality of life in school age children with perinatal pathology in history was done in the article. 84 children with migraine and tension-type headache were examined in comparison with 226 healthy children of the same age. The moderate decrease of quality of life indices in children with headache was registered.

**Keywords:** headache; quality of life; school-age children; perinatal pathology.

УДК: 618.146:616.9- 022.6

ВПЛИВ ВІРУСНИХ АСОЦІАЦІЙ  
НА РОЗВИТОК ПАТОЛОГІЧНИХ  
ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ

А.В. Бойчук, В.О. Худоб'як

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний  
університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»  
(м.Тернопіль, Україна)

**Ключові слова:** патологія шийки матки, вірус папіломи людини (ВПЛ), вірус простого герпесу (ВПГ), вірус Епштейн-Барр (ЕВВ), цитомегаловірус (СМВ).

**Резюме.** Достовірність канцерогенного впливу вірусу папіломи людини (ВПЛ) на епітелій шийки матки на сьогоднішній день уже не викликає сумнівів. Міжнародне агентство по дослідженню раку (IARC) офіційно оголосило ВПЛ 16 та 18 типів канцерогенними факторами. Але тільки сама присутність ВПЛ в організмі людини не викликає розвитку раку шийки матки (РШМ). Для цього необхідні ініціюючі фактори, оскільки вважається, що в період активного статевого життя кожна жінка коли-небудь інфікується ВПЛ. У багатьох клінічних дослідженнях акцентується, що важливу роль в генезі малігнізації епітелію шийки матки, окрім наявності ВПЛ, відіграє низький рівень імунного захисту організму, а також хронічні запальні процеси геніталій, велика кількість абортів, травматизм у пологах, неадекватне лікування фонових захворювань шийки матки та інші. У статті висвітлені результати обстежень жінок із фоновими і передраковими захворюваннями шийки матки і з супутнім інфікуванням TORCH-інфекціями та інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Виявлено, що у жінок, навіть без інфікування ВПЛ, але при наявності в організмі вірусних асоціацій, таких як вірус простого герпесу 1/2 типу (ВПГ 1/2 типу), цитомегаловірус (СМВ), вірус Епштейн-Барр (ЕВВ), висока частота розвитку передракових процесів шийки матки.

**Вступ**

Питанням діагностики та лікування патології шийки матки на сьогоднішній день присвячено багато досліджень. Одним із найважливіших етапів у вивченні розвитку раку шийки матки, без сумніву, є встановлення етіологічного фактору – вірусу папіломи людини і його впливу на виникнення і розвиток передракових захворювань шийки матки, їх подальшої трансформації у рак шийки матки [1, 2, 3].

Незважаючи на наявність значної кількості робіт вітчизняних та закордонних авторів, що вивчають проблему захворювань шийки матки, на сьогоднішній день залишається багато актуальних питань, пов'язаних з цією патологією, над розв'язуванням яких слід активно працювати [4, 5].

Патогенез фонових захворювань шийки матки досі є дискусійним, немає чітко визначених і визнаних усіма ланок розвитку даного процесу. Це, в свою чергу, визначає той факт, що, незважаючи на значний арсенал заходів та засобів для лікування ерозії шийки матки, їхня ефективність є недостатньою, найчастіше через формальний підхід до підбору тактики лікування. Усе зазначене призводить до значної кількості рецидивів захворювання або відсутності позитивних результатів лікування [6].

Достовірність канцерогенного впливу ВПЛ на епітелій шийки матки на сьогоднішній день уже не викликає сумнівів. Міжнародне агентство по дослідженню раку (IARC) офіційно оголосило ВПЛ 16 та 18 типів канцерогенними факторами. Це ж відображено і в прес-релізі Всесвітньої організації охорони здоров'я в Женеві у 1996 році [7]. Але також відомо, що ВПЛ може самоелімініватися з

організму, навіть без патогенетичного лікування. Вірусна ДНК може існувати у 2 формах. Перша - епісомальна, коли ДНК тривалий час знаходиться у вільному стані в цитоплазмі клітини, саме тоді відбувається продукція нових вірусних одиниць. Друга форма - інтегрована, коли ДНК віруса вбудовується в геном клітини господаря. У цій формі вірусні частини не продукуються. Якщо перша форма вважається оборотною, то друга – дуже часто закінчується розвитком карциноми [3, 8]. Ще у 1989 році Харальд цур Хаузен висунув концепцію, згідно якої ВПЛ є причиною розвитку РШМ, за що у 2008 році отримав Нобелівську премію. Але тільки сама присутність ВПЛ в організмі людини не викликає розвитку РШМ. Для цього необхідні ініціюючі фактори, оскільки вважається, що в період активного статевого життя кожна жінка коли-небудь інфікується ВПЛ [1]. У багатьох клінічних дослідженнях акцентується, що важливу роль в генезі малігнізації епітелію шийки матки, окрім наявності ВПЛ, відіграє низький рівень імунного захисту організму, а також хронічні запальні процеси геніталій, велика кількість абортів, травматизм в пологах, неадекватне лікування фонових захворювань шийки матки та інші. Але не підлягає сумніву одне – карцинома розвивається на фоні патологічних станів шийки матки, а не на незміненому органі [9, 10, 11, 12].

Найпоширенішими інфекціями, які виділяють при захворюваннях шийки матки, окрім ВПЛ, є *Chlamydia trachomatis*, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, і гарднерели [13, 14]. Поєднання ВПЛ і інших інфекцій посилює вірусне наванта-



ження, що швидше призводить до неопластичної трансформації епітелію [15, 16, 17]. Згідно останніх даних різних авторів, вірусні ураження шийки матки при фонових і передракових захворюваннях виявляються у 52,2 %. Із них ВПЛ виявляється у 15-25%, ВПГ - у 14-40%, комбіноване ураження ВПЛ і ВПГ зустрічається у 22,8% [18, 19, 20, 21]. Поєднання ВПЛ і інших інфекцій, зокрема CMV, вірусу Епштейн-Барр зустрічається рідше і дані про них досить обмежені. Також досі остаточно не встановлено ступінь впливу асоціації різних інфекційних агентів на можливість розвитку передракових захворювань і власне раку шийки матки.

### Мета і завдання дослідження

Виявити зв'язок між асоціацією вірусних інфекцій в організмі жінки, зокрема таких як ВПЛ, ВПГ 1/2 типу, цитомегаловірус і вірус Епштейн-Барр, та ступенем важкості передракових процесів шийки матки.

### Матеріали і методи дослідження

Обстеження жінок проводилося в умовах центру планування сім'ї пологового будинку Рівненської міської ради і жіночої консультації №1 поліклініки №2 Рівненської міської ради. Під нашим спостереженням знаходилося 50 жінок з передраковими станами шийки матки (CIN1, CIN2, CIN3, лейкоплакія) у віці від 21 і до 55 років. Середній вік жінок становив 30 років. Усіх пацієнок було розділено на 2 рівноцінні групи по 25 жінок у кожній. Контрольну групу становили 20 жінок із фоновими процесами шийки матки без супутнього ураження ВПЛ, CMV, вірусом Епштейн-Барр чи іншими ІПСШ.

Обстеження усіх пацієнок розпочиналося із вивчення анамнестичних даних. У спеціально розроблених індивідуальних картах обстеження реєструвалися дані про скарги пацієнок, сексуальний анамнез, зокрема, початок статевого життя, кількість статевих партнерів, про шкідливі звички, особливості менструальної функції, про перенесені раніше гінекологічні захворювання. Особливу увагу звертали на захворювання шийки матки і інфекції, що передаються статевим шляхом в анамнезі.

Під час обстеження використовували клінічні, біохімічні, гістологічні, апаратно-інструментальні методи обстеження. Зокрема, вивчалися результати CVU, цитології, Пап-тесту, даних розширеної кольпоскопії, гістологічного обстеження, УЗД, результатів обстеження на ІПСШ і ВПЛ методом ПЛР, TORCH-інфекції. Усі обстеження проводили

згідно Наказів МОЗ України.

Цитологічні мазки фарбували за методом Романовського-Гімзе, а для визначення ступеня важкості патологічного процесу шийки матки використовували класифікацію за Richart. Забір мабериалу для виявлення ДНК збудників *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* (*urealiticum+parvum*), ВПЛ, CMV, вірусу простого герпесу 1/2 типу, вірусу Епштейн-Барр проводився урогенітальною щіточкою з цервікального каналу, стінок піхви та з уретри. Забраний матеріал переносився у пробірку типу «епіндорф», що містила розчин-консерватор. Полімеразна ланцюгова реакція проводилася за допомогою комплектів «АмпліСенс» (Росія) для ампліфікації ділянок ДНК криптичної плазмиди хламідії, вірусів папіломи людини, мікоплазми, уреаплазми.

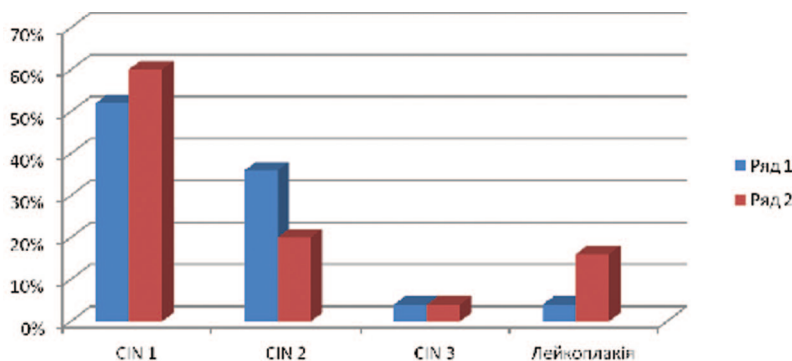
Усім обстежуваним проводилася кольпоскопічна діагностика за допомогою відеокольпоскопа МК-200 з оптичною відеосистемою і з використанням 3-ступеневого збільшення (8, 12, 20 крат) та зеленого світлофільтра для покращення контрастності зображення. Протокол кольпоскопічного обстеження оформляли згідно з Міжнародною кольпоскопічною класифікацією, прийнятою в Ріоде-Жанейро в 2011 році.

При кольпоскопічно діагностованих змінах на шийці матки та/або результатах цитологічного обстеження, характерних для дисплазій або раку, проводилася прицільна біопсія за допомогою конхотому К-139 зі щілеподібним отвором з подальшим гістологічним обстеженням. Усі пацієнтки, перед проведенням біопсії добровільно підписали інформовану згоду на проведення обстеження.

### Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з результатами проведеного дослідження виявлено наступне. У 1 групі обстежуваних ВПЛ виявлено у 25 пацієнок, тобто у 100%, а ІПСШ – у 10 пацієнок (40%). У 2 групі ВПЛ виявлено лише у 12 пацієнок (48%), тоді як герпес 1/2 типу – у 13 (52%), CMV – у 14 (56%) EBV – у 8 (32%), а ІПСШ – у 12 пацієнок (48%).

У 1 групі розвиток дисплазій спостерігався в наступній кількості: CIN 1 у 13 пацієнок (52%), CIN 2 у 9 (36%) і CIN 3 у 1 пацієнтки (4%), а лейкоплакія у 1 пацієнтки (4%). У 2 групі CIN 1 було виявлено у 15 пацієнок (60%), CIN 2 у 5 (20%) CIN 3 у 1 (4%), а лейкоплакія у 4 пацієнок (16%) відповідно. Результати обстеження по ступенях передракових захворювань представлені в діаграмі 1.



Діаграма 1. Розповсюдженість передракових захворювань у обстежуваних жінок

**Висновки**

Отже, виходячи з результатів отриманих досліджень, можна зробити висновок, що дисплазії шийки матки розвиваються не лише при обов'язковій наявності в організмі вірусу папіломи людини, але й при асоціації вірусних агентів, таких як вірус простого герпесу 1/2 типів, CMV, вірусу Епштейн-Барр. При цьому достовірної різниці в важкості передракових процесів, залежно від виду збудника не виявлено, але лейкоплакії частіше спостерігаються у пацієток із інфікуванням TORCH-інфекціями, порівняно із пацієтками, інфікованими виключно ВПЛ.

**Література**

1. Мынбаев О. А. Вирус папилломы: вековая история коварного спутника человечества / О. А. Мынбаев, М. Ю. Елисеева // З турботою про жінку. – 2011. - № 9. – с. 14-18.
2. Татарчук Т. Ф. Современная тактика ведения пациенток с ВПЧ - ассоциированными неоплазиями. Основные рекомендации Eurogin 2011 / Т. Ф. Татарчук, Н. К. Силина // Репродуктивная гинекология. - 2011. - №1. – с.78-79.
3. Жук С. І. Використання препарату Лаферон-ФармБіотек у лікуванні патології шийки матки, асоційованої з ВПЛ / С. І. Жук, І. Ю. Поліщук // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. - №1. – с. 47-51
4. Кишакевич І. Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією / І. Т. Кишакевич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. - №2. – с.116-118.
5. Beruchashvili M. Morphology of the reproductive age women cervical epithelium under hypothyreosis/ M. Beruchashvili, L. Gogiashevili, Z. Tsagareli, Z. Topuria// Georgian Med News. – 2013. - №214. – p.7
6. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г. Бауер. – М.: Гэотар-Мед. - 2002. - 287 с.
7. Видяева И. Г. Детекция вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска у женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки / И. Г. Видяева, Л. Н. Уразова, Е. Г. Никитина, Л. Ф. Писарева, Л. А. Агаркова [и др.] // Практическая медицина. – 2009. - №4. – с. 71-73
8. Лебедюк В. Папилломавирусы и предраковые состояния шейки матки / В. Лебедюк // З турботою про жінку. – 2010. - №4. – с. 8-10
9. Аполихина И. А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И. А. Аполихина. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. – 111с.
10. Бугрей О. В. Анализ случаев патологии шийки матки у больных с папилломавирусной инфекцией / О. В. Бугрей, А. А. Молошок // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. - №3 (32). – с. 244.
11. Волошина Н. Н. Патология шейки матки, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: актуальность и пути решения проблемы / Н. Н. Волошина // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. - №5. – с. 40-43.
12. Коротич С. Є. Імунні і мікробіологічні аспекти захворювань шийки матки / С. Є. Коротич // Жіночий лікар. – 2008. - №4. – с. 28.
13. Кишакевич І. Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями / І. Т. Кишакевич // Вісник наукових досліджень. – 2003. - №4. – с.58-60
14. Луцик Б. Д. Застосування препарату «Протефлазид» у лікуванні вірусних ендоцервіцитів, ерозій шийки матки / Б. Д. Луцик, С. О. Кравець, Л. С. Гуцак, В. А. Філіпський, Фірас Зей До // Медицина залізничного транспорту України. – 2003. - №4. – с. 57-59.
15. Gottlieb S. L, Douglas JM, Jr, Schmid DS, et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted disease-clinics. J. Infect. Dis. 2002. - №185. – P.1381-1389.
16. Семенов Д. М. Триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки / Д. М. Семенов // Охрана материнства и детства. – 2006. - №2-8. – с. 98-106.
17. Єгоров О. О. Комплексна діагностика передпухлинних захворювань шийки матки / О. О. Єгоров // Жіночий лікар. – 2010. - №5. – с. 37-43.
18. Довлетханова Э. Р. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / Э. Р. Довлетханова // Акушерство и гинекология. – 2013. - №1.-с.1-4.
19. Бейманова Е. В. Роль герпетической инфекции в формировании гинекологической патологии / Е. В. Бейманова, С. Н. Занько // Охрана материнства и детства. – 2010. - №1-15. – с. 78-83.
20. Брагина М. Патология шейки матки: проблемы и перспективы / М. Брагина // З турботою про жінку. – 2010. - №3. – с. 10-13.
21. Русакевич П. С. Системный и функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервикса / П. С. Русакевич, Р. В. Гришанович // Сибирский онкологический журнал. – 2011. - №3(45). – с.22-28.

**Перспективи подальших досліджень**

Незважаючи на існування численних досліджень, гіпотез, біологічні закономірності неопластичної трансформації у жінок із CIN на тлі поєднання герпетичної, папіломавірусної та інших інфекцій залишаються дискусійними, доступні дані літератури не завжди однозначні, причинно-наслідковий зв'язок між ними знаходиться в процесі вивчення. І головне – немає розроблених чітких рекомендацій, схем лікування жінок з поєднаною вірусною асоціацією. Саме тому дана тема є важливою для подальших досліджень.

**ВЛИЯНИЕ ВИРУСНЫХ АССОЦИАЦИЙ  
НА РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ**

*А.В. Бойчук, В.О. Худобяк*

**ГВНЗ «Тернопольской государственной  
медицинский университет  
им. И.Я.Горбачевского МОЗ Украины»  
(г.Тернополь, Украина)**

**Резюме.** Достоверность канцерогенного воздействия вируса папилломы человека (ВПЧ) на эпителий шейки матки на сегодняшний день уже не вызывает сомнений. Международное агентство по исследованию рака (IARC) официально объявило ВПЧ 16 и 18 типов канцерогенными факторами. Но только само присутствие ВПЧ в организме человека не вызывает развития рака шейки матки (РШМ). Для этого необходимы иницирующие факторы, поскольку считается, что в период активной половой жизни каждая женщина когда-нибудь инфицируется ВПЧ. Во многих клинических исследованиях акцентируется, что важную роль в генезе малигнизации эпителия шейки матки, кроме наличия ВПЧ, играет низкий уровень иммунной защиты организма, а также хронические воспалительные процессы гениталий, большое количество аборт, травматизм в родах, неадекватное лечение фоновых заболеваний шейки матки и другие. В статье освещены результаты обследований женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки и сопутствующим инфицированием TORCH-инфекциями и инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Выявлено, что у женщин, даже без инфицирования ВПЧ, но при наличии в организме вирусных ассоциаций, таких как вирус простого герпеса 1/2 типа (ВПГ 1/2 типа), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейн-Барр (ЕВБ), высокая частота развития предраковых процессов шейки матки.

**Ключевые слова:** патология шейки матки, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус простого герпеса (ВПГ), вирус Эпштейн-Барр (ЕВВ), цитомегаловирус (СМВ).

**EFFECT OF VIRAL ASSOCIATIONS ON  
THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL  
PROCESSES OF CERVIX**

*A.V.Boychuk, V.O.Khudobiak.*

**SHEI «Ternopil State Medical University named  
after I.Ya.Horbachevskij Ministry of Public  
Health of Ukraine»  
(Ternopil, Ukraine)**

**Summary.** There is no longer in doubt today the reliability of carcinogenic effect of human papillomavirus (HPV) on cervical epithelium. International Agency for Research on Cancer (IARC) officially announced HPV types 16 and 18 as carcinogenic factors. But the only presence of HPV in humans does not cause the development of cervical cancer. This requires initiating factors, as it is believed that during active sexual life every woman can be attached by HPV. A low immune defense of the body, chronic inflammation of the genitals, a large number of abortions, trauma during delivery, inadequate treatment of background diseases of the cervix and other factors in addition to the presence of HPV plays an important role in the genesis of malignancy of cervical epithelium. It's showed in many clinical trials. The article highlights the results of examinations of women with background and precancerous cervical diseases and accompanied with TORCH-infections and infections transmitted sexually. It was found out that women even without HPV infection, but with the presence of virus associations such as herpes simplex virus type 1/2, cytomegalovirus, Epstein-Barr, high incidence of precancerous cervical processes.

**Keywords:** pathology of cervix, human papillomavirus (HPV), herpes simplex virus (HSV), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV).

УДК: 616.12-008.318:616.12-008.331]:618.2

Т.О. Ілащук, І.В. Окіпняк, Т.О. Безрук

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

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ВАГІТНИХ В РІЗНИХ ГЕСТАЦІЙНИХ ПЕРІОДАХ

**Ключові слова:** артеріальний тиск, варіабельність серцевого ритму, вагітні.

**Резюме.** У статті представлено результати добового моніторингу артеріального тиску та аналізу варіабельності серцевого ритму у вагітних різного гестаційного періоду та у практично здорових жінок дитородного віку. У 42 осіб проведено обстеження через 6 місяців після пологів. Встановлено неоднорідність показників варіабельності серцевого ритму (BCP) у вагітних. Часові та спектральні показники BCP змінювались в різні періоди вагітності та корелювали із показниками добового профілю артеріального тиску.

### Вступ

Відомо, що гестаційний період викликає суттєві зміни в усіх органах і системах організму жінки, у тому числі, і в серцево-судинній [2]. При виношуванні вагітності на фоні артеріальної гіпертензії (АГ) часто виникають такі ускладнення, як поєднана прееклампсія (ПЕ), передчасне відшарування плаценти тощо [8,10]. Гіпертензивні порушення при вагітності є однією з найважливіших проблем, незнання якої може завдати шкоди не тільки здоров'ю жінки, але й майбутньої дитини [1,4,7]. АГ залишається однією з основних причин передчасних пологів, материнської інвалідазації та смертності, дитячої перинатальної захворюваності та смертності [3,6]. Вкрай важливими питаннями є рання діагностика АГ, своєчасне виявлення та попередження ускладнень АГ у вагітних [5,9].

### Мета і завдання дослідження

Нас зацікавило вивчення добових змін артеріального тиску (АТ) та стану вегетативної нервової системи у вагітних різного гестаційного періоду та порівняння досліджуваних показників з результатами обстеження жінок в післяпологовий період.

### Матеріал та методи

В обстеженні взяли участь 62 жінки, віком від 19 до 36 років (середній вік – 25,6±7,2 років). У 48 із них на початок спостереження встановлена вагітність (основна група), 14 – практично здорові жінки дитородного віку. Всім особам крім клінічного обстеження проводили добове моніторування АТ (ДМ АТ) і електрокардіографію з визначенням варіабельності серцевого ритму (BCP). Візити вагітних здійснювались у I триместрі вагітності (15-16 тиждень) – перший візит, у II триместрі (25-26 тиждень) – другий візит, у III триместрі (37 тиждень) – третій візит, та через 6 тижнів після пологів – четвертий візит.

Для порівняння відносних величин при визначенні міжгрупових відмінностей статистичну обробку результатів дослідження проводили із застосуванням параметричних методів (t-критерію Ст'юдента). У подальшому всі середні величини подані у вигляді  $M \pm m$ .

### Результати та їх обговорення

Аналізуючи показники ДМ АТ, проведеного при першому візиті, у 12 осіб основної групи (підгрупа А) виявлено підвищення середньодобового систолічного АТ (САТ) у порівнянні із контрольною групою на 13,44% ( $p < 0,05$ ), діастолічного АТ (ДАТ) на 9,21% ( $p < 0,05$ ). При цьому із анамнезу відомо, що у трьох пацієнток до вагітності було встановлено вегето-судинну дистонію за гіпертензивним типом, у чотирьох виявлена спадкова схильність до АГ, інші вважали себе практично здоровими. Необхідно зазначити, що в цю групу ввійшли жінки більш старшого віку (середній вік – 29,9±3,2 років), у трьох із них виявлено підвищений індекс маси тіла (27,6±3,7 кг/м<sup>2</sup>). Пацієнтам були дані рекомендації щодо дотримання необхідного лікувально-охоронного режиму (максимальне обмеження стресових ситуацій вдома, на роботі, у побуті; правильну організацію режиму праці й відпочинку; обмеження фізичних, розумових та емоційних перенапружень; достатній нормальний сон), а також призначено препарат магне –В6 (по 2 табл. тричі на день).

Проводячи аналіз результатів ДМ АТ у інших вагітних (36 осіб - підгрупа Б), необхідно зазначити зниження показників ДАТ на 5,2% у жінок в I триместрі вагітності, САТ при цьому майже не відрізнявся від показників контрольної групи (див. табл.1). Достовірне зниження ДАТ було зареєстровано у осіб даної підгрупи при другому візиті ( $p < 0,05$ ). САТ у вагітних у II триместрі також мав тенденцію до зниження, проте показники недостовірно відрізнялись від контрольної групи. У III триместрі показники цілодобового САТ і ДАТ не відрізнялись від таких у осіб контрольної групи ( $p < 0,1$ ). Отже, слід зазначити, що у вагітних у I та II триместрі виникає зниження добових показників АТ, а в III триместрі АТ повертається до звичайних цифр.

Порівнюючи результати моніторингу АТ у пацієнток із підвищеним профілем при першому візиті, необхідно відмітити зниження середньодобового САТ на 7,9 мм.рт.ст., ДАТ на 4,6 мм.рт.ст на фоні прийому препаратів магнію та вітамінів В6. Загалом, по групі, середньодобовий САТ у осіб із підвищеним АТ становив 154,32±5,7 мм.рт.



ст., середньодобовий ДАТ – 101,23±4,9 мм.рт.ст. У 6 пацієнтів виявлено помірну протеїнурію

(0,973±0,351г/л) та незначні набряки нижніх кінцівок, за ними встановлено ретельний нагляд.

Таблиця 1

## Показники добового моніторування АТ у вагітних в різні терміни вагітності

Показники	Основна група (36 осіб)				Контрольна група (14 осіб)
	1 візит	2 візит	3 візит	4 візит	
САТ (середньодобовий), мм рт.ст.	121,7±6,2	118,1±5,4	130,2±4,9	120,7±3,8	122,2±5,7
ДАТ (середньодобовий), мм рт.ст.	71,3±3,8	62,5±2,4*	76,1±3,6	73,9±2,7	75,2±3,1

**Примітка:** \* - вірогідна різниця показників ( $p < 0,001-0,05$ ) у порівнянні із контрольною групою.

При третьому візиті у групі осіб із підвищеним рівнем АТ не виявлено достовірних змін досліджуваних показників моніторингу АТ із попередніми даними. У трьох вагітних діагностовано прееклампсію, їх було госпіталізовано, проведено медикаментозну корекцію АТ та набрякового синдрому.

Через 6 тижнів після пологів у групі осіб із підвищеним рівнем АТ у 4,84% випадків продовжував утримуватись підвищений тиск (145,38±6,1 мм рт.ст.), що дає підставу встановити хронічну АГ, у інших (14,52% обстежених вагітних) показники добового моніторингу АТ відновились до нормальних значень (133,24±3,5 мм рт.ст.), що дає підстави

стверджувати за наявність гестаційної АГ.

Результати визначення показників ВСР вказували на загальну парасимпатикотонічну спрямованість впливу вегетативної нервової системи у І триместрі вагітності та відсутність різниці показників ВСР, у порівнянні із контрольною групою, у обстежених в ІІ та ІІІ триместрах (див. табл.2). Встановлено вірогідне підвищення у вагітних при І візиті варіаційного розмаху (ВР) на 25,9%, індексу вегетативної рівноваги (ІВР) – на 19,4%, стандартного відхилення NN інтервалу (SDNN) – на 13,3%, при цьому індекс напруги регуляторних систем (ІН) був знижений на 19,3%.

Таблиця 2

## Часові показники варіабельності серцевого ритму у вагітних основної групи (підгрупа Б) в різні терміни вагітності

Показники	Основна група підгрупа Б, (n=36)			Контрольна група (n=14)
	I візит	II візит	III візит	
Мода, мс	868,41±50,12	821,67±62,31	729,68±41,27	782,99±61,66
Амплітуда моди, %	44,8±1,2	47,4±4,4	47,9±5,1	46,2±3,9
Варіаційний розмах, мс	254,9±19,6*	204,8±11,3	203,7±13,7	202,4±12,6
Індекс напруження, ум.од.	79,8±9,2*	93,6±11,8	90,4±10,3	98,9±9,4
Індекс вегетативної рівноваги, ум.од.	289,7±11,2*,**	252,6±11,2	240,8±9,6	242,6±11,5
SDNN, мс	44,4±5,1*	40,3±7,6	42,2±6,4	39,2±8,6
RMSSD, мс	41,5±4,2*	39,8±6,2*	35,4±7,3	31,9±4,2

**Примітка:** \* - вірогідна різниця показників ( $p < 0,001-0,05$ ) у порівнянні із контрольною групою;

\*\* - вірогідна різниця показників ( $p < 0,001-0,05$ ) у порівнянні із наступним візитом.

Підтвердження вагусного впливу в регуляції функцій організму вагітних у І триместрі при нормальному профілі АТ, отримали також при аналізі спектральних показників (рис 1). Встановлено достовірне домінування високочастотних компонентів спектру (HF) над низькочастотною складовою (LF) та пригнічення показників наднизькочастотної складової спектру (VLF).

У вагітних (12 осіб) із виявленими при І візиті підвищеними показниками АТ встановлено симпатикотонію та напругу регуляторних процесів із достовірною різницею відповідних показників у ІІІ триместрі (табл.3). У пацієнтів із хронічною

АГ(3 особи) вказані зміни зберігались і через 6 місяців після пологів.

При нагляді за вагітними вбачається важливим вчасне виявлення підвищення АТ, диференційна діагностика хронічної АГ, гестаційної гіпертензії та прееклампсії. Ретельне медичне спостереження, своєчасна корекція підвищеного АТ дозволяє таким жінкам повністю виношувати вагітність. Вкрай важливим вбачається детальне обстеження жінок дітородного віку на виявлення АГ, особливо тих, які мають обтяжену спадковість, надлишкову масу тіла, перенесену прееклампсію при попередніх вагітностях.

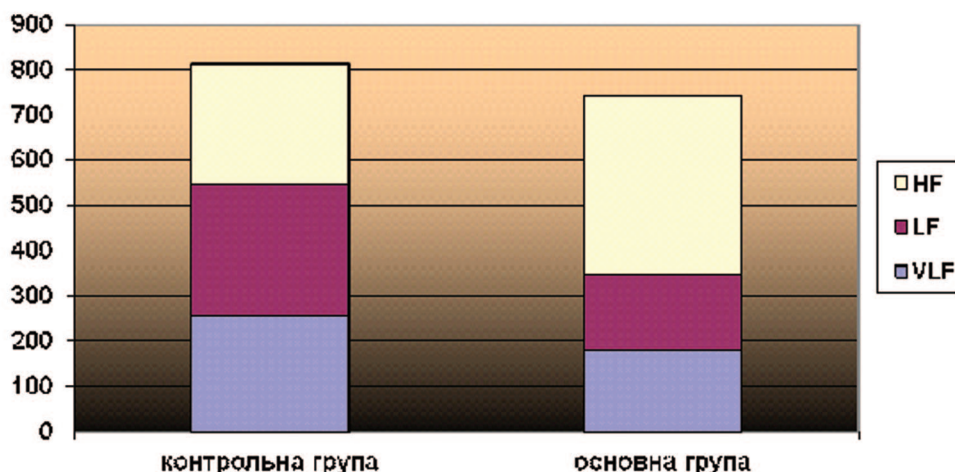


Рис. 1. Структурна характеристика потужності спектра пацієнтів контрольної та основної груп

Таблиця 3

Часові показники варіабельності серцевого ритму у вагітних основної групи (підгрупа А) в різні терміни вагітності

Показники	Основна група,			Контрольна група (n=14)
	підгрупа А, (n=12)	Контрольна група (n=14)	III візит	
	I візит	II візит	III візит	
Мода, мс	768,32±51,33	699,26±49,12	621,57±62,31*	782,99±61,66
Амплітуда моди, %	45,5±1,4	44,5±2,2	46,4±3,4	46,2±3,9
Варіаційний розмах, мс	204,1±18,1	197,6±13,3	174,6±10,1*	202,4±12,6
Індекс напружен-ня, ум. од.	112,8±9,9	99,8±9,2	193,6±11,8*	98,9±9,4
Індекс вегетативної рівноваги, ум. од.	189,7±11,9	193,7±13,2	146,5±12,2*	202,6±11,5
SDNN, мс	133,4±7,1	123,4±5,6	84,3±7,6*	139,2±3,6
RMSSD, мс	34,5±4,7 *	31,5±5,2	21,8±6,2*	32,9±4,2

Примітка: вірогідна різниця показників ( $p < 0,001-0,05$ ) у порівнянні із контрольною групою

**Висновок**

Отже, у вагітних у I та II триместрах має місце фізіологічне зниження середньодобових значень АТ, а в III триместрі АТ повертається до звичайного індивідуального рівня або може трохи перевищувати його. При цьому результати дослідження із ВСР вказували на парасимпатикотонічну спрямованість вегетативної нервової системи у I триместрі вагітності. У осіб із проявами АГ визначалася симпатикотонія та напруга регуляторних процесів, які найбільшого значення досягали у III триместрі

вагітності та зберігалися після пологів за умов збереження підвищеного добового профілю АТ.

**Перспективи подальших досліджень**

Для попередження розвитку загрозливих для життя матері та дитини ускладнень, доцільним вбачається застосування інструментальних методів діагностики АГ у жінок на ранніх термінах вагітності, особливу увагу необхідно приділяти вагітним із виявленими при першому візиті факторами ризику розвитку АГ.

**Література**

1. Гіпертензивні розлади під час вагітності / Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Наказ МОЗ України № 676 від 12.2004. - К., 2004. - С. 4-31.
2. Бенюк В.О. Стан вегетативної нервової системи в першому триместрі вагітності у жінок з раннім гестозом / В.О. Бенюк, Т.В. Ковалюк // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т.15, №2. - С.22-25.
3. Медведь В.І. Вибрані лекції з екстрагенітальної патології вагітних / Медведь В.І. – К., 2010. – 240 с.
4. Мелліна І.М. Ускладнення вагітності у жінок з гіпертонічною хворобою: фактори ризику і профілактика / І.М. Мелліна // Вісник наукових досліджень. - 2003. - № 1. - С. 50-51.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування гіпертензії: посібн. до Нац. програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2008. – 76 с.
6. De Gracia P.V. Pregnancy and Severe Chronic Hypertension in Pregnancy/ P.V.De Gracia, C.M. Rueda, A. Smith.- 2004. - Vol. 23, № 3. - P. 121-123.
7. Giannubilo S.R. Perinatal outcomes, blood pressure patterns and risk assessment of superimposed

pre-eclampsia in mild chronic hypertensive pregnancy / S.R. Giannubilo, B. Dell'Uomo, A. Tranquilli // European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. - 2006. - Vol. 126, № 1. - P. 63-67.

8. Gilbert W.M. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study / W.M. Gilbert, A.L. Young, B.J. Danielsen // *Reprod. Med.* - 2007. - Vol. 52, № 11. - P. 1046-1051.

9. Hypertension in pregnancy: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 1503-1504.

10. Sun Y. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors / Y. Sun, Y.L. Yang, H.X. Yang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* - 2007. - Vol. 42, № 7. - P. 434-437.

**ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО  
РИТМА И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У БЕРЕМЕННЫХ В РАЗНЫХ  
ГЕСТАЦИОННЫХ ПЕРИОДАХ**

*Т.А. Илащук, И.В. Окипняк, Т.О. Безрук*

**Буковинский государственный медицинский  
университет МОЗ Украины  
(г.Черновцы, Украина)**

**Резюме.** В статье представлены результаты суточного мониторинга артериального давления и анализа вариабельности сердечного ритма у беременных в различные гестационные периоды и у практически здоровых женщин детородного возраста. У 42 особ проведено обследование через 6 месяцев после родов. Установлены отличительные показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) у беременных. Часовые и спектральные показатели ВСР менялись в зависимости от периода беременности и показателей суточного профиля артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальное давление, вариабельность сердечного ритма, беременные.

**THE PECULIARITIES OF CHANGES  
OF CARDIAC RHYTHM VARIABILITY  
PARAMETERS AND ARTERIAL PRESSURE  
IN PREGNANT WOMEN IN DIFFERENT  
GESTATION PERIODS**

*T. Ilashchuk, I. Okipniak, T. Bezruk*

**Bukovinian state medical university  
MH of Ukraine  
(Chernivtsi, Ukraine)**

**Summary.** The results of daily monitoring of arterial pressure and analysis of cardiac rhythm variability (CRV) in pregnant women in different gestation periods and healthy women in fertility age are presented in the article. The investigation has been conducted in 42 women in 6 months after births. The heterogeneity of CRV parameters was found in pregnant women. Temporal and spectral parameters of CRV have been changed in different pregnancy periods and correlated with parameters of arterial pressure profile.

**Keywords:** arterial pressure, cardiac rhythm variability, pregnant women.

УДК: 618.3-006.882.04-085.28

СУЧАСНИЙ СТАН  
ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИХ  
ПІДХОДІВ ДО ПУХИРНОГО ЗАНЕСКУ –  
КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ**М.Й.Малачинська**Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького МОЗ України  
(м.Львів, Україна)**Ключові слова:** трофобластическая гестаційна хвороба, міхурово занесення, ультрасонографія, вагітність.**Резюме.** Відносна рідкість гестаційної трофобластичної хвороби зумовлює діагностично-лікувальні помилки, небезпеку малігнізації, слідові порушення репродуктивного здоров'я жінок найбільшого репродуктивного та соціального потенціалу, надає проблемі пухирного занеску (ПЗ) значної медико-соціальної актуальності. Метою дослідження була оцінка диференційних діагностично-лікувальних підходів щодо пухирного занеску та ранніх втрат вагітності. Комплексне обстеження пацієнток включало загально-клінічні, апаратні, імуноферментні, імунологічні, патоморфологічні методи. За даними ретроспективного і проспективного досліджень, співвідношення часткового і повного ПЗ складає 1:1,92, ознаки проліферативної активності виявляються у 5 разів частіше при повному ПЗ. До особливостей перебігу ПЗ на сучасному етапі слід віднести малосимптомний перебіг у 28,8 % хворих, відсутність невідповідності розмірів матки терміну гестації у 32,2 % випадків, розвиток ПЗ у 69,3 % випадків у першовагітних жінок віком від 23 до 33 років, переважне виникнення часткового ПЗ при повторній вагітності. Перебіг вагітності у жінок з ПЗ у 88,1% випадків ускладнюється з ранніх термінів гестації, при цьому переважають ранні гестози, анемія вагітних, загроза переривання вагітності. При УЗД ПЗ виявляються чотири варіанти ультразвукової картини.**Вступ**

Незважаючи на тривалу історію вивчення і значне розширення знань щодо різноманітних аспектів пухирного занеску (ПЗ), на сьогодні відсутні достовірні епідеміологічні характеристики часткового та повного ПЗ; залишаються суперечливими погляди на ризик невиношування вагітності та особливості гестаційного процесу після перенесеного пухирного занеску тощо [1, 2, 3, 4, 5]. Відносна рідкість гестаційної трофобластичної хвороби (ГТХ) нерідко зумовлює діагностично-лікувальні помилки, небезпеку малігнізації, слідові порушення репродуктивного здоров'я жінок найбільш репродуктивного та соціального потенціалу, надає проблемі пухирного занеску значної медико-соціальної актуальності [6, 7, 8, 9, 10, 11].

**Метою даного дослідження** була оцінка диференційних діагностично-лікувальних підходів щодо пухирного занеску та ранніх втрат вагітності.

**Матеріали та методи**

На першому етапі за матеріалами гінекологічних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, Львівської комунальної клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та Львівського обласного перинатального центру проведено ретроспективний аналіз 388 історій хвороб жінок із самовільним перериванням вагітності у I триместрі, з яких 88 (22,7 %) спостережень склали випадки пухирного занеску. На другому етапі роботи проведено консультування, обстеження та стаціонарне лікування пацієнток з невиношуванням вагітності та ГТХ, які були включені у дослідження, враховуючи

подібність клінічної симптоматики невиношування вагітності та пухирного занеску.

Першу групу склали 59 хворих з пухирним занеском (відповідно до класифікації ГТХ), які перебували під спостереженням протягом двох – чотирьох років після евакуації пухирного занеску. У другу групу віднесли 57 вагітних із пухирним занеском в анамнезі. Третю групу склали 30 жінок із вагітністю, що не розвивається. У четверту групу увійшли 50 вагітних, що страждали на звичне невиношування вагітності. Контрольну групу склали 25 вагітних з відсутністю гестаційних ускладнень, обтяжених гінекологічного та акушерського анамнезу. Всі хворі, включені у дослідження, були у розквіті репродуктивного періоду у віці від 18 до 46 років, який в середньому складав  $28,1 \pm 4,5$  років.

Комплексне обстеження пацієнток включало загально-клінічні, апаратні, імуноферментні, імунологічні, патоморфологічні методи. Вивчення соматичного статусу, об'єктивне загально-соматичне, клініко-лабораторне, гінекологічне обстеження та клінічне обстеження молочних залоз проводили рутинними методами. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу проводили методами трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії в режимі реального часу за стандартною методикою конвексними датчиками з частотою 2-5 МГц і 4-9 МГц на ультразвуковому апараті Sono Ace 9900.

Визначення гормонів фетоплацентарного комплексу (ФПК) у сироватці крові вагітних – естріолу (Е3), прогестерону (П), плацентарного лактогену (ПЛ), хоріонічного гонадотропіну (ХГ) проводили



імуноферментним методом з використанням тест-систем (ELISA KIT, DRG, USA; ІФА «Хема»; Алкор-Біо, Росія; «Прегнамон-стріп», ЗАО «Вектор-Бест», Росія) на стріповому імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США).

Комплекс імунологічних досліджень включав фенотипування лімфоцитів методом проточної цитометрії на цитометрі FACScan (фірма Becton Dickenson, Coulter, Daco) з використанням наборів моноклональних антитіл до CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD16+ CD19+, мічених флуоресцентними мітками (FITC, Phycoerytn).

Для патоморфологічного дослідження матеріал з порожнини матки фіксували у 10% розчині формаліну протягом 24-48 годин з наступним проведенням через спирти висхідної концентрації: Заливку матеріалу проводили дворазово рідким парафіном при температурі 54-55о С. Тонкі зрізи (3 до 15 мкм) зафарбовували гематоксилін-еозином. Мікроскопію проводили при 100-кратному збільшенні. При гістологічному дослідженні визначали наявність ембріональних або фетальних тканин, гідатидоформної трансформації ворсин хоріону з відсутністю кровонесних капілярів та фестончатих ворсин, вираженість гіперплазії трофобласту, втягнення у процес трансформації строми ворсин, наявність проліферації покритого хоріального епітелію з порушеною архітектонікою обох його шарів та утворенням проліфератів.

Отримані результати аналізували методом клінічної епідеміології та медичної статистики з використанням сучасних методів варіаційної статистики і стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 6.0 та «Statistica 6.0».

### Результати досліджень та їх обговорення

Проведений ретроспективний аналіз дозволив уточнити особливості клінічного перебігу вагітності при її ускладненні ПЗ та основні діагностично-лікувальні помилки, що зустрічаються у практиці при веденні хворих на ПЗ. Частковий ПЗ мав місце у 20,5 % випадках, у 79,5 % – повний ПЗ. Переважна більшість пацієнок були першовагітними (87,5 %), тоді як серед жінок із самовільним перериванням вагітності переважали повторновагітні (64,7 %), з яких на звичне невиношування страждало 36,1 % хворих.

Якщо особливістю перебігу часткового ПЗ була відсутність скарг у всіх пацієнок і діагноз ПЗ був встановлений при проведенні УЗД у 16 – 18 тижнів вагітності, то у 30% випадку повного ПЗ діагноз був встановлений за клінічними ознаками (величина матки більша за термін вагітності, кров'янисті виділення різної інтенсивності) до 12 тижнів вагітності. У 41,4 % випадках ПЗ був вперше запідозрений після 13-14 тижнів вагітності, при чому у 34,5 % з цих пацієнок до поступлення у стаціонар проводилося лікування загрози переривання вагітності без відповідного обстеження. Звертає на себе увагу, що у 28,6 % хворих, які поступили в гінекологічний стаціонар зі значною матковою кровотечею, ПЗ на амбулаторному етапі не був запідозрений, про що свідчили діагнози, з якими пацієнтки скеровувались на стаціонарне лікування: самовільний викидень, замерла вагітність, підозра на позаматкову вагітність, багатоводдя.

На сьогодні найбільш складною проблемою є прогнозування клінічного перебігу ГТХ після евакуації ПЗ

[2], для чого використовуються оцінка проліферативного потенціалу ПЗ та визначення рівня ХГ в динаміці. Однак, згідно даних ретроспективного дослідження, у 30 % випадках після виписки зі стаціонару рівень ХГ не визначався. У той же час, за даними гістологічного дослідження, ознаки проліферативної активності ПЗ були виявлені у 35,7 % випадках, з них у 12 % пацієнок мав місце інвазивний (деструкуючий) ПЗ, що було встановлено при дослідженні операційного матеріалу, отриманого після гістеректомії, проведених внаслідок перфорації матки у місці зруйнованої простанні ПЗ стінки матки та виникнення профузної маткової кровотеч при евакуації ПЗ. Аналіз своєчасності встановлення діагнозу, адекватності діагностично-лікувальних заходів за даними ретроспективного дослідження показав, тільки у 68,5 % випадках вони відповідали сучасним вимогам FIGO-BOO3 (2000).

На другому етапі комплексне клініко-параклінічне обстеження хворих засвідчило, що з підозрою на ПЗ у стаціонар скеровані 28,8 % хворих І групи, у яких патологія була запідозрена при УЗД за відсутності скарг. Скарги на кров'янисті виділення з піхви різної інтенсивності від 2-3 до 14-16 днів пред'являли 72,9 % пацієнок. У 12,8 % хворих єдиною скаргою були болі низом живота різної інтенсивності та характеру, у 10,5 % випадках больовий синдром поєднувався з кров'янистими виділеннями різної інтенсивності. З нестримною блювотою вагітних були госпіталізовані 3,8 % пацієнок, загалом симптоми вираженого раннього гестозу спостерігались у 42,1 % вагітних.

При гінекологічному обстеженні невідповідність розмірів матки терміну гестації була виявлена у 67,8 % хворих І групи, 20,8 % – II групи, 63,3% – III групи, однак тільки у хворих І групи розміри матки були більшими за ймовірний термін вагітності. У 27,8 % хворих були виявлені кістозні утвори у придатках матки, однак тільки у хворих І групи (45,8 %) вони були двосторонніми.

Таким чином, на основі виключно гінекологічного обстеження та вивчення анамнезу, вірогідна верифікація діагнозу ГТХ неможлива [12]. Визначальна роль у диференційній діагностиці ПЗ, замерлої і трубної вагітності та загрози самовільного викидня належить УЗ-дослідженню та визначенню рівня ХГ у сироватці крові.

За даними УЗД ГТХ була запідозрена у 58 хворих, з них повний пухирний занесок – у 44,8 %, частковий – у 55,2 % випадках. Нами при проведенні сонографічного дослідження визначено чотири варіанти ультразвукової картини пухирного занеску. Аномальне плідне яйце з гіпоплазованою амніотичною порожниною без ембріону з асиметричним різким потовщенням хоріальної оболонки візуалізовано у 15,5% хворих (перший варіант УЗ-картини). При другому варіанті УЗ-картини, який мав місце у 20,7% пацієнок, візуалізувалось плідне яйце з наявністю амніотичної порожнини і ембріону, що за розмірами відповідали терміну вагітності, з різким потовщенням та сотистістю ворсин хоріону. Для 3-го варіанту УЗ-картини, який спостерігався у 19 % хворих, характерною була візуалізація зменшеної амніотичної порожнини з наявністю ембріону або маловоддя з наявністю плода, розміри яких не відповідали терміну гестації, ділянок незміненого хоріону і ділянок з різким потовщенням та сотистістю

ворсин хоріону. У 44,8 % жінок в порожнині матки при відсутності зародку виявлялась гомогенна дрібнозерниста тканина губчастої будови з підвищеною гідрофільністю (класична картина «снігової бурі»), що відповідало 4-му варіанту УЗ-картини.

Визначення рівня ХГ у сироватці крові було вирішальним при встановленні діагнозу у 15,5% хворих, у яких сонографічна підозра на ПЗ базувалась на виявленні першого варіанту УЗ-картини, що вимагало диференціації з замерлою вагітністю й анембріонією. У хворих з підозрою на ПЗ (І група) рівні ХГ у сироватці крові у всі терміни гестації достовірно перевищували такі у хворих всіх груп ( $p < 0,001$ ), тоді як у пацієток із вагітністю, що не розвивається (третя група) мало місце зниження рівня ХГ порівняно із контрольною, другою та четвертою групами ( $p < 0,001$ ).

У 79,2 % вагітних ІІ групи протягом всього періоду спостереження мала місце загроза невиношування, яка проявлялась больовим синдромом, наявністю кров'янистих виділень з піхви, у 52,6 % – з утворенням ретрохоріальної гематоми. У той же час, у жінок ІV групи загроза переривання вагітності з першого триместру виникла лише у 35 % випадках, больовий синдром був менше вираженим, а утворення ретрохоріальної гематоми діагностовано у 28,6 % випадках.

Остаточна верифікація діагнозу ГТХ і вагітності, що не розвивається, проводилась після гістологічного дослідження видаленого вмісту матки. Видалення пухирної маси проводили у 57 випадках шляхом вакуум-аспірації з наступним гострим кюретажем для оцінки інвазії ПЗ у міометрії. У одному випадку (1,75 %) при великих розмірах матки, профузній матковій кровотечі і відсутності умов для проведення вакуум-аспірації проводилась гістеротомія. У одному випадку (1,75 %) у пацієтки з підозрою на прогресуючу позаматкову вагітність при високому сироватковому рівні ХГ було запідозрено трофобластичну трансформацію трубної вагітності, що підтверджено морфологічним дослідженням операційного матеріалу після проведення тубектомії.

Повний ПЗ діагностовано у 44,8 %, частковий – у 55,2 % випадках. У 64,4 % випадках проліферація хоріального епітелію була відсутньою. Проліферація хоріального епітелію була виявлена у 35,6% випадках, при цьому звертало увагу, що у 15,6 % часткового ПЗ був діагностований проліферуючий ПЗ. Патогістологічний діагноз вагітності, що не розвивається, ґрунтувався на відсутності або змінах тканин ембріону (плода), змінах кількості ворсин, наявності інволютивно-дистрофічних змін і ранніх ознак їх незрілості, ущільненні та нейтрофільній (макрофагальній) інфільтрації стромі.

Визначення рівня ХГ є основним діагностично-прогностичним критерієм ПЗ, однак широкий діапазон рівнів навіть при неускладненому перебігу вагітності знижує його інформативність у прогнозуванні перебігу вагітності при загрозі невиношування.

Успішна вагітність залежить від толерантності материнської імунної системи до напівалогенного ембріона/плода. Імунологічні зсуви, поряд зі змінами гормонального балансу, є однією з передумов звичного і спорадичного невиношування вагітності, що вимагає уточнення імуно-гормональних зсувів при різних варіантах невиношування та пухирного занеску як під час, так і поза гестаційним процесом для обґрунтування лікувально-реабілітаційних заходів.

Нормалізація рівня ХГ у 96,6 % пацієток І групи відбулася в середньому на  $4,3 \pm 0,7$  тижні. У 2 (3,4 %) випадках в зв'язку із високою концентрацією ХГ (більше 18500 мМО/мл) пацієтки були скеровані для подальшого лікування і спостереження у онкологічний диспансер.

Для хворих із ПЗ (І група) характерним було вірогідне зменшення кількості CD3+ і CD4+ порівняно із вагітними контрольної групи (відповідно  $45,2 \pm 0,8$  % і  $35,3 \pm 0,9$  % при  $67,8 \pm 2,1$  % і  $47,9 \pm 1,8$  % у контролі,  $p < 0,001$ ). Водночас за рахунок зниження кількості CD8+ ( $19,2 \pm 1,1$  % при  $27,7 \pm 0,9$  % у контролі,  $p < 0,05$ ) змінювався імунорегуляторний індекс. У той же час, нами не виявлено достовірних змін відносного вмісту CD19+ при вираженому зниженні у більшості хворих на ПЗ ( $42 - 71,2$  %) рівня природних кілерів – CD16+ ( $10,3 \pm 0,8$  % при  $15,7 \pm 0,5$  % у контролі,  $p < 0,01$ ). Порушення імунорегуляторних реакцій, спрямованих на пригнічення відторгнення плоду як аллотрансплантанта, ускладнює виношування вагітності і водночас створює небезпеку розвитку проліферативних процесів трофобласти.

### Висновки

1. За даними ретроспективного і проспективного досліджень, співвідношення часткового і повного ПЗ складає 1:1,92, ознаки проліферативної активності виявляються у 5 разів частіше при повному ПЗ.

2. До особливостей перебігу ПЗ на сучасному етапі слід віднести малосимптомний перебіг у 28,8 % хворих, відсутність невідповідності розмірів матки терміну гестації у 32,2 % випадків, розвиток ПЗ у 69,3 % випадків у першовагітних жінок віком від 23 до 33 років, переважне виникнення часткового ПЗ при повторній вагітності. Перебіг вагітності у жінок з ПЗ у 88,1% випадків ускладнюється з ранніх термінів гестації, при цьому переважають ранні гестози, анемія вагітних, загроза переривання вагітності.

3. При УЗД ПЗ виявляються чотири варіанти ультразвукової картини: аномальне плідне яйце з гіпоплазованою амніотичною порожниною без ембріону з асиметричним різким потовщенням хоріальної оболонки (перший варіант); плідне яйце з наявністю амніотичної порожнини і ембріону, що за розмірами відповідає терміну вагітності, з різким потовщенням та сотистістю ворсин хоріону (другий варіант); зменшена амніотична порожнина з наявністю ембріону або маловоддя з наявністю плода, розміри яких не відповідають терміну гестації, ділянки незміненого хоріону і ділянки з різким потовщенням та сотистістю ворсин хоріону (третій варіант); наявність у порожнині матки при відсутності зародку гомогенної дрібнозернистої тканини губчастої будови з підвищеною гідрофільністю (класична картина «снігової бурі» - четвертий класичний варіант ПЗ).

### Перспективи подальших досліджень

Для покращення наслідків лікування ГТХ на всіх етапах необхідним є створення реєстру пацієток, що перенесли різні патогенетичні варіанти ГТХ. Враховуючи розманітність ультрасонографічної картини ПЗ, особливо на ранніх термінах вагітності та зростаючу частоту медикаментозного переривання непланованої вагітності, необхідно проаналізувати частоту виявлення ПЗ у даній категорії пацієток та віддалені результати.

**Література**

1. Гестацiонная трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология / Под. ред. Ф. Дж. Дисаи, У.Т. Кристана, перевод с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. М.: Практ. мед., 2012.
2. Цип Н.П. Мониторинг больных после удаления пузырного заноса / Н.П.Цип, Л.И.Воробьева // Клиническая онкология. – 2012. – 8(4). – С. 81–84.
3. Цип Н.П. Эпидемиология пузырного заноса: состояние проблемы в Украине / Н.П.Цип, Л.И.Воробьева // Клиническая онкология. – 2012. – №6 (2). – С.56-59.
4. Kohorn E. Problems with the nomenclature, staging and risk factor scoring of gestational trophoblastic disease/ E. Kohorn // J. Gynecol. Oncol. – 2011.- P. 91.
5. Seckl M.J. Gestational trophoblastic disease / M.J. Seckl, N.J. Sebire, R. Berkowitz // Lancet. 2010.- №376.- P. 717–729.
6. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни / Л.А. Мещерякова // Практическая онкология. – 2008. - Т. 9, № 3. – С.160-170.
7. Цип Н.П. Клинические особенности злокачественных трофобластических опухолей, инициированных пузырным заносом, у женщин разных возрастных групп / Н.П.Цип, Л.И.Воробьева // Клиническая онкология. – 2013. – №1(9).
8. Berkowitz R.S., Goldstein D.P.N. Current management of gestational trophoblastic diseases/ R.S. Berkowitz, D.P.N. Goldstein // Gynecol Oncol. – 2009.-№112.-P. 654–662.
9. Berkowitz R.S. Clinical practice. Molar pregnancy. / R.S. Berkowitz, D.P.N. Goldstein // Engl. J. Med. - 2009.- №360.-P. 1639–1645.
10. Ngana H.Y.S. FIGO cancer report 2012. Trophoblastic disease. Int. / H.Y.S. Ngana, E. I. Kohornb, L. A. Colec // J. Gynecology & Obstetrics. – 2012.- №119.-S2: S130–S136.
11. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole / J.R. Lurain // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010.- №203 (6).-P.531–539.
12. Пирогова В.І. Клініко – анамнестичні особливості при вагітності, що не розвивається та пухирному заносу / В.І.Пирогова В.І., М.Й. Малачинська // Практична медицина. – 2006. – №4 (Т. XII). – С.6–10.

**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ  
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ  
ПОДХОДОВ К ПУЗЫРНОМУ ЗАНОСУ -  
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

*М.И.Малачинская*

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

**CONTEMPORARY STATE OF DIAGNOSTIC  
AND THERAPEUTIC APPROACHES  
TO HYDATIDIFORM MOLE -  
CLINICAL ASPECTS**

*M.Y. Malacchinska*

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

**Резюме.** Относительная редкость гестационной трофобластической болезни приводит нередко к диагностическим и лечебным ошибкам, а опасность малигнизации, следовые нарушения репродуктивного здоровья женщин крупнейшего репродуктивного и социального потенциала, придают проблеме значительную медико-социальную актуальность. Целью исследования была оценка дифференциальных диагностических и лечебных подходов к пузырному заносу и ранним потерям беременности. Комплексное обследование пациенток включало общеклинические, аппаратные, иммуноферментные, иммунологические, патоморфологические методы. по данным ретроспективного и проспективного исследования, соотношение частичного и полного пузырного заноса составляет 1:1,92, признаки пролиферативной активности имеются в 5 раз чаще при полном пузырном заносе. К особенностям течения пузырного заноса на современном этапе следует отнести малосимптомность, отсутствие несоответствия размеров матки сроку гестации в 32,2% случаев, развитие в большинстве случаев у первобеременных женщин в возрасте от 23 до 33 лет, преимущественное возникновение частичного пузырного заноса при повторной беременности. Течение беременности у женщин с пузырным заносом в 88% случаев осложняется с ранних сроков гестации, при этом преобладают ранние гестозы, анемия беременных, угроза прерывания беременности. При ультразвуковом исследовании могут выявляться четыре варианта ультразвуковой картины.

**Ключевые слова:** трофобластическая гестационная болезнь, пузырный занос, ультрасонография, беременность.

**Summary.** The relative rarity of gestational trophoblastic disease often leads to diagnostic and treatment errors and the risk of malignancy, trace violations women's reproductive health and reproductive largest social potential, give the issue a significant medical and social relevance. The aim of the study was to evaluate the differential diagnostic and therapeutic approaches to molar pregnancy and early pregnancy loss. Complex examination of patients included clinical, hardware, immunological, pathological methods. Thus, according to a retrospective and prospective study, the ratio of partial and complete hydatidiform mole ratio is 1:1.92; the signs of proliferative activity are 5 times more often in full molar pregnancy. The special features of the current hydatidiform mole at the present stage should include little symptomatic, no imbalance between the gestational ages of the uterus in 32.2% of cases, the development of most of the primiparas women aged 23 to 33 years, the preferential occurrence of partial hydatidiform mole after repeated pregnancy. The course of pregnancy in women with molar pregnancy in 88,1% of cases complicated with early gestation, while dominated the early gestosis, anaemia pregnant, threatened miscarriage. An ultrasound may be identified four options for ultrasound picture of molar pregnancy.

**Keywords:** gestational trophoblastic disease, hydatidiform mole, ultrasonography, pregnancy.



УДК: 618.1.-053.7-08-084:614.253.89-07«417»

**В.В. Подольський, А.Л. Каграманян**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології»  
(Україна, м. Київ)**ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ,  
СПРЯМОВАНІ НА КОРЕКЦІЮ  
МІКРОБІОЦЕНОЗУ УРОГЕНІТАЛЬНИХ  
ОРГАНІВ У ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ,  
МЕШКАНОК СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКОГО  
РЕГІОНУ УКРАЇНИ****Ключові слова:** жінки фертильного віку, мешканки сільськогосподарського регіону, мікробіоценоз урогенітальних органів, антигомотоксична, імуномодуюча та антибактеріальна терапія.**Резюме.** Представлені результати мікробіологічного дослідження урогенітальних органів у 140 жінок фертильного віку, мешканок сільськогосподарського регіону України, з порушенням репродуктивного здоров'я. Вивчався якісний та кількісний показник біоценозу статевих органів. Отримані результати показали, що у жінок фертильного віку, мешканок сільськогосподарського регіону України, переважала умовно-патогенна мікрофлора (стрептокок епідермальний – 25,0 %, стафілокок золотистий – 20,0 %, стрептокок епідермальний з гемолізом – 20,0 %, ешерихії колі з гемолізом – 25,0 %, гриби р. *Candida* – 30,0 %), що обумовлювало хронічні запальні захворювання статевих органів (ХЗСО) (65 %), безпліддя (55 %) та порушення менструального циклу (ПМЦ) (60 %). Корекцію порушень мікробіоценозу урогенітальних органів у обстежених жінок проводили за допомогою комплексної терапії, яка включала антигомотоксичну, імуномодуючу та антибактеріальну терапію.**Вступ**

Запальні захворювання геніталій залишаються до теперішнього часу однією з основних причин порушення репродуктивної функції жінок [1]. В етіології запальних захворювань геніталій значне місце відводиться неспецифічній мікрофлорі: аеробним та анаеробним бактеріям, мікоплазмам, хламідіям, а останнім часом і вірусам [2, 3]. Наші попередні дослідження показали, що негативний вплив на стан репродуктивного здоров'я здійснюють багато факторів, серед них найбільше значення мають соціально-економічні фактори, чинники навколишнього середовища, шкідливі звички та стрес [4, 5]. Вивчення ролі факторів ризику та їх впливу на стан репродуктивного здоров'я дозволяє не тільки з'ясувати їх значимість, але й підвищити ефективність шляхів профілактики виявлених порушень.

Данні гінекологічного огляду жінок свідчать про високу часту гінекологічної захворюваності у всіх обстежених професіональних групах (49,5-53,5 %). Причому, структура захворювань практично однакова та не залежить від періоду проведення обстежень. Рівень гінекологічної захворюваності у всіх групах найбільший у дітородному віці (період 20- 35 років). Високий рівень захворюваності відмічено також у віковій групі до 20 років, що представлено переважно порушеннями менструального циклу (ПМЦ). У структурі захворюваності в жінок до 30 років переважали запальні захворювання зовнішніх та внутрішніх статевих органів, ерозії шийки матки. У жінок старшого віку частіше спостерігались кольпіти, фіброміоми матки. Професіональних розбіжностей в структурі захворюваності у зв'язку з віком не виявлено [6, 7, 8].

Підсумовуючи вище вказане, слід відзначити, що репродуктивне здоров'я (РЗ) сільських жінок в Україні за останні десятиріччя погіршилось.

Істотно зросла частота порушень менструальної функції, невиношування вагітності, гінекологічних захворювань у жінок до 30 років. У структурі невиношування вагітності переважають спонтанні аборти [8]. Встановлена достовірна кореляційна залежність розвитку захворювань жіночої статевої сфери від стану навколишнього середовища, умов проживання з урахуванням соціальних і психологічних факторів.

**Метою роботи** є розробка комплексу лікувально-профілактичних заходів для корекції мікробіоценозу урогенітальних органів статевих шляхів у жінок фертильного віку (ЖФВ), мешканок сільськогосподарського регіону України.

**Матеріали та методи дослідження**

Вивчення мікробіоценозу статевих шляхів включало визначення видового і кількісного складу мікрофлори. Проведення аналізів та облік результатів здійснювали згідно наказу № 535 МЗ СРСР від 1985 р., наказу № 4 МОЗ України від 1996 р. та наказу № 234 МОЗ України від 2005 р.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили за допомогою стандартних комп'ютерних пакетів «Аналіз даних» Microsoft Excel для Windows 2002. Обчислено значення середнього арифметичного – величина (M), середня похибка середньої величини (m), рівня вірогідності розбіжностей (p). Оцінку достовірності отриманих даних проводили загальноприйнятим методом за допомогою критерію Стьюдента. Достовірність вважалась встановленою, якщо її вірогідність дорівнювала не менше 95 % (0,05).

**Результати досліджень**

Дослідження мікробіоценозу урогенітальних органів було проведено у 140 хворих з ХЗСО (60



жінок), з непліддям (40 жінок) та з ПМЦ (40 жінок).  
Якісні та кількісні показники ефективності лі-

кування стану мікробіоценозу урогенітальних ор-  
ганів представлені в табл.1.

Таблиця 1

**Якісні показники біоценозу статевих органів у жінок з хронічними  
запальними захворюваннями статевих органів до та після лікування (%)**

Мікроорганізми	Підгрупа жінок із запальними процесами статевих органів						Здорові жінки
	1 (n=20)		2 (n=20)		3 (n=20)		
	до лікування	після ліку-вання	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
<i>S. epidermidis</i>	25	-	20		25	20	18
<i>S. epidermidis</i> з гемолізом	20	15	25	15	30	20	15
<i>S. aureus</i>	20	5	15	10	25	15	5
<i>S.pyogenes</i>	15	5	15	10	20	10	5
<i>S. agalactiae</i>	20	10	20	5	15	5	5
<i>S. faecalis</i>	25	15	20	10	15	10	10
<i>Corynebacterium spp.</i>	15	10	15	15	20	10	12
<i>E.coli</i>	20	5	15	10	25	10	10
<i>E.coli</i> з гемолізом	25	-	15	-	20	-	-
<i>Klebsiella spp.</i>	20	10	20	10	25	15	8
<i>Enterobacter spp.</i>	15	5	15	10	15	10	10
Гриби роду <i>Candida</i>	30	15	25	20	35	15	14
<i>Lactobacillus spp.</i>	95	95	90	95	85	95	97
<i>Gardnerella vaginalis</i>	30	10	25	15	25	15	15
<i>Chlamidya trahomatis</i>	15	15	15	10	20	15	10
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	25	10	20	10	20	15	10
<i>Mycoplasma hominis</i>	20	15	15	10	24	10	12
Герпес	35	15	30	25	45	20	10
ЦМВ	25	20	20	15	35	15	5

Як видно з табл.1, у жінок 1 та 2 підгруп після лікування зменшилась частота контамінації статевих шляхів різними видами ентеробактерій, а також грибів р. *Candida* (відповідно 15,0 та 20,0 %) проти 30,0 та 25,0 % до лікування. При обстеженні хворих 3 підгрупи, у порівнянні з показником до лікування, *S. aureus* (25,0 %), після лікування зареєстровано зниження частоти висіву (15,0 %) та *S. epidermidis* (25,0 % до лікування та 20,0 % після лікування). У хворих 1 та 2 підгруп грампозитивні коки з патогенними властивостями також висівались з меншою частотою. У пацієнтів 3 підгрупи після курсу лікування частота реєстрації ентеробактерій також знизилась *Klebsiella spp.* - 15,0 % проти 25,0 % до лікування, *Enterobacter spp.* - 10,0 % проти 15,0 % до лікування. Зменшилась частота виявлення *E.coli* -10,0 % проти 25,0 % до лікування. Частота висіву грибів роду *Candida* становила 15,0 % проти 35,0 % до лікування. Асоціації різних видів умовно-патогенних бактерій (стафілококи та гриби роду *Candida* або стафілокок та ентеробактерії) реєструвались у хворих всіх підгруп після проведеної терапії з незначною частотою: 1 підгрупа – 15,0 %, 2 підгрупа – 15,0 % та 3 підгрупа - 20,0 %. Важливе значення мають показники контамінації піхви *Lactobacillus spp.* після лікування. Так, частота та концентрація лактобацил в динаміці спостереження підвищилась та досягала рівня норми у більшості хворих всіх підгруп. Дефіцит лактобацил виявлено лише у 10,0 % жінок 1 підгрупи, у 15 % хворих 2 підгрупи та у 20,0 % обстежених хворих 3 підгрупи.

Аналіз контамінації статевих шляхів умовно-патогенними ентеробактеріями та грампозитивни-

ми коками після лікування у хворих 1 та 2 підгруп свідчить про зниження їх кількісних показників до рівня норми (<lg 4,0 КУО/мл). Показники висіву грибів р. *Candida* у жінок 1 та 2 підгруп також не перебільшували діагностичний рівень (відповідно lg3,8 КУО/мл та lg3,2 КУО/мл) проти lg4,5 КУО/мл та lg4,7 КУО/мл до лікування (табл. 2).

Кількісний рівень обсіменіння статевих шляхів (табл. 2) хворих 3 підгрупи умовно-патогенними ентеробактеріями після проведеного лікування знизився (*E.coli* - lg4,0 КУО/мл, *Enterobacter spp.* - lg3,6 КУО/мл, *Klebsiella spp.* - lg3,2 КУО/г, (p<0,05). Гриби р. *Candida* виявлялись в незначних концентраціях (lg3,8 КУО/г). Після лікування рівень обсіменіння піхви *St.aureus* також значно знизився (lg3,2 КУО/г (p<0,05).

Аналіз впливу розробленого комплексу терапії на показники інфікування статевих шляхів вірусами та агентами «нового покоління» (мікоплазми, уреоплазми) свідчить про його корегуючу дію. Після проведеного лікування частота інфікування слизових оболонок герпесом у жінок 3 підгрупи знизилась та складала 20,0 %. Також з незначною частотою реєструвались позитивні результати вияву цитомегаловірусу (15,0 %). Мікоплазмоз та уреоплазмоз виявлено відповідно в 10,0 та 15,0 % випадків. Частота діагностики гарднерельозу також зменшилась та складала 15,0 %. Після курсу лікування зменшення контамінації слизових оболонок вірусами та інфекційними агентами «нового покоління» спостерігалось у пацієток 1 та 2 підгруп. Частота діагностики гарднерельозу після лікування також була незначною: 1 підгрупа – 10,0 %, 2 підгрупа – 15,0 %.

Таблиця 2

**Кількісні показники біоценозу статевих органів у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів до та після лікування (lg КУО/мл)**

Мікроорганізми	Підгрупа жінок із запальними процесами статевих органів (за відділом)						Здорові жінки
	1 (n=20)		2 (n=20)		3 (n=20)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
<i>S. epidermidis</i>	3,0±0,03	3,4±0,03	3,4±0,04	3,2±0,03	3,2±0,04	3,6±0,03	3,2±0,03
<i>S. epidermidis</i> з гемолізом	(4,2±0,04)**	3,8±0,04	(4,4±0,03)***	3,4±0,04	(5,6±0,06)*	3,8±0,04	2,8±0,02
<i>S. aureus</i>	4,1±0,02	3,6±0,03	4,0±0,02	3,2±0,03	(4,6±0,05)*	3,2±0,02	2,1±0,01
<i>S. pyogenes</i>	3,8±0,04	3,2±0,03	3,2±0,02	3,0±0,02	(4,8±0,05)*	3,5±0,04	3,0±0,02
<i>S. agalactiae</i>	(4,2±0,05)**	3,1±0,04	(4,1±0,03)***	3,2±0,03	(4,1±0,03)*	3,2±0,02	3,2±0,03
<i>S. faecalis</i>	(4,8±0,02)**	3,6±0,05	(4,5±0,04)***	3,4±0,04	(5,2±0,06)*	3,6±0,05	3,8±0,04
<i>Corynebacterium spp.</i>							
3,3±0,02	3,0±0,02	3,4±0,02	3,1±0,02	3,8±0,02	3,2±0,02	3,4±0,03	
<i>E. coli</i>	4,0±0,04	3,8±0,04	(4,1±0,02)***	3,0±0,02	4,2±0,03	4,0±0,02	3,5±0,03
<i>E. coli</i> з гемолізом	4,4±0,06	3,9±0,02	4,2±0,03	-	4,8±0,04	3,2±0,02	-
<i>Klebsiella spp.</i>	4,1±0,03	3,0±0,03	4,2±0,02	3,4±0,03	(4,5±0,03)*	3,6±0,03	2,2±0,03
<i>Enterobacter spp.</i>	(4,2±0,02)**	3,8±0,04	(4,0±0,03)***	2,9±0,02	(4,6±0,02)*	3,8±0,04	2,1±0,02
Гриби роду <i>Candida</i>	4,5±0,04	5,0±0,03	(4,7±0,04)***	3,2±0,03	(5,0±0,08)*	5,8±0,2	2,0±0,01
<i>Lactobacillus spp.</i>	(3,6±0,03)**	-	(3,9±0,05)***	5,2±0,04	(3,4±0,04)*	-	6,5±0,02

**Примітки:** 1. \* - різниця статистично вірогідна між показниками у хворих 3 підгрупи до та після лікування, (p<0,05);  
2. \*\* - різниця статистично вірогідна між показниками у хворих 1 підгрупи до та після лікування, (p<0,05);  
3. \*\*\* - різниця статистично вірогідна між показниками у хворих 2 підгрупи до та після лікування, (p<0,05).

Динаміка зміни основних клінічних симптомів при ХЗЗСО вказує на ефективність проведеного етіопатогенетичного лікування. Так, болі після лікуван-

ня у жінок з ХЗЗСО 1 підгрупи були відсутні у 23 (100,0%), 2 підгрупи - у 73 (93,4 %) та 3 підгрупи - у 66 (91,7 %) (табл.3).

Таблиця 3

**Динаміка змін основних клінічних симптомів у жінок, мешканок сільськогосподарського регіону України з хронічними запальними захворюваннями статевих органів до та після лікування (абс.ч., %)**

Хронічні запальні захворювання статевих органів (за відділом)		Основні показники					
		Болі в ділянці статевих органів			Виділення зі статевих органів		
		виражені	помірні	відсутні	виражені	помірні	відсутні
Нижній відділ, (n=23)	до лікування	-	2 (8,7)	21 (91,3)	16 (69,5)	7 (30,4)	-
	після лікування	-	-	23 (100)		15 (65,2)	8 (34,7)
Верхній відділ, (n=21)	до лікування	16 (76,2)	5 (23,8)	-	9 (42,8)	12 (57,1)	-
	після лікування	2 (9,5)	1 (4,7)	18 (86,7)	1 (4,7)	11 (52,3)	9 (42,8)
Поєднання нижнього та верхнього відділів, (n=36)	до лікування	14 (38,8)	22 (61,6)	-	32 (88,8)	4 (11,1)	-
	після лікування	-	6 (16,6)	30 (83,3)	3 (8,3)	6 (16,6)	27 (75,0)

Необхідність призначення розсмоктуючої терапії зумовлена високою кількістю утворення злук в ділянці малого тазу. Розсмоктуюча терапія включала як традиційні препарати алое, вітаміни групи В, так і гомеопатичні препарати. У цілому після проведеного лікування хворих з ХЗЗСО нормалізацію показників мікроекології зареєстровано у 75,0 % обстежених.

До завдань роботи входила оцінка змін показників мікробіоценозу статевих шляхів у хворих II групи з непліддям.

Результати бактеріологічних досліджень у жінок

з непліддям I, проведених після закінчення комплексного лікування, свідчать про нормалізацію дисбалансу захисної та умовно-патогенної мікрофлори у більшості обстежених хворих (75,0%). Важливо відзначити, що застосування терапевтичного комплексу дозволило найбільш ефективно знизити якісні показники обсіменіння піхви потенційно патогенними ентеробактеріями і коками. Так, зменшилась частота реєстрації ентеробактерій: *Enterobacter spp.* до 10,0 % проти 15,0 % до лікування, *Klebsiella spp.* до 15,0 % проти 20,0 % до лікування. Спостерігалась норма-

лізація рівня висіву E.coli, а також елімінація E.coli з гемолітичними властивостями. Зареєстровано також зниження частоти обсіменіння статевих шляхів у даній

групі хворих S. aureus (10,0 %). Гриби роду Candida висівались лише у 15,0 % хворих, їх концентрація не досягала діагностичного рівня (табл.4).

Таблиця 4

Якісні та кількісні показники біоценозу статевих органів у жінок з непліддям до та після лікування (% , Ig КУО/мл)

Мікроорганізми	Підгрупа жінок з непліддям								Здорові жінки	
	1 (n=20)				2 (n=20)					
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування		%	Ig КУО/мл
S. epidermidis	20	(4,4±0,06)*	25	3,5±0,04	15	3,7±0,03	25	3,4±0,03	18	3,2±0,03
S. epidermidis з гемолі-зом	25	(4,2±0,02)*	15	3,1±0,04	20	(4,4±0,06)**	10	3,2±0,02	15	2,8±0,02
S. aureus	20	4,0±0,08	10	3,4±0,02	15	3,8±0,02	5	3,2±0,02	5	2,1±0,01
S.pyogenes	15	(4,2±0,04)*	5	2,4±0,01	10	3,9±0,06	5	3,0±0,03	5	3,0±0,02
S. agalactiae	10	(4,3±0,03)*	5	2,9±0,01	5	(4,0±0,04)**	5	3,0±0,03	5	3,2±0,03
S. faecalis	15	(4,2±0,04)*	10	3,1±0,02	10	4,1±0,02	10	3,2±0,02	10	3,8±0,04
Corynebacterium spp.	10	3,6±0,03	10	3,2±0,03	10	3,8±0,04	10	3,3±0,04	12	3,4±0,03
E.coli	25	(4,8±0,06)*	10	3,8±0,04	20	(4,6±0,08)**	10	3,4±0,08	10	3,5±0,03
E.coli з гем.	15	4,2±0,04	0	0	20	4,0±0,06	0	0	0	0
Klebsiella spp.	20	(4,4±0,02)*	15	3,2±0,03	15	(4,2±0,04)**	10	3,2±0,06	8	2,2±0,03
Enterobacter spp.	15	4,2±0,06	10	3,3±0,03	10	4,0±0,02	5	3,6±0,04	10	2,1±0,02
Гриби р. Candida	30	(4,6±0,04)*	15	3,4±0,04	25	(4,4±0,08)**	10	3,2±0,04	14	2,0±0,01
Lactobacillus spp.	85	(3,8±0,02)*	90	5,9±0,04	90	(3,6±0,04)**	95	5,6±0,04	97	6,5±0,02
Gardnerella vaginalis	35	0	20	0	30	0	15	0	15	0
Chlamydia	25	0	15	0	35	0	10	0	10	0
Ureaplasma	30	0	10	0	25	0	10	0	10	0
Micoplasma	25	0	10	0	20	0	10	0	12	0
Герпес	35	0	20	0	30	0	15	0	10	0
ЦМВ	30	0	15	0	25	0	10	0	5	0

Примітки: 1. \* - різниця статистично вірогідна між показниками у жінок з непліддям I до та після лікування, (p<0,05);  
2. \*\* - різниця статистично вірогідна між показниками у жінок з непліддям II до та після лікування, (p<0,05)

Таким чином, одержані дані у хворих II групи з непліддям після лікування свідчать, що застосування комплексу терапії за протоколом ВООЗ, у поєднанні з пробіотиком, корегує показники мікроекології статевих шляхів.

Нами проведено вивчення показників контамі-

нації статевих шляхів жінок з ПМЦ (III група) різними інфекційними агентами після застосування терапії. Результати роботи свідчать, що після лікування у жінок I підгрупи з вкороченням другої фази МЦ покращились якісні та кількісні показники мікробіоценозу статевих шляхів (табл. 5, 6)

Таблиця 5

Якісні показники біоценозу статевих органів у жінок з порушення менструального циклу до та після лікування (%)

Мікроорганізми	Підгрупа жінок з порушення менструального циклу				Здорові жінки
	1 (n=20)		2 (n=20)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
S. epidermidis	10	25	15	20	18
S. epidermidis з гемолізом	15	10	20	15	15
S. aureus	10	5	15	10	5
S.pyogenes	15	5	10	5	5
S. agalactiae	10	5	5	5	5
S. faecalis	25	10	10	5	10
Corynebacterium spp.	15	10	10	10	12
E.coli	25	10	20	15	10
E.coli гемолізом	20	15	15	10	-
Klebsiella spp.	25	5	20	10	8
Enterobacter spp.	15	10	10	5	10
Гриби роду Candida	25	15	20	10	18
Lactobacillus spp.	80	85	85	95	97
Gardnerella vaginalis	40	20	35	10	15
Chlamydia trachomatis	20	10	15	5	10
Ureaplasma urealiticum	25	15	20	10	18
Micoplasma hominis	15	10	15	5	12
Герпес	35	15	30	10	10
ЦМВ	25	10	20	5	5

Таблиця 6

Кількісні показники біоценозу статевих органів у жінок з порушення менструального циклу до та після лікування (lg КУО/мл)

Мікроорганізми	Підгрупа жінки з порушення менструального циклу				Здорові жінки lg КУО/мл
	1 (n=20)		2 (n=20)		
	до лікування lg КУО/мл	після лікування lg КУО/мл	до лікування lg КУО/мл	після лікування lg КУО/мл	
<i>S. epidermidis</i>	3,2±0,05	3,6±0,03	3,8±0,04	3,9±0,03	3,2±0,03
<i>S. epidermidis</i> з гемолізом	(4,2±0,08)*	3,2±0,02	4,2±0,06	3,7±0,04	2,8±0,02
<i>S. aureus</i>	3,8±0,94	3,8±0,03	(4,0±0,08)**	3,2±0,02	2,1±0,01
<i>S. pyogenes</i>	(3,6±0,03)*	2,6±0,02	(3,8±0,05)**	2,8±0,02	3,0±0,02
<i>S. agalactiae</i>	(4,2±0,04)*	2,4±0,01	4,4±0,06	3,0±0,03	3,2±0,03
<i>S. faecalis</i>	(4,3±0,03)*	3,5±0,04	(4,6±0,04)**	3,0±0,03	3,8±0,04
<i>Corynebacterium spp.</i>	3,7±0,02	3,3±0,03	3,6±0,03	3,1±0,03	3,4±0,03
<i>E. coli</i>	4,2±0,03	3,6±0,03	(4,4±0,08)**	3,2±0,04	3,5±0,03
<i>E. coli</i> з гемолізом	4,4±0,02	3,2±0,06	3,8±0,04	3,0±0,03	-
<i>Klebsiella spp.</i>	(4,2±0,04)*	3,6±0,04	4,0±0,06	3,1±0,02	2,2±0,03
<i>Enterobacter spp.</i>	3,9±0,06	3,1±0,02	3,6±0,02	3,0±0,02	2,1±0,02
Гриби роду <i>Candida</i>	(4,8±0,06)*	3,4±0,03	4,4±0,05	3,7±0,01	2,0±0,01
<i>Lactobacillus spp.</i>	(3,2±0,02)*	5,8±0,03	(3,6±0,02)**	6,2±0,04	6,5±0,02

Знизилась частота обсіменіння піхви грампозитивними коками: стафілокок золотистий – 5,0 % проти 10,0 % до лікування та стафілокок епідермальний з гемолізом – 10,0 % проти 15,0 % до лікування. Частота висіву ентеробактерій також не досягала високого рівня: *Klebsiella spp.* – 5,0 % проти 25,0 % до лікування та *E. coli* – 10,0 % проти 25,0 % до лікування. У динаміці спостереження значно зменшилась частота реєстрації у висівах з піхви грибів р. *Candida* – 15,0 % проти 25,0 % до лікування. Після застосування комплексу терапії зареєстровано відновлення рівня захисної мікрофлори: частота виділення лактобацил складала 85,0 %, а їх концентрація досягала показників норми (lg 5,8 КУО/мл).

У більшості обстежених хворих I підгрупи після лікування знизилась частота асоціативних форм бактеріальної контамінації статевих шляхів. Лише у 20,0 % обстежених виявлено двохкомпонентні асоціації кокової мікрофлори з грибами р. *Candida* або ентеробактерій з грибами р. *Candida*. У динаміці спостереження у жінок I підгрупи після лікування частота реєстрації вірусних агентів зменшилась та становила: герпес 15,0 % проти 25,0 % до лікування, ЦМВ – 10,0 % проти 25,0 % до лікування. Незначною виявилась частота обсіменіння статевих шляхів інфекційними агентами «нового покоління» (уреаплазми 15,0 %, мікоплазми 10,0 %), а також гарднерелами (20,0 %) та хламідіями (10,0 %).

У жінок 2 підгрупи з олігоменореєю після лікування зменшився рівень висіву потенційно патогенних ентеробактерій, різних видів стафілококів та грибів р. *Candida* – 10,0 % проти 20,0 % до лікування. Кількісні показники висіву грибів та умовно-патогенних мікроорганізмів не перевищували діагностичний рівень (lg 4,0 КУО/мл). Показники реєстрації вірусних інфекцій, мікоплазмозу та уреоплазмозу також зменшились. Нормалізувався кількісний рівень висіву лактобацил (lg 6,2 КУО/мл). Гарднерельоз виявлено лише у 15,0 % обстежених.

В цілому у хворих III групи нормалізацію показників мікробіоценозу виявлено у 80,0 % обстежених

Лікування ХЗЗСО проводили антибактеріальними препаратами згідно чутливості до антибіотиків та протівірусні препарати. Для корекції

змін мікробіоценозу уrogenітальних органів використовували препарати вільпрофен, доксицикліну, пімафуцин, імуномодуючі посередники та загальноукріплюючі. Для лікування виявлених порушень нами були застосовані методи, які призначалися тільки після відповідного обстеження та з'ясування діагнозу. У випадках, коли в мікробному спектрі переважали аеробна мікрофлора, ми застосовували препарат вільпрафен. У 78,0 % випадків у обстежених жінок виділення із цервікального каналу, піхви і уретри патологічна мікрофлора чутлива до пімафуцину. Лікування у жінок препаратом на протязі семиденного курсу лікування дало можливість повністю звільнитись від кокобацилярної флори.

У випадках, коли приєднувалися хламідії, уреоплазма, мікоплазма, для лікування ХЗЗСО використовували препарат тетрациклінового ряду – доксицикліну моногідрат та вільпрафен. При грибовому ураженні використовували пімафуцин у формі свічок та таблеток. Антибіотик вільпрафен призначався в дозі 500 мг три рази на добу протягом 5-7 днів. Чутливість препаратів була встановлена у 69 (86,25 %) обстежених. Препарат має високу біодоступність (близько 90 %). Для лікування грибкової мікрофлори (гриби роду *Candida*) використовувався пімафуцин, який використовувався як в таблетках, так і у вигляді свічок. Фунгіцидна дія досягається легко при місцевому застосуванні препарату. При герпесвірусній та цитомегаловірусній інфекції неовір – 500 мг в/м кожні 24 години – десять процедур. Ефективність після лікування склала 51 (85,0 %) від загальної кількості жінок I групи, які не мали рецидивів на протязі 1 року.

### Висновки

Отримані дані свідчать, що застосування диференційованого патогенетично обґрунтованого комплексу терапії в кожній окремій групі (I, II та III) активно корегує стан мікроекології статевих шляхів у обстежених хворих. При виборі терапії слід враховувати етіопатогенетичні фактори захворювання з одного боку та механізми дії та фармакокінетику лікарських засобів з іншого боку. Ефективність застосованих комплексів тера-



пії мала прояв в елімінації зі спектру збудників, що контамінують статеві шляхи, потенційно-патогенних мікроорганізмів, грибів р. *Candida*, хламідій, вірусів (герпес, ЦМВ), гарднерел, а також у відновленні до показників норми рівня захисної мікрофлори.

### Література

1. Подольский В.В. Хронические воспалительные заболевания половых органов - основная угроза репродуктивному здоровью / В.В.Подольский, В.Л. Дронова // Доктор. - - 2005. - № 5(9). - С. 18-20
2. Воропаева С.Д. Диагностика и лечение хламидийных инфекций половых путей у женщин / С.Д. Воропаева // Акушерство и гинекология. - 1997. - № 5. - С. 60-63.
3. Козлова В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер - М.: 1997. - 536 с.
4. Репродуктивное здоровье женщины и оценка его состояния в современных условиях / Подольский В.В., Шкиряк-Нижник З.А., Горюченко Н.Г., Дронова В.Л. [и др.] // Здоровье женщины. - № 3 (11). – 2002. – С.111-117.
5. Подольский В.В. Репродуктивное здоровье женщины – важнейшая проблема современности / В.В.Подольский // Здоровье женщины. - № 1 (13). – 2003. – С.100-102.
6. Кундиев Ю.И. Динамика здоровья женщин, занятых в сельском хозяйстве Украины / Ю.И. Кундиев, А.Н. Каракашян, М.В. Крыжановская [и др.] // Медицина труда и промышленная экология - 2000. - № 4. - С.5-9
7. Квітка Н.В. Інфекції при запальних захворюваннях жіночих статевих органів / Н.В. Квітка, Г.І. Горюнова, С.Д. Перемот, М.В. Смілянська // Медицина транспорту України. – 2009. - № 3. - С.35-37.
8. Серов В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения / В.Н. Серов, Л.В. Дубницкая, В.Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. - 2011. - № 19. - С. 46–50

### ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА КОРРЕКЦИЮ МИКРОБИОЦЕНОЗА УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ЖИТЕЛЬНИЦ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОГО РЕГИОНА УКРАИНЫ

*В.В.Подольский, А.Л.Карграманян*

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

**Резюме.** Представлены результаты микробиологического исследования урогенитальных органов у 140 женщин фертильного возраста, жительниц сельскохозяйственного региона Украины, с нарушением репродуктивного здоровья. Изучался качественный и количественный показатель биоценоза половых органов. Полученные результаты показали, что у женщин фертильного возраста, жительниц сельскохозяйственного региона Украины, преобладала условно-патогенная микрофлора (стрептококк эпидермальный - 25,0%, стафилококк золотистый - 20,0%, стрептококк эпидермальный с гемолизом - 20,0%, ешерехии коли с гемолизом - 25,0%, грибы р. *Candida* - 30,0%), что обуславливало ХВЗПО (65%), бесплодие (55%) и НМЦ (60%). Коррекцию нарушений микробиоценоза урогенитальных органов у обследованных женщин проводили с помощью комплексной терапии, которая включала антигомотоксическую, иммуномодулирующую и антибактериальную терапию.

**Ключевые слова:** женщины фертильного возраста, жительницы сельскохозяйственного региона, микробиоценоз урогенитальных органов, антигомотоксическая, иммуномодулирующая и антибактериальная терапия.

Висока ефективність комплексного підходу до терапії ПРЗ, дозволяє рекомендувати його для широкого впровадження в практичну роботу гінекологічних відділень, жіночих консультацій, центрів планування сім'ї, центрів охорони здоров'я жінки.

### TREATMENT AND PROPHYLACTIC MEASUREMENTS FOR MICROBIOCENOSIS CORRECTION OF UROGENITAL TRACT IN WOMEN OF FERTILE AGE, WHO LIVE IN RURAL REGION OF UKRAINE

*V.V.Podolsky, A.L.Kagramanian*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and  
Gynecology NAMS of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** The results of microbiological investigation of urogenital tract in 140 women of fertile age, who live in rural region of Ukraine and have reproductive health disorders were presented. The quantitative and qualitative index of biocenosis of genitals was studied. The data obtained showed that in women of fertile age, who live in rural region of Ukraine, relatively pathogenic flora was prevailed (*Streptococcus epidermal* – 25%, *St. aureus* – 20%, *Streptococcus epidermal haemolyticus* – 20%, *E. coli haemolyticus* – 25%, *Candida spp.* – 30%) thus determined chronic inflammatory disease of genitals (65%), infertility (55%) and disorders of menstrual cycle (60%). Correction of disturbance of microbiocenosis of urogenital tract in examined women was provided with the complex therapy which included antihomotoxic, immunomodulatory and antibacterial therapy.

**Keywords:** women of fertile age, inhabitant of rural region of Ukraine, microbiocenosis of urogenital tract, antihomotoxic, immunomodulatory and antibacterial therapy.

УДК: 618.3/4+616-053.1:616-053.7/.84-066.363.03

**Вл.В. Подольський**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології НАМН України»  
(Україна, м.Київ)**ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ,  
АКУШЕРСЬКІ І ПЕРИНАТАЛЬНІ  
УСКЛАДНЕННЯ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ  
МАТКИ, У ЯКИХ ПІД ЧАС ОСТАННІХ  
ПОЛОГІВ БУЛИ ВИЯВЛЕНІ ОНКОМАРКЕРИ  
В ПЛАЦЕНТІ**

**Ключові слова:** перебіг вагітності і пологів, акушерські і перинатальні ускладнення, стан репродуктивного здоров'я, лейоміома матки, онкомаркери в плаценті, шанси прояву.

**Резюме.** У жінок репродуктивного віку (15-49 років) стан соматичного здоров'я визначається високими показниками захворювання системи кровообігу, захворюваннями сечостатевої системи та новоутвореннями. Наш досвід ведення вагітних з доброякісними пухлинами матки показав, що вагітність і пологи перебігають у таких жінок з ускладненнями. Крім цього попередні дослідження плаценти жінок з лейоміомою матки та захворюваннями щитовидної залози, проведені в інституті, направлені на визначення морфологічних та імуногістохімічних особливостей плацентарного бар'єру, показали зміни онкомаркерів у хоріальних структурах з наявністю експресії СЕА (карциноембріональний антиген), р53 (онкомаркер), проліферативних маркерів (PCNA, Ki-67), цитокератину VII та Vimentin. Саме тому визначення особливостей перебігу вагітності, пологів, акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з лейоміомою матки, у яких під час останніх пологів були виявлені онкомаркери в плаценті, на нашу думку, є актуальним, тим більше, що в доступній вітчизняній та зарубіжній літературі ми не знайшли відповіді з цього питання. Метою дослідження було вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів, акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з лейоміомою матки, у яких під час останніх пологів були виявлені онкомаркери в плаценті. Нами були опрацьовані дані архівних історій пологів жінок з лейоміомою матки та патологією щитовидної залози, які народили в акушерських клініках інституту, у яких при попередніх пологах були виявлені онкомаркери в плаценті. Аналіз перебігу вагітності та пологів був проаналізований у 12 жінок з лейоміомою матки, в плаценті яких при попередніх пологах були виявлені онкомаркери (I підгрупа). Групу порівняння склали 15 жінок із захворюваннями щитовидної залози, в плаценті яких при попередніх пологах також виявили онкомаркери (II підгрупа).

**Вступ**

Стан репродуктивного здоров'я (РЗ) жінок є найважливішою характеристикою розвитку суспільства. Від рівня здоров'я жінок залежить здоров'я нових поколінь. В Україні, найбільшій за територію країн Європи, не зважаючи на економічні труднощі, питання здоров'я жінок залишається пріоритетним. Збереження здоров'я населення країни є медико-соціальною проблемою, вирішення якої потребує оптимального поліпшення соціально-економічного становища, профілактичних заходів щодо охорони здоров'я та доступності медичної допомоги для всіх верств населення. В Україні стан соматичного здоров'я жінок негативно впливає на рівень РЗ. За даними МОЗ України, екстрагенітальна патологія займає одне з провідних місць в структурі материнської смертності [1,2,3,4,5].

Однією з найбільш важливих проблем сучасного акушерства є зниження материнської та перинатальної захворюваності і смертності [1,8].

Вирішення цієї проблеми дозволить реально покращити показники здоров'я майбутніх матерів та новонароджених, а відтак – стан здоров'я населення в цілому [2,6,8]. У нашій країні ця проблема вирішується з урахуванням концепції безпечного материнства [7].

Застосування сучасних консервативних та оперативних методів лікування доброякісних пухлин матки (лейоміоми матки) дозволило у переважній кількості жінок фертильного віку з лейоміомою матки пізнати радість материнства. Наш досвід ведення вагітних із доброякісними пухлинами матки показав, що вагітність і пологи перебігають у таких жінок з ускладненнями. Крім цього, попередні дослідження плаценти жінок з лейоміомою матки та захворюваннями щитовидної залози, проведені в інституті [8], які були спрямовані на визначення морфологічних та імуногістохімічних особливостей плацентарного бар'єру, показали зміни онкомаркерів у хоріальних структурах з наявністю експресії СЕА (карциноембріональний

антиген), p53 (онкомаркер), а також, проліфера- тивних маркерів (PCNA, Ki-67), цитокератину YII та Vimentin. Саме тому, визначення особливостей перебігу вагітності, пологів, акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з лейоміомою матки, у яких під час останніх пологів були виявлені онкомаркери в плаценті, є на нашу думку актуальним, тим більше що в доступній відчизняній та зарубіжній літературі ми не знашли відповіді на це запитання.

### Мета дослідження

Вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів, акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з лейоміомою матки, у яких під час останніх пологів були виявлені онкомаркери в плаценті.

### Матеріали та методи

Нами були опрацьовані дані архівних історій пологів жінок з лейоміомою матки та патологією щитовидної залози, які народили в акушерських клініках інституту і в плаценті яких були виявлені при попередніх пологах онкомаркери. При цьому детальному аналізу підлягали вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів, акушерських і перинатальних ускладнень, які виникли під час останніх пологів у жінок з онкомаркерами в плаценті.

Статистичну обробку проводили за допомо-

гою прикладних програм MS® Excel® 2003™, та SigmaPlot® 13.0. Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням одновибіркового t-критерію Student. Рівень довіри при обчисленні довірчих інтервалів проводився за методом нормального розподілу Вальда.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз перебігу вагітності та пологів був проаналізований у 12 жінок з лейоміомою матки, у плаценті яких при попередніх пологах були виявлені онкомаркери (I підгрупа). Групу порівняння склали 15 жінок з захворюваннями щитовидної залози, у плаценті яких при попередніх пологах також виявили онкомаркери (II підгрупа). За віковим складом жінки відрізнялись: найбільша кількість жінок з лейоміомою матки була в віковій групі 31-35 (41,7 %), у групі порівняння найбільша кількість була в віковій категорії 20-25 років (53,3 %).

Виборка в підгрупах жінок з онкомаркерами в плаценті щодо розподілу за віком була достовірною. Шанс виявити онкомаркери в плаценті жінок з захворюваннями щитовидної залози в віці 26-30 років в 1,3 рази вище, ніж у жінок з лейоміомою матки в цьому ж віці  $OR_{2-1}=1,3$  (0,3-6,7). Більшість жінок з лейоміомою матки у яких в плаценті виявились онкомаркери (66,7 %) та жінок II підгрупи (80,0 %) були з благополучної родини (табл.1).

Таблиця 1

Розподіл жінок фертильного віку з виявленими онкомаркерами в плаценті за сімейним станом

Сімейний стан	Кількість жінок фертильного віку з виявленими онкомаркерами в плаценті				Значення показника статистичної обробки результатів		
	I підгрупа		II підгрупа		Ср.знач	CI 95% low	CI 95% High
	абс.ч	%	абс.ч	%			
1	2	3	4	5	6	7	8
Благополучна родина	8	66,7 (39,9-93,3)	12	80,0 (59,8-100,2)	10	8,68	11,32
Неблагополучна родина	-	-	1	6,7 (5,9-19,3)	-	-	-
Неповна сім'я	4	33,3 (6,7-60,0)	2	13,3 (3,9-30,5)	3	1,52	4,48
Члени родини, що були судимі	-	-	-	-	-	-	-

Середня кількість таких жінок становила 10 (8,7-11,3). Жінки I підгрупи мали вищу освіту (50,0 %), а II підгрупи – середню (50,0 %). У жінок групи порівняння середню освіту мали 66,7 %, а вищу – 26,7 %. Середня кількість жінок із середньою освітою складала 8 (6,5-9,5), а з вищою 5 (3,9-6,0). Можливість виявлення онкомаркерів у плаценті жінок з лейоміомою матки в 1,9 рази вища, ніж у жінок групи порівняння, якщо ці жінки мають вищу освіту  $OR_{2-1}=1,9$  (6,5-10,3). При середній освіті шанс виявити онкомаркери в плаценті у 1,3 рази вище, ніж у жінок з захворюваннями щитовидної залози, ніж у жінок з лейоміомою матки  $OR_{2-1}=1,3$  (0,4-4,7). За соціальним станом переважна кількість жінок з лейоміомою матки була службовцями (75,0 %), а в групі порівняння служ-

бовців було лише 40,0 %. Значна кількість жінок I підгрупи були безробітними (16,7 %), у II підгрупі жінки також були безробітними (46,7 %).

У жінок з лейоміомою матки, як і у жінок груп порівняння, переважно спостерігались нормальні показники менструальної функції, але у 16,7 % жінок з лейоміомою та у 20,0 % групи порівняння спостерігалось пізній початок менструальної функції (табл. 2).

Онкомаркери в плаценті мають більший шанс виявлення у жінок з лейоміомою матки у 1,04 рази, ніж в групі порівняння, якщо менструальна функція розпочалась до 15 років  $OR_{2-1}=1,04$  (2,1-19,6). При тривалості МЦ 26-28 днів такий шанс у жінок з лейоміомою матки в 1,3 рази вище, ніж у групі порівняння (3,5-22,8). При тому, якщо обсяг крововтрати є значним або навпаки не значним,

шанс виявлення онкомаркерів у плаценті в жінок з лейоміомою матки у 1,3 рази вище, ніж в жінок із захворюваннями щитоподібної залози, відповідно  $OR_{2-1}=1,3$  (3,5-14,2) та  $OR_{2-1}=1,3$  (3,5-69,5).

Якщо у жінок з лейоміомою матки больові відчуття під час менструації сильні, то шанс виявлення онкомаркерів у плаценті в 1,7 рази вище, ніж у групі порівняння (5,3-24,9).

Таблиця 2

**Показники менструальної функції у жінок фертильного віку з виявленими онкомаркерами в плаценті**

Показник менструальної функції	Підгрупа жінок фертильного віку з виявленими онкомаркерами в плаценті				Значення показника статистичної обробки результатів		
	I підгрупа		II підгрупа		Ср. знач	CI 95% low	CI 95% High
	абс.ч	%	абс.ч	%			
1	2	3	4	5	6	7	8
Термін розпочатку менструальної функції, роки: - до 15; - після 15.	10	83,3 (62,2-104,4)	12	80,0 (59,8-100,2)	11	10,37	11,63
	2	16,7 (4,4-37,8)	3	20,0 (0,2-40,2)	2,5	1,62	3,38
Тривалість МЦ, днів: - 21-25; - 26-28; - 29-35.	2	16,7 (4,4-37,8)	3	20,0 (0,2-40,2)	2,5	1,62	1,62
	6	50,0 (21,7-78,3)	6	40,0 (15,2-64,8)	-	-	-
	4	33,3 (6,7-60,0)	6	40,0 (15,2-64,8)	5	3,99	3,99
Обсяг крововтрат під час місячних: - незначний; - помірний; - значний	1	8,3 (7,3-23,9)	1	6,7 (5,9-19,3)	-	-	-
	9	75,0 (50,5-92,5)	12	80,0 (59,8-100,2)	10,5	9,53	11,47
	2	16,7 (4,4-37,8)	2	13,3 (3,9-30,5)	-	-	-
Больові відчуття під час місячних: - відсутні; - незначні; - сильні	8	66,7 (39,9-93,3)	10	66,7 (42,8-90,5)	9	8,3	9,7
	-	-	2	13,3 (3,9-30,5)	-	-	-
	4	33,3 (6,7-60,0)	3	20,0 (0,2-40,2)	3,5	2,85	4,15
Циклічність менструації: - регулярні; - не регулярні	11	91,7 (76,0-107,3)	12	80,0 (59,8-100,2)	11,5	11,19	11,81
	1	8,3 (7,3-23,9)	3	20,0 (0,2-40,2)	2	-0,25	4,25
Достовірність вибірки	p=0,001		p=0,002				

Такі ж шанси на виявлення онкомаркерів у плаценті в жінок з лейоміомою матки вище, ніж в групі порівняння, у 1,2 рази при регулярних місячних  $OR_{2-1}=1,2$  (3,2-14,4). Шанс виявлення онкомаркерів у плаценті в жінок із захворюваннями щитовидної залози вище, порівняно з жінками з лейоміомою матки - у 1,2 рази, якщо менстру-

альна функція в них розпочалась після 15 років  $OR_{2-1}=1,2$  (0,2-8,4). У разі тривалого МЦ 21-25 днів та 29-35 днів шанс наявності онкомаркерів у плаценті в 1,2 рази вище в жінок із захворюваннями щитовидної залози, ніж у жінок з лейоміомою матки, відповідно  $OR_{2-1}=1,2$  (0,2-1,4) та  $OR_{2-1}=1,2$  (0,3-5,3). Шанс виявлення онкомаркерів у



плаценті з захворюваннями щитовидної залози у 1,1 рази вище при наявності у жінок помірного обсягу крововтрати під час місячних  $OR_{2-1}=1,1$  (0,3-3,4) та, якщо жінки мають не регулярний МЦ, шанс виявлення онкомаркерів у плаценті з захворюваннями щитовидної залози вище в 2,4 рази, ніж у жінок з лейоміомою  $OR_{2-1}=2,4$  (0,2-26,1).

Серед інших гінекологічних захворювань в обох підгрупах частіше зустрічаються ХЗСО, відповідно в I підгрупі 91,7 % та у II – 73,3 %, ерозія шийки матки в жінок з лейоміомою матки та онкомаркерами в плаценті зустрічалось у 33,3 %, а в II підгрупі – 48,7 %. У II підгрупі жінок з лейоміомою матки зустрічалась фібрознокістозна мастопатія (25,0 %) жінок з лейоміомою матки, а в групі порівняння не зустрічалась. Слід зазначити, що 1,3 % жінок з лейоміомою матки з онкомаркерами в плаценті ненастання вагітності страждали на безпліддя. Середня кількість жінок, що мали ерозію шийки матки, становила 5,5 % (4,1-6,9) жінок. Вибірка в обох підгрупах у жінок з онкомаркерами в плаценті була достовірною.

У жінок з лейоміомою матки, що мали хронічні запальні захворювання статевих органів, шанс виявлення онкомаркерів у плаценті в 1,3 рази вище, ніж у групі порівняння  $OR_{2-1}=1,3$  (3,5-11,9). Якщо жінки з онкомаркерами в плаценті мали ерозію шийки матки, шанс виявлення онкомаркерів у плаценті в 1,4 рази вищий у жінок з захворюваннями щитовидної залози, ніж у жінок з лейоміомою матки  $OR_{2-1}=1,4$  (0,3-5,9). Жінки, що мали онкомаркери в плаценті, страждали на екстрагенітальні захворювання, найбільш частими серед яких була соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи (СДВНС), відповідно у I підгрупі 58,3 %, а в II підгрупі - 20,0 %. Висока захворюваність була і на хронічний тонзиліт. У жінок з лейоміомою матки ця патологія становила 16,7 %, а у жінок з захворюваннями щитовидної залози - 60,0 %. Серед захворювань щитовидної залози жінки II підгрупи 86,7 % мали онкологічні захворювання цього органу. Середня кількість жінок СДВНС, що мали онкомаркери в плаценті становила 5 (2,9-7,0), а середня кількість жінок, що мала хронічний тонзиліт становила 5,5 (2,2-8,8). Вибірка щодо супутніх екстрагенітальних захворювань обох груп була достовірною. У разі проявів СДВНС у жінок з онкомаркерами в плаценті шанс виявлення цих онкомаркерів у жінок з лейоміомою матки вище у 2,9 рази, ніж у жінок групи порівняння  $OR_{2-1}=2,9$  (5,0-18,5). Шанс виявлення онкомаркерів у жінок з лейоміомою матки в 1,3 рази вище, ніж у групі порівняння, якщо жінки через супутні екстрагенітальні захворювання мали захворювання сечовидільної системи (пієлонефрит),  $OR_{2-1}=1,3$  (3,5-14,2) та при наявності захворювань бронхо-легеневої системи (бронхіт), такі шанси виявлення онкомаркерів у 1,3 рази вище в жінок з лейоміомою  $OR_{2-1}=1,3$  (3,5-69,6). У жінок з захворюваннями щитовидної залози, що мали хронічний тонзиліт, шанс виявлення онкомаркерів у плаценті в 3,6 разів вищий, ніж у жінок з лейоміомою матки (0,7-19,9).

Вагітність у жінок з лейоміомою матки, що мали онкомаркери в плаценті, часто ускладнювалась. Загроза переривання вагітності була у 91,7

% жінок I підгрупи та у всіх жінок групи порівняння. Часто вагітність супроводжується гестозами I половини вагітності у жінок з лейоміомою матки 33,3 та 20,0 % у групі порівняння. Гестози II половини вагітності зустрічалися у жінок з лейоміомою матки в 16,7 % проти 13,3 % в групі порівняння. У жінок з лейоміомою матки часто реєструвався дистрес плода 33,3 % проти 6,7 % у групі порівняння.

Середня кількість жінок з загрозою переривання вагітності становила 13 жінок (11,9-14,1). Шанс виявлення онкомаркерів в плаценті у жінок з лейоміомою матки вище ніж в групі порівняння якщо вагітність перебігає з гестозом I і II половини вагітності, відповідно  $OR_{2-1}=1,7$  (5,3-24,9) та  $OR_{2-1}=1,3$  (3,5-69,9). Така ж висока імовірність виявлення онкомаркерів в плаценті у жінок з лейоміомою матки – у 5 разів вище, ніж у жінок групи порівняння при дистресі плода, а  $OR_{2-1}=5,0$  (1,5-7,6).

Шанс виявлення онкомаркерів у плаценті в жінок із захворюваннями щитовидної залози у 1,1 рази вище, ніж у жінок з лейоміомою матки при загрозі переривання вагітності,  $OR_{2-1}=1,1$  (0,4-3,2). В пологах у жінок з лейоміомою матки, що мали онкомаркери, реєструвалась значна кількість ускладнень. Так, не своєчасне відходження навколоплідних вод було у 25,0 % жінок проти 40,0 % у жінок з захворюваннями щитовидної залози. Гіпоксія плода в пологах у жінок з лейоміомою матки зустрічалось у 16,7 % проти 33,3 % у жінок з захворюваннями щитовидної залози. У жінок з лейоміомою матки частота оперативного родорозрішення становила 75,0 % проти 6,7 % у групі порівняння, також у жінок з лейоміомою матки частіше в пологах було підвищене кровопостачання - 25,0 % проти 20,0 % у групі порівняння. Середня кількість жінок, що мали несвоєчасне відходження навколоплідних вод, становила 4,5 % (2,9-6,1), а середня кількість жінок, що мали оперативні втручання - 5 (0,9-9,1). Шанси виявлення онкомаркерів у плаценті жінок з лейоміомою матки в 11,3 рази вище, ніж у жінок із захворюваннями щитовидної залози в разі оперативного родорозрішення,  $OR_{2-1}=11,3$  (1,2-11,6) та в 1,3 рази вище, ніж у жінок із захворюваннями щитовидної залози при підвищеній крововтраті в пологах  $OR_{2-1}=1,3$  (0,2-7,3).

Жінки з онкомаркерами в плаценті перенесли різні види оперативних втручань у пологах (табл. 10). Шляхом операції кесарева розвитку було прооперовано 66,7 % жінок із лейоміомою матки, всім під час оперативного родорозрішення проводилась консервативна міомектомія. Шляхом операції кесарева розтину жінки із захворюваннями щитовидної залози не родорозрішувались.

Частими оперативними ускладненнями у жінок з лейоміомою матки були перинео- та епізіотомія (25,0 % проти 53,3 % в II підгрупі), ручне втручання в порожнину матки (25,0 % проти 20,0 % у I підгрупі). Ушивання розривів піхви (25,0 % проти 13,3 % у II підгрупі), ушивання розривів шийки матки (25,0 % проти 13,3 % у II підгрупі). Частина жінок з лейоміомою матки були родорозрішені за допомогою акушерських щипців (8,3 % проти 6,7 % у II підгрупі). Середня кількість жінок. Яким було здійснено перинео- та епізіотомії, склало

5,5 (3,1-7,9), а з ушиванням розривів піхви - 25 (1,6-3,4). Шанси виявлення онкомаркерів у плаценті в жінок з лейоміомою матки були вище, ніж у жінок із захворюванням щитовидної залози в 1,3 рази, якщо жінки родорозрішувались за допомогою акушерських щипців,  $OR_{2-1}=1,3$  (3,5-14,2); у 1,3 рази вище, якщо в родах застосовували ручне втручання в порожнину матки,  $OR_{2-1}=1,3$  (3,5-11,0); у 1,9 разів вище, якщо відбувалось ушивання розривів піхви,  $OR_{2-1}=1,9$  (6,5-41,5) та у 1,9 разів вище при ушиванні розривів шийки матки,  $OR_{2-1}=1,9$  (6,5-41,5). Шанс виявити онкомаркери в плаценті у жінок із захворюванням щитовидної залози вище у 2,1 рази, ніж у жінок з лейоміомою матки, якщо в родах використовували перинео-епізотомію,  $OR_{2-1}=2,1$  (0,5-9,8).

Результати аналізу структури наслідків вагітності показали, що жінки часто використовували, як метод планування сім'ї, артифіційний аборт - 66,7 % жінок з лейоміомою матки проти 6,7 % у II підгрупі. Самовільними абортами попередні вагітності закінчилися у 16,7 % жінок з лейоміомою матки проти 6,7 % жінок із захворюваннями щитовидної залози. Передчасні пологи були у 8,3 % жінок з лейоміомою матки, а фізіологічні - у 16,7 % проти 13,3 %.

У 41,7 % жінок з лейоміомою матки діти народились доношеними, але в порушеному стані. Середня кількість жінок, що мали артифіційні аборти, складала 4,5 (0,7-8,2). У разі, якщо в жінок з лейоміомою матки вагітність закінчувалась самовільним абортom, шанси виявлення онкомаркерів у плаценті були в 2,5 рази вище, ніж у жінок із захворюваннями щитовидної залози,  $OR_{2-1}=2,5$  (12,2-14,3). При фізіологічних пологах шанси виявлення онкомаркерів у плаценті в жінок з лейоміомою матки були вищими в 1,3 рази, ніж у групі порівняння,  $OR_{2-1}=1,3$  (3,5-69,6). Під час вагітності у жінок з лейоміомою матки реєструвались різні ускладнення з боку плода та новонароджених. Ознаки інфікування плода були високими в обох підгрупах, відповідно у I підгрупі - 50,0 %, у II підгрупі - 46,7 %. Вади розвитку плода у I підгрупі склали 8,7 %, у II підгрупі - 6,7 %. Інфікування новонароджених було у 16,7 % жінок з лейоміомою матки, а в групі порівняння не виявлялось.

Синдром затримки розвитку плода виявився у 33,7 % жінок з лейоміомою матки. Середня

кількість жінок, що мали інфікування плода під час вагітності, становила 6,5 % (6,1-6,9). Вибірка була достовірною у підгрупі жінок з лейоміомою матки. У разі інфікування плода під час вагітності шанси виявлення онкомаркерів у плаценті жінок з лейоміомою матки вище в 1,1 рази,  $OR_{2-1}=1,1$  (2,9-33,9). За нагими даними, такі високі шанси виявлення онкомаркерів у плаценті жінок з лейоміомою матки вище у 1,3 рази, ніж у жінок з захворюваннями щитовидної залози, при вадах розвитку плода,  $OR_{2-1}=1,3$  (3,5-14,2). У жінок із захворюваннями щитовидної залози шанси виявлення онкомаркерів у плаценті вище в 1,6 рази, ніж у жінок з лейоміомою матки при виявленні стигм ембріогенезу у новонароджених,  $OR_{2-1}=1,6$  (0,1-19,1).

## Висновок

1. У жінок з лейоміомою матки, в яких у попередніх пологах в плаценті були виявлені онкомаркери, часто зустрічається порушення вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС (58,3 %).

2. Вагітність у жінок з лейоміомою матки, при тому, що в попередніх пологах в плаценті були виявлені онкомаркери, протікає зі значною кількістю ускладнень. Часто спостерігаються гестози (I половини - 33,3 %, та II половини - 16,7 %), загроза переривання вагітності 91,7 % та дистрес плоду 33,3 %.

3. Пологи в жінок із лейоміомою матки та з онкомаркерами в плаценті часто розпочинаються із несвоєчасного відходження навколоплідних вод (25,0 %), супроводжуються гіпоксією плода (16,7 %) та закінчуються оперативним родорозрішенням (75,0 %) та підвищеною крововтратою (25,0 %).

4. Діти у таких жінок народжуються у порушеному стані (41,7 %).

5. Дослідження шансів виявлення онкомаркерів в плаценті у жінок з лейоміомою матки дозволяє прослідкувати взаємозв'язки наявності онкомаркерів в плаценті та особливостями перебігу вагітності, пологів, акушерськими і перинатальними ускладненнями.

## Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується дослідити особливості перебігу вагітності, пологів, акушерські й перинатальні ускладнення.

## Література

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К.Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М.Савельевой. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 1200с.
2. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні / Ю.Г.Антипкін // Журн. АМН України. - 2007. - Т.13, №3. - С. 476-485.
3. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях /С.В. Апресян ; под ред. В.Е. Радзинского. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. -464 с. - (Серия «Библиотека врача-специалиста»). 221
4. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки -основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін [и др.] // Здоров'я України. - 2008. - №9. - С 58-59.
5. Сенчук А.Я. Безпечне материнство (фізіологічна вагітність). Керівництво для лікарів I А.Я. Сенчук, Б.М. Венцьківський, Чернов А.В. // ТОВ «Гідромакс». - 2009. - С. 169.
6. Указ Президента № 1124/2009 (1124/2009) від 29.12.2009. рада національної безпеки і оборони України Про стан соціально-демографічної ситуації, охорони здоров'я і ринку праці в Україні.
7. Задорожная Т.Д. Морфологические и иммуногистохимические особенности онкомаркеров в плацентарном барьере / Т.Д.Задорожная, В.В.Подольский, О.И.Ещенко [и др.] // Патология/ - 2012. - №1(24)/ - С.38-41.
8. Zadorozhna Tamara. IMMUNOHISTOCHEMICAL PECULIARITIES OF PLACENTAL ONCOMARKERS BY PATHOLOGICAL CHANGES / Zadorozhna Tamara, Vasylyi Podolsky, Olga Eschenko, Olga Parnytska [et al.] // Placenta. The frontier between mother and fetus. Vol.33.- Issue 9, September. - 2012. - P.23.

**ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ,  
АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ  
ОСЛОЖНЕНИЯ У ЖЕНЩИН  
С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ, У КОТОРЫХ  
ВО ВРЕМЯ ПОСЛЕДНИХ РОДОВ БЫЛИ  
ОБНАРУЖЕНЫ ОНКОМАРКЕРЫ В ПЛАЦЕНТЕ**

*Вл.В.Подольский*

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства  
и гинекологии Национальной академии  
медицинских наук Украины»  
(Украина, г. Киев)**

**Резюме.** У женщин репродуктивного возраста (15-49 лет) состояние соматического здоровья определяется высокими показателями заболеваемости системы кровообращения, заболеваниями мочеполовой системы и новообразованиями. Наш опыт ведения беременных с доброкачественными опухолями матки показал, что беременность и роды протекают у таких женщин с осложнениями. Кроме этого, предварительные исследования плаценты женщин с лейомиомой матки и заболевания щитовидной железы, проведенные в институте, которые были направлены на определение морфологических и иммуногистохимических особенностей плацентарного барьера, показали изменения онкомаркеров в хориальных структурах с наличием экспрессии СЕА (карциноэмбриональный антиген), p53 (онкомаркер), пролиферативных маркеров (PCNA, Ki-67), цитокератина VII и Vimentin. Именно поэтому определение особенностей течения беременности, родов, акушерских и перинатальных осложнений у женщин с лейомиомой матки, у которых во время последних родов были обнаружены онкомаркеры в плаценте, является, по нашему мнению, актуальным, тем более что в доступной отечественной и зарубежной литературе мы не нашли ответа на этот вопрос. Целью исследования было изучение особенностей течения беременности, родов, акушерских и перинатальных осложнений у женщин с лейомиомой матки, у которых во время последних родов были обнаружены онкомаркеры в плаценте. Нами были обработаны данные архивных историй родов женщин с лейомиомой матки и патологией щитовидной железы, которые рожали в акушерских клиниках института и в плаценте которых обнаружены при предыдущих родах онкомаркеры в плаценте. Анализ течения беременности и родов был проанализирован у 12 женщин с лейомиомой матки, в плаценте которых при предыдущих родах были обнаружены онкомаркеры (I подгруппа). Группу сравнения составили 15 женщин с заболеваниями щитовидной железы, в плаценте которых при предыдущих родах также обнаружили онкомаркеры (II подгруппа).

**Ключевые слова:** течение беременности и родов, акушерские и перинатальные осложнения, состояние репродуктивного здоровья, лейомиома матки, онкомаркеры в плаценте, шансы проявления.

**PREGNANCY OUTCOMES, DELIVERIES,  
OBSTETRICAL AND PERINATAL  
COMPLICATIONS  
IN WOMEN WITH LEYOMYOMA  
AND ONCOMARKERS  
IN PLACENTA**

*Вl.V.Podolskyi*

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

**Summary.** In women of reproductive age (15-49 years) somatic health status is determined by high rates of circulatory system diseases, diseases of the genitourinary system and neoplasms. Our experience in follow-up of pregnant with benign tumors of the uterus showed that pregnancy and childbirth pass in these women with complications. In addition, previous studies of placenta in women with leiomyoma of the uterus and thyroid disease, conducted at the Institute, which were aimed at determining the morphological and immunohistochemical features placenta showed changes in tumor markers horial structures with the presence of the expression of CEA (carcinoembryonic antigen) p53 (tumor marker), proliferative markers (PCNA, Ki-67), cytokeratin VII and Vimentin. Therefore, determination of the characteristics of pregnancy, childbirth, obstetric and perinatal complications in women with uterine leiomyoma, where during the last pregnancy tumor markers were found in the placenta, is important in our view, the more especially that the available domestic and foreign literature we have not found this answer about this question. The purpose of the research was to study peculiarities of pregnancy flow, delivery, obstetric and perinatal complications in women with uterine leiomyoma where during the last delivery tumor markers were found in the placenta. We have processed data of archival birth stories of women with uterine leiomyoma and thyroid disorders who gave birth in obstetric clinics of the Institute and the tumor markers in the placenta were identified during previous labors. Analysis of pregnancy flow and childbirth was provided in 12 women with uterine leiomyomas in the placenta of which in previous labors were identified tumor markers (I subgroups). Comparison group consisted of 15 women with thyroid disease, in their placenta in previous labors also were found tumor markers (subgroup II).

**Keywords:** pregnancy outcome, obstetrical and perinatal complications, state of reproductive health, leiomyoma, oncomarkers in placenta, odds ratios.



УДК: 611.814.53

ФОРМУВАННЯ МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЇ  
ФУНКЦІЇ НА РАННІХ ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ  
ЛЮДИНИ І ССАВЦІВ

В.П. Пішак

Буковинський державний медичний університет,  
(Чернівці, Україна)**Ключові слова:** шишкоподібна залоза, мелатонінутворювальна функція, мелатонін.**Резюме.** У статті узагальнено відомості щодо фізіологічного значення та етапності становлення мелатонінутворювальної функції шишкоподібної залози у ссавців. З'ясовано, що мелатонін на ранніх етапах онтогенезу надходить до плода від вагітної з кров'ю, а після народження – з молоком матері.

Шишкоподібній залозі (ШЗ) приналежить виняткова роль у механізмах розгортання програми онтогенезу щодо участі у формуванні хроноперіодичної системи та фундаментальних основ біологічних ритмів. У попередньому повідомленні [22] узагальнено відомості про становлення хроноритмів у пренатальному періоді онтогенезу. Мелатонінутворювальна функція ШЗ – це тривалий у часі процес. У плодів людини на 8-му міс. внутрішньоутробного розвитку це цілком сформований нейроендокринний орган целолярного типу, але синтез МТ досягає максимального рівня лише на 7-му році життя.

Мелатонін (МТ) визнано важливим ендокринним сигналом хроноперіодичної системи щодо координації багатьох ритмічних подій [17]. Синтез МТ здійснюється багатьма органами і тканинами (наприклад, сітківкою ока, циліарним тілом, апудоцитами шлунково-кишкового тракту, шкірою, кістковим мозком та ін.), але переважна роль у цьому приналежить шишкоподібній залозі. І ситуація не тільки в тому, що понад 80% циркулюючого з кров'ю МТ пінеального походження. Ситуація в іншому – біологічна дія позапінеального МТ реалізується безпосередньо там, де він синтезується [17], а його секреція не зазнає циркадіанного ритму [26, 7].

На сьогоднішній день, МТ єдиний природний хронобіотик з широким спектром фізіологічної дії [24]. Характерно, що його роль як регулятора біологічних ритмів універсальна для всіх живих організмів, – від одноклітинних до хребетних включно. Нещодавно доведено добовий ритм синтезу МТ і в безхребетних [5].

Викликає науковий інтерес становлення мелатонін-утворювальної функції шишкоподібної залози в пре- і неонатальному періодах онтогенезу ссавців і людини, зокрема.

Виділяють центральні і периферичні ланки мелатонін-продукувальних клітин. До центральної ланки приналежать шишкоподібна залоза та зорова система [25]. Периферичну ланку мелатонін-продукувальних клітин утворюють органи шлунково-кишкового тракту, нирки, надниркові, підшлункова і щитоподібна залози, яєчники, ендометрій та ін. [26].

Незаперечні докази провідної координуючої функції шишкоподібної залози і МТ у забезпеченні гормонального гомеостазу і ритмогомеорезису дозволяють по-новому визначити біологічну та ендокринну роль МТ [19, 20].

Мелатонінутворювальна реакція організ-

му на зміну освітлення підпорядкована та залежить від довжини світлового дня (фотоперіоду) і відбувається у темнову фазу циклу. Очевидно тому МТ отримав назву «гормон темряви» [9].

Продукція МТ регулюється норадреналіном, який вивільняється з симпатичних нервових закінчень у паренхімі ШЗ винятково вночі.

Епіфізарний контроль за функцією залоз внутрішньої секреції здійснюється двома шляхами: прямо – через МТ-рецептори у тканинах залоз і опосередковано через центральні механізми регуляції ендокринних функцій, шляхом активування також МТ-рецепторів.

Мелатонінові рецептори (MT1 і MT2), що активуються МТ шишкоподібної залози приналежать до суперродини рецепторів мембранозалежних доменів, які передають сигнал внутрішньоклітинно через G-протеїн [11, 4]. МТ стимулює переважно мембранозв'язувальний G-білок MT1 рецепторів (MT1a, MT1b, MT1c), що локалізуються в ендотелії кровоносних судин серця, головного мозку, сітківки ока. MT2 рецептори за кінетичними властивостями низькоафінні і містяться здебільшого в периферичних тканинах. Їх число залежить від фізіологічного стану організму та циркадіанного ритму [16].

Рецептори до МТ у центральних та периферичних тканинах з'являються на ранніх стадіях ембріонального розвитку [2].

Формування мелатонінутворювальної функції плода і новонародженого відбувається за участі материнського МТ. Так, у вагітних за умов недостатнього харчування, уведення екзогенного МТ покращує ефективність плацентарного кровотоку, відновлює масу плода при народженні внаслідок регуляції плацентарних антиоксидантних ферментів [3].

Доведена участь МТ у статевому дозріванні. З'явилися повідомлення щодо низької продукції цього гормону в дітей, що мали затримку внутрішньоутробного розвитку при народженні [8]. Дослідженнями [10] з'ясовано, що субкомпенсована плацентарна недостатність збільшує експресію МТ, ступінь якої корелює з тяжкістю морфологічних змін у плаценті.

Надмірна експресія МТ виникає як в результаті збільшення його продукції нейроендокринними клітинами плаценти [16], так і шляхом захоплення МТ з кровотоку матері і плода [1, 3]. Внаслідок плацентарної дисфункції плід не доотримує материнський МТ. Ситуація погіршується ще й тому, що в пренатальному онтогенезі за причин незрілості



органів нейроендокринної системи шишкоподібна залоза в обмеженій кількості синтезує власний МТ.

Зважаючи на участь МТ в механізмі захоплення вільних радикалів, зазначені патохімічні зміни спрямовані на захист плаценти від пошкоджувальної дії вільних радикалів, пероксинітриту та інших продуктів пероксидного окиснення ліпідів [13].

З іншого боку, недостатнє надходження МТ до плода є однією з ланок патологічної незрілості функції ЦНС: порушення формування циклічної організації сну, затримка психомоторного розвитку, формування активного, пасивного та постурального тону і рефлекторних реакцій ЦНС.

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода, патологічна дисоційована незрілість функцій ЦНС є однією з причин переважаючої затримки формування рудиментарних безумовних рефлексів і свідчить про тривалу дисфункцію в період внутрішньоутробного розвитку [23].

Продукція МТ у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку, не тільки істотно зменшена, але при цьому відсутній властивий для здорових дітей добовий ритм [21].

Затримка внутрішньоутробного розвитку негативно впливає на надходження материнського МТ та його біотрансформацію. Так, вміст 6-сульфатоксимелатоніну (кінцевий продукт обміну МТ) в сечі новонароджених із зазначеним порушенням розвитку становив вдень  $3,94 \pm 1,34$ , а вночі  $3,45 \pm 1,34$  нг/мл, тоді як у контролі відповідно  $14,6 \pm 2,5$  та  $6,6 \pm 1,5$  нг/мл [21]. Вміст МТ у грудному молоці у жінок через 3 міс. після пологів прямо корелював з рівнем гормону в плазмі крові. Так, вночі вміст МТ у плазмі крові становив  $280 \pm 34$  пмоль/л, а в грудному молоці –  $99 \pm 26$  пмоль/л. У світловий проміжок доби МТ не визначався ні в плазмі крові, ні в грудному молоці [6].

Вплив добового ритму освітлення та негативний ефект порушення тривалості світлового дня на синтетичну функцію шишкоподібної залози зазначається в роботі [13]. Перебуван-

ня тварин в період внутрішньоутробного розвитку і після народження при постійному освітленні спричиняло більш раннє становлення статевої функції щодо контролю. На підставі цілої низки різнопланових досліджень доведено, що відсутність фотоперіоду при постійному освітленні в період ембріонального розвитку і з моменту народження порушує постнатальний розвиток фізіологічних систем. При цьому більш чутливими до змін світлового режиму виявилися тварини в пренатальному періоді онтогенезу.

Торкаючись механізму таких явищ з літератури відомо, що на етапі ембріонального розвитку інформація про світловий режим передається до плода від вагітної опосередковано через МТ, який проникає через плацентарний бар'єр [14], а в період новонародженості коли шишкоподібна залоза функціонально незріла, істотний вплив має МТ, який надходить з молоком матері [15].

Короткий огляд робіт переважно останнього десятиріччя свідчить, що структурна організація ШЗ має чітку періодизацію у пренатальному онтогенезі. Нейроендокринні ефекти органа формуються за участі мембранних і ядерних мелатонінових рецепторів. Ці процеси здійснюються під контролем часових генів, визначена їх локалізація, доведена причетність до мелатонінотворювальної організації шишкоподібної залози. Проте, у подальшому віковій зміні в епіфізі у постнатальному онтогенезі характеризуються переважно функціональними, ніж морфологічними зрушеннями. Компенсація дисфункціональних явищ досягається введенням мелатоніну, епіталаміну, епіталону та інших пептидних біорегуляторів шляхом експресії гена *c-fos* у пінеалоцитах, забезпечується відновлення ритму функціональної активності шишкоподібної залози.

Залишається покладати надії, що подальші молекулярно-генетичні дослідження будуть спрямовані на поглиблене вивчення генного контролю мелатонінотворювальної функції шишкоподібної залози.

## Література

1. Aarseth J. Melatonin is rhythmic in newborn seals exposed to continuous light / J. Aarseth, J. Vant Hof, K.A. Stokkan // *J. Comp. Physiol.* – 2003. – Vol. 173, №1. – P. 37-42.
2. Bergstrom W.H. Melatonin: the dark farce / W.H. Bergstrom, D.O. Hakanson // *Adv. Pediatr.* – 2006. – Vol. 454. – P. 91-106.
3. Changes of serum melatonin level and its relationship to fetoplacental unit during pregnancy / Y. Nakamura [et al.] // *Pineal Res.* – 2001. – Vol. 30, №1. – P. 29-33.
4. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C. Ekmekcioglu // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 2006. – Vol.60, №3. – P. 97-108
5. Hardeland R. Melatonin / R. Hardeland, S.R. Pandi-Perumar, D.P. Cardinali // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2006. – Vol.38, №3. – P. 313-316.
6. Illnerova H. Melatonin rhythm in human milk / H. Illnerova, M. Buresov, J. Presl // *J. of Clin. Endocr. and Metabol.* – 1993. – Vol. 77, №3. – P. 838-841
7. Kachi T. Pineal-digestive organ relations: physiological and pathophysiological significance of melatonin in the digestive system / T. Kachi, M. Kurushima // *The Hurosaki medical J.* – 2000. – Vol.51, №3-4. – P. 93-108.
8. Kennaway D.J. Melatonin and development physiology and pharmacology / D.J. Kennaway // *Semin. Perinatal.* – 2000. – Vol. 24, №4. – P. 258-266
9. Melatonin and sleep in aging population / S.R. Pandi-Perumal, N. Zisapel, V. Srinivasan, D.P. Cardinal // *Exp. Gerontol.* – 2005. – Vol.40, №12. – P. 911-925.
10. Melatonin enhances antioxidant action of alpha-tocopherol and ascorbate against NADPH- and iron-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria / R. Malczazek, A. Hallmann, R. Sokolowska [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2010 Sep. – Vol. 49, №2. – P. 149-155.
11. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors / M.L. Dubocovich,

M.A. Rivera-Bermudez, M.J. Gerdin, M.I. Masana // *Front Biosci.* – 2003. – Vol.8. – P. d1093-d12108.

12. MT2 melatonin receptors are present and functional in rat caudal artery / M.I. Masana, S. Doolen, C. Ersahin [et al.] // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 302, №3. – P. 1295-1302.

13. Reiter R.J. Pharmacology and physiology of melatonin in the induction of oxidative stress in vivo / R.J. Reiter // *Biol. Signals Recept.* – 2000. – Vol. 9, №3-4. – P. 160-171.

14. Reppert S.M. Prenatal function and entrainment of a circadian clock / S.M. Reppert, D.R. Weaver, S.A. Rivkess // *Res. Perinat. Med.* – 1989. – Vol. 9. – P. 25-44.

15. Rowe A.S. Melatonin in rat milk and the likelihood of its role in postnatal maternal entrainment of rhythms / A.S. Rowe, O.J. Kennaway // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 797-804.

16. Schuster C. Sites et mechanisms action de la melatonine chez les mammiferes: Les recepteurs MT1 et MT2 / C. Schuster // *J. Soc. Biol.* – 2007. – Vol. 201, №1. – P. 85-96.

17. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов. – СПб: Наука, 2003. – 468с.

18. Кобозева Н.В. Перинатальная эндокринология / Н.В. Кобозева, Ю.А. Туркин. – Л.: Медицина, 1986. – 312с.

19. Коваленко Р.И. Эпифиз в системе нейроэндокринной регуляции / Р.И. Коваленко // *Основы нейроэндокринологии под ред. В.Г. Шаляпиной и П.Д. Шабанова.* – СПб.: Элби-СПб, 2005. – С. 337-365.

20. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская, В.Н. Анисимов. – М.: ИД Медпрактика, 2004. – 308с.

21. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / И.И. Евсюкова, Б.А. Фоменко, А.А. Андреева [и соавт.] // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2003. – Т.52, вып 4. – С. 44-49.

22. Пішак В.П. Становлення біологічних ритмів у пренатальному онтогенезі людини / В.П. Пішак // *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина.* – 2014. – Т.IV, №3(13). – С. 123-125.

23. Фоменко Б.А. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой развития функций центральной нервной системы и состояния последа / Б.А. Фоменко, В.Н. Парусов // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2002. – №6. – С. 5-8.

24. Хавинсон В.Х. Развитие идей И.И. Мечникова в работах по пептидной регуляции старения / В.Х. Хавинсон. – СПб.: Гуманистика, 2008. – 592с.

25. Чазов Е.И. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции / Е.И. Чазов, В.А. Исаиченков. – М.: Наука, 1974. – 238с.

26. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза / И.М. Кветной, Н.Т. Райхлин, В.В. Южаков, И.Э. Ингель // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 1999. – Т.127, №4. – С. 364-370.

**ФОРМИРОВАНИЕ  
МЕЛАТОНИНОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ  
ФУНКЦИИ НА РАННИХ ЭТАПАХ  
ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА  
И МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

*В.П. Пішак*

**Буковинский государственный  
медицинский университет**

**Резюме.** В статье обобщены сведения о физиологическом значении и этапах становления мелатонинообразующей функции шишковидной железы у млекопитающих. Показано, что мелатонин на ранних этапах онтогенеза поступает к плоду с кровью беременной, а после рождения – с молоком матери.

**Ключевые слова:** шишковидная железа, мелатонинообразующая функция, мелатонин.

**FORMATION OF MELATONIN  
PRODUCTION FUNCTION  
ON THE EARLY STAGES  
OF HUMAN AND MAMMAL  
ONTOGENESIS**

*V.P. Pishak*

**Bukovinian State Medical University  
(Chernivtsi, Ukraine)**

**Summary.** The article summarizes information about the physiological significance and stages of melatonin formation function of the pineal gland in mammals. It was found that melatonin comes to fetus in the early stages of ontogenesis from blood of pregnant and after birth – from mother's milk.

**Keywords:** pineal gland, melatonin production function, melatonin.

УДК: 611-013.85:618.39-021.3

*О.В. Гарвасюк, І.С. Давиденко*Буковинський державний медичний університет  
(м. Чернівці, Україна)

МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ  
ПЕРЕДЧАСНОГО ДОЗРІВАННЯ  
ХОРІАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТИ ПРИ  
ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ У  
ГЕСТАЦІЙНОМУ АСПЕКТІ

**Ключові слова:** передчасне дозрівання хоріального дерева, залізодефіцитна анемія вагітних.

**Резюме.** Вивчені особливості передчасного дозрівання хоріального дерева при анемії вагітних у різні терміни гестації. Отримані дані, що в терміни гестації 29-32 та 33-36 тижнів морфометричні параметри хоріального дерева не досягають рівня фізіологічної вагітності. У термін 29-32 тижні, у порівнянні зі спостереженнями без анемії, є меншим сумарний відсоток термінальних та термінальних «спеціалізованих» ворсинок, але більшим відсоток проміжних незрілих ворсинок. У термін 33-36 тижнів відмічаються інші особливості: має місце зменшення відсотка термінальних «спеціалізованих» ворсинок, міняється розподіл відсотків поміж проміжних ворсинок у бік незрілих, збільшується відсоток трофобластичних та вільозних відростків.

### Вступ

Порушення формування ворсинчастого дерева плаценти часто лежить в основі патогенезу недостатності цього органу [4]. Діагностика передчасного дозрівання хоріального дерева ґрунтується на встановленні факту випередження його будови у порівнянні з параметрами певного терміну гестації, що кількісно можна виявити на підставі підрахунку відсотку різних типів хоріальних ворсинок [1]. Передчасне дозрівання хоріального дерева зустрічається в матеріалі абортів та при передчасних пологах. Якщо при терміновому родорозршенні (37-40 тижнів вагітності) хоріальне дерево має ознаки ще більшої зрілості, ніж при фізіологічній вагітності, такий стан називають не передчасним дозріванням, а гіперзрілістю хоріального дерева [5]. Передчасними вважаються пологи з повного 22-го по повний 36-й тижні вагітності. Частота передчасних пологів, за різними літературними джерелами, становить 4-20% і не має тенденції до зниження. Значний відсоток передчасних пологів відноситься до основних причин материнських і плодових втрат [3]. На даний час не вивчено вплив залізодефіцитної анемії вагітних (ЗДАВ) на морфологію передчасного дозрівання хоріального дерева, поки що вивчені тільки спостереження протилежного стану - незрілості хоріального дерева при ЗДАВ [2]. У той же час, поєднання передчасного дозрівання хоріального дерева та ЗДАВ є високо вірогідним, адже частота анемії у вагітних є доволі високою, вона коливається від 28% до 84% згідно даних світової статистики [6-8], зокрема у Чернівецькій області, згідно офіційних статистичних даних, у 2010-2013 рр. частота анемії вагітних знаходилася в діапазоні 30,8-31,4%.

### Мета дослідження

Встановити морфометричні параметри передчасного дозрівання хоріального дерева плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних диференційовано для двох діапазонів гестації - 29-32 та

33-36 тижнів, провести порівняльний аналіз цих параметрів із використанням різних груп порівняння.

### Матеріали та методи дослідження

Всього досліджено 182 плаценти. Дизайн дослідження передбачав дві основні групи дослідження різних термінів гестації та по три групи порівняння на кожен термін гестації окремо. Зокрема, сформовані такі групи дослідження:

Основна група №1 - спостереження поєднання ЗДАВ і передчасного дозрівання хоріального дерева у 29-32 тижнів вагітності.

Група порівняння №1А – спостереження передчасного дозрівання хоріального дерева без анемії при пологах у 29-32 тижнів вагітності.

Група порівняння №1Б - спостереження ЗДАВ у 29-32 тижнів вагітності, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації.

Група порівняння №1В – спостереження без будь-якої анемії у 29-32 тижнів вагітності, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації.

Основна група №2 - спостереження поєднання ЗДАВ і передчасного дозрівання хоріального дерева у 33-36 тижнів вагітності.

Група порівняння №2А – спостереження передчасного дозрівання хоріального дерева без будь-якої анемії при пологах у 33-36 тижнів вагітності.

Група порівняння №2Б - спостереження ЗДАВ у 33-36 тижнів вагітності, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації.

Група порівняння №2В – спостереження без будь-якої анемії у 33-36 тижнів вагітності, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації.

Окрім того, оцінені морфометричні параметри фізіологічної вагітності.

Кількість спостережень по кожній групі дослідження вказані в табл. 1-3.

Гістологічні дослідження проведені на основі гістологічних препаратів, забарвлених гематоксилином і еозином. У кожній плаценті у випадкових полях зору вивчали по 400 хоріальних ворсинок і класифікували їх згідно критеріїв [1], у результаті отримували відсоткове співвідношення між різни-

ми типами хоріальних ворсинок. Для кожної групи дослідження обраховували середнє арифметичне та її похибку. Статистичну обробку цифрового матері-

алу здійснювали за допомогою двобічного непарного критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали розбіжності при  $p \leq 0,05$ .

Таблиця 1

**Відсоткове співвідношення різних типів хоріальних ворсинок при фізіологічній вагітності (середня арифметична  $\pm$  похибка середньої арифметичної)**

Типи хоріальних ворсинок	Фізіологічна вагітність (n=21)
Стовбурові «ранні»	0,1 $\pm$ 0,01
Стовбурові «пізні»	4,0 $\pm$ 0,21
Трофобластичні та вільозні відростки	1,1 $\pm$ 0,04
Мезенхімальні	0,4 $\pm$ 0,02
Ембріональні	0,6 $\pm$ 0,02
Проміжні незрілі	3,0 $\pm$ 0,14
Проміжні зрілі	14,9 $\pm$ 0,83
Термінальні	38,4 $\pm$ 1,14
Термінальні «спеціалізовані»	37,5 $\pm$ 1,16

**Результати та їх обговорення**

У таблиці 1 надані результати обрахунку морфометричних параметрів хоріального дерева при фізіологічній вагітності у вигляді відсоткового співвідношення різних типів хоріальних ворсинок. Ці параметри служать відправним пунктом для оцінки передчасності дозрівання хоріального дерева. З наведених даних видно, що для фізіологічної вагітності, тобто для терміну гестації 37-40 тижнів, характерним є домінування хоріальних ворсинок зрілої будови (термінальних, термінальних «спеціалізованих», проміжних зрілих, стовбурових пізніх), які в сумі становлять у середньому 94,8 $\pm$ 1,18%. Вказані типи хоріальних ворсинок не мають у стромі стромальних каналів, клітин Гофбауера, мезенхімоцитів, але містять у великій кількості фіброласти, сполучнотканинні волокна, такі ворсинки вкриті переважно синцитіотрофобластом, клітини цитотрофобласта зустрічаються зрідка. Незрілі типи ворсинок характеризуються відсутністю у стромі фіброластів та сполучнотканинних волокон, але наявністю в ній стромальних каналів, клітин Гофбауера, мезенхімоцитів, поверхня незрілих ворсинок вкрита або цитотрофобластом (при фізіологічній вагітності це дуже рідкісний варіант), або одночасно двома шарами – цитотрофобластом та синцитіотрофобластом (найбільш поширений варіант для фізіологічної вагітності), або синцитіотрофобластом.

У таблиці 2 надані результати обрахунку морфометричних параметрів хоріального дерева у різних групах дослідження у термін гестації 29-32 тижні. Як видно з даних вказаної таблиці, у жодній групі дослідження ступінь зрілості хоріального дерева не досягає рівня фізіологічної вагітності. Навіть при передчасному дозріванні сумарний відсоток зрілих типів хоріальних ворсинок становив: при ЗДАВ (основна група №1) – 86,5 $\pm$ 0,84%, без анемії (група порівняння №1А) – 91,0 $\pm$ 0,98% (статистична вірогідність розбіжності з фізіологічною вагітністю для обох вказаних груп дослідження значима, тобто  $p < 0,05$ ). При цьому слід зауважити, що за даним

параметром має місце і розбіжність між основною групою №1 та групою порівняння №1А ( $p=0,008$ ), тобто у термін гестації 29-32 тижні передчасне дозрівання при ЗДАВ у порівнянні з передчасним дозріванням без анемії характеризується все ж меншим ступенем зрілості. Конкретно це виражається в тому, що при ЗДАВ меншим є сумарний відсоток термінальних та термінальних «спеціалізованих» ворсинок, але більшим відсоток - проміжних незрілих ворсинок. Окрім того, при ЗДАВ збільшений відсоток трофобластичних та вільозних відростків (джерел новоутворення хоріальних ворсинок), що, можливо, пов'язано з підсиленням явищ регенерації ушкоджених ворсинок при ЗДАВ. У цілому, для передчасного дозрівання хоріального дерева у термін гестації 29-32 тижні, як при ЗДАВ так і без анемії, властивим є у першу чергу значне збільшення сумарного відсотку термінальних та термінальних «спеціалізованих» ворсинок, зниження сумарного відсотку стовбурових ворсинок, зниження відсотку ембріональних ворсинок. Останній факт є дуже цікавий тим, що ембріональні ворсинки відрізняються від мезенхімальних, які є попередниками ембріональних, у першу чергу, наявністю капілярів. Цей факт дозволяє позитивно оцінити перспективу вивчення процесів ангиогенезу (новоутворення кровоносних судин) в хоріальному дереві при передчасному дозрівання хоріального дерева.

Дані щодо терміну гестації 33-36 тижні надані в табл. 3. З цих даних видно, що сумарний відсоток зрілих типів хоріальних ворсинок при передчасному дозріванні та ЗДАВ (основна група №2) становив 89,1 $\pm$ 0,78%, а при передчасному дозріванні та ЗДАВ (група порівняння №2А) – 93,7 $\pm$ 0,94%. При цьому, розбіжність з фізіологічною вагітністю для основної групи №2 є статистично значущою ( $p=0,006$ ), а для групи порівняння №2А – не є статистично значущою ( $p > 0,05$ ), тобто передчасне дозрівання у термін гестації 33-36 тижні без анемії досягає у середньому фізіологічного рівня, а при ЗДАВ – не досягає. Різниця у проявах передчасного дозрі-



Таблиця 2

**Відсоткове співвідношення різних типів хоріальних ворсинок в основній групі та групах порівняння у термін гестації 29-32 тижні (середня арифметична  $\pm$  похибка середньої арифметичної)**

Типи хоріальних ворсинок	Група порівняння №1А (n=19)	Основна група №1 (n=18)	Група порівняння №1Б (n=20)	Група порівняння №1В (n=21)
Стовбурові «ранні»	0,8 $\pm$ 0,03	0,8 $\pm$ 0,02 p1Б<0,001 p1В<0,001	2,8 $\pm$ 0,14	2,4 $\pm$ 0,21
Стовбурові «пізні»	3,4 $\pm$ 0,10	3,8 $\pm$ 0,11 p1А=0,011 p1Б=0,002 p1В=0,003	4,8 $\pm$ 0,16	5,5 $\pm$ 0,34
Трофобластичні та вільозні відростки	2,2 $\pm$ 0,09	3,4 $\pm$ 0,12 p1А=0,006	3,4 $\pm$ 0,15	3,1 $\pm$ 0,22
Мезенхімальні	0,4 $\pm$ 0,01	0,5 $\pm$ 0,01 p1А<0,001 p1Б<0,001 p1В=0,004	0,7 $\pm$ 0,02	0,6 $\pm$ 0,02
Ембріональні	0,8 $\pm$ 0,02	0,9 $\pm$ 0,02 p1А=0,008 p1Б<0,001 p1В=0,001	1,5 $\pm$ 0,08	1,4 $\pm$ 0,08
Проміжні незрілі	4,8 $\pm$ 0,19	7,9 $\pm$ 0,28 p1А<0,001 p1Б=0,003 p1В=0,007	10,1 $\pm$ 0,39	9,6 $\pm$ 0,38
Проміжні зрілі	26,4 $\pm$ 0,58	26,5 $\pm$ 0,64 p1Б<0,001 p1В=0,001	38,4 $\pm$ 0,65	37,6 $\pm$ 0,92
Термінальні	55,4 $\pm$ 0,97	53,8 $\pm$ 0,98 p1Б<0,001 p1В=0,001	34,9 $\pm$ 0,78	36,0 $\pm$ 0,90
Термінальні «спеціалізовані»	5,8 $\pm$ 0,29	2,4 $\pm$ 0,15 p1А<0,001 p1Б=0,002 p1В<0,001	3,4 $\pm$ 0,12	3,8 $\pm$ 0,14

**Примітка 1.** p 1А – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи №1 з групою порівняння №1А.

**Примітка 2.** p 1Б – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи №1 з групою порівняння №1Б.

**Примітка 3.** p 1В – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи №1 з групою порівняння №1В.

**Примітка 4.** Якщо вірогідність в таблиці не вказана, то вона була більшою за 0,05.

вання хоріального дерева між спостереженнями при ЗДАВ та без анемії полягає у зменшенні відсотку термінальних «спеціалізованих» ворсинок (в яких у порівнянні зі звичайними термінальними ворсинками більше капілярів і розташовані вони в основному впритул до субепітеліальної базальної мембрани, причому капіляри переважно розширені), що служить позитивною перспективою для вивчення про-

цесів васкулогенезу (перебудови раніше утворених кровоносних судин), у розподілі відсотків поміж проміжних ворсинок у бік незрілих, у збільшенні відсотку трофобластичних та вільозних відростків. Сутність передчасного дозрівання хоріального дерева у термін гестації 33-36 тижні полягає переважно у зростанні сумарного відсотку ворсинок та відсотку термінальних «спеціалізованих» ворсинок.

Таблиця 3

**Відсоткове співвідношення різних типів хоріальних ворсинок в основній групі та групах порівняння у термін гестації 33-36 тижні (середня арифметична  $\pm$  похибка середньої арифметичної)**

Типи хоріальних ворсинок	Основна група №2 (n=20)	Група порівняння №2А (n=22)	Група порівняння №2Б (n=20)	Група порівняння №2В (n=21)
Стовбурові «ранні»	0,1 $\pm$ 0,01 р 2Б<0,001 р 2В<0,001	0,1 $\pm$ 0,01	0,2 $\pm$ 0,01	0,2 $\pm$ 0,01
Стовбурові «пізні»	4,8 $\pm$ 0,11 р 2А=0,010	4,4 $\pm$ 0,10	4,8 $\pm$ 0,11	4,8 $\pm$ 0,12
Трофобластичні та вільозні відростки	2,4 $\pm$ 0,09 р 2А<0,001 р 2В=0,005	1,4 $\pm$ 0,05	2,6 $\pm$ 0,08	2,0 $\pm$ 0,10
Мезенхімальні	0,4 $\pm$ 0,02 р 2В=0,011	0,4 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,02	0,4 $\pm$ 0,02
Ембріональні	0,8 $\pm$ 0,02 р 2Б<0,001 р 2В<0,001	0,8 $\pm$ 0,03	1,4 $\pm$ 0,04	1,2 $\pm$ 0,03
Проміжні незрілі	7,2 $\pm$ 0,23 р 2А<0,001 р 2Б<0,001 р 2В<0,001	3,6 $\pm$ 0,16	3,8 $\pm$ 0,10	3,1 $\pm$ 0,18
Проміжні зрілі	18,0 $\pm$ 0,54 р 2А=0,011 р 2Б=0,001 р 2В=0,008	15,8 $\pm$ 0,42	22,4 $\pm$ 0,68	20,4 $\pm$ 0,78
Термінальні	44,5 $\pm$ 0,74 р 2А=0,005 р 2Б<0,001 р 2В<0,001	40,3 $\pm$ 0,71	55,7 $\pm$ 0,89	58,8 $\pm$ 0,99
Термінальні «спеціалізовані»	21,8 $\pm$ 0,64 р 2А<0,001 р 2Б<0,001 р 2В<0,001	33,2 $\pm$ 0,68	8,4 $\pm$ 0,44	9,1 $\pm$ 0,43

**Примітка 1.** р 2А – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи №2 з групою порівняння №2А.

**Примітка 2.** р 2Б – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи №2 з групою порівняння №2Б.

**Примітка 3.** р 1В – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи №2 з групою порівняння №2В.

**Примітка 4.** Якщо вірогідність в таблиці не вказана, то вона була більшою за 0,05.

### Література

1. Давиденко І. С. Гістологічні критерії зрілості хоріального дерева для діагностики передчасного або уповільненого дозрівання плаценти людини / І. С. Давиденко, О. А. Тюленева, А. В. Гошовська // Бук. мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 1(57). – С. 127 – 130.
2. Давиденко І.С. Удосконалення класифікації хоріальних ворсинок плаценти, її обґрунтування методами інформаційного аналізу та практичне застосування, як досягнення науковців кафедри патоморфології Буковинського державного медичного університету / І. С. Давиденко, О. А. Тюленева // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2014. – Т. 13, №2. – С.108-113.
3. Знаменська Т.К. Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні / Т.К. Знаменська, Т.М.Бойчук, Ю.Д.Годованець // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. III, №1(7). – С. 13-18.
4. Лукьянова Е.В. Роль порушень формування ворсинчатого дерева в патогенезі плацентарної недостаточності / Е. В. Лукьянова // Акушерство и гинекология. – 2009.– № 2. – С.5–8.
5. Benirschke K. Pathology of the human placenta. / K. Benirschke, G. J. Burton., R.N. Baergen.– [6th ed.]. 2012. – New York: Springer. – 974 p.
6. Breyman C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy / C.Breyman // Bld. Cel. Molecul. Dis. - 2002. - V.29, N.3. – P. 506-516.
7. Rohini M. Histological changes in the placenta from severe anaemic mothers // M. Rohini, A.S. Yogesh, M. Goyal // International Journal of Medical and Health Sciences. – 2013.– Vol.2, Is.1. – P.31-35.
8. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations / A.M. Siddappa, R.Rao, J.D.Long [et al.] // Neonatology. – 2007. - №1. – P. 73-82.

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ  
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СОЗРЕВАНИЯ  
ХОРИАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТЫ  
ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ  
БЕРЕМЕННЫХ В ГЕСТАЦИОННОМ  
АСПЕКТЕ**

*А.В. Гарвасюк, И.С. Давыденко*

**Буковинский государственный  
медицинский университет  
(г. Черновцы, Украина)**

**Резюме.** Изучены особенности преждевременного созревания хориального дерева при анемии беременных в разные сроки гестации. Получены данные, что в сроки гестации 29-32 и 33-36 недель морфометрические параметры хориального дерева не достигают уровня физиологической беременности. В срок гестации 29-32 недели, в сравнении с наблюдениями без анемии, наблюдается меньший суммарный процент терминальных и терминальных «специализированных» ворсинок, но больший процент промежуточных незрелых ворсинок. В срок гестации 33-36 недель отмечаются другие особенности: имеет место уменьшение процента терминальных «специализированных» ворсинок, меняется распределение среди промежуточных ворсинок в сторону незрелых, увеличивается процент трофобластических и виллезных отростков.

**Ключевые слова:** преждевременное созревание хориального дерева, железодефицитная анемия беременных.

**MORPHOMETRICAL PARAMETERS  
OF PRETERM MATURING OF PLACENTA  
CHORIAL TREE IN PREGNANT WOMEN  
WITH THE IRON-DEFICIENCY  
ANEMIA IN GESTATIONAL  
ASPECT**

*O.V. Garvasuk, I.S. Davydenko*

**Bukovinian State  
Medical University  
(Chernivtsy, Ukraine)**

**Summary.** Peculiarities of preterm maturing of chorial tree in of pregnant women with anemia in the different periods of gestation were studied. Obtained data show that morphometrical parameters of chorial tree don't achieve the level of physiological pregnancy in the both periods 29-32 and 33-36 weeks. The overall percent of terminal and terminal "specialized" villi was decreased, but percent of intermediate immature villi was increased versus cases without anemia in the period 29-32 weeks. Other peculiarities were registered in the period 33-36 weeks: decreasing of terminal «specialized» villi percent are present, distribution of percents between intermediate villi change for benefit of intermediate immature villi, the percent of trophoblast and villous sprouts are increased.

**Keywords:** preterm maturing of chorial tree, iron-deficiency anemia of pregnant women.

**КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ**

УДК: 616.155.194.8-07-053.31

**Н.М. Пясецька**

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

**НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ: ВЗГЛЯД НЕОНАТОЛОГА. ЧАСТЬ II (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)**

**Ключевые слова:** новорожденные дети, дефицит железа и его механизм и причины развития, профилактика, лечение, гидроксид-полимальтозный комплекс трехвалентного железа в каплях.

**Резюме.** В статье обсуждаются 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 (мальтофер).

**Клинические формы анемий у новорожденных, сопровождающие развитием дефицита железа**

Известно, что у недоношенных новорожденных выделяют как минимум два периода, во время которых высока вероятность дебюта анемии:

- на 3-10-й неделе постнатального периода - так называемая ранняя анемия недоношенных (РАН);
- на 3-5-м месяце жизни - поздняя анемия недоношенных ПАН).

Известно, что у недоношенных новорожденных фетальный фонд железа снижен, причем это снижение пропорционально дефициту массы тела при рождении и гестационному возрасту. Однако в первые 2 месяца постнатальной жизни активность эритропоэза у недоношенных новорожденных невысока, поэтому им вполне достаточно имеющихся запасов железа для синтеза Hb. В связи с этим, РАН больше носит гипорегенераторный характер (дефицит выработки эритропоэтина), чем железодефицитный. Однако, в настоящее время основным методом лечения РАН является эритропоэтинотерапия в комплексе с препаратами гемопоэтического действия (витамины и микроэлементы). Терапия эритропоэтином повышает активность работы костного мозга (эритропоэз) и приводит к быстрому истощению

запасов железа с развитием дефицита железа без адекватного его поступления. Поэтому всем детям назначают поддерживающую терапию, которая включает токоферол (5-10 мг/сут), ретинол (1200 ед/сут), аскорбиновую кислоту (25 мг/сут), фолиевую кислоту (0,5-1 мг/кг/сут) и обязательно препараты железа (Мальтофер®) в каплях (2-5 мг/кг/сут). Важным является минимизация лабораторных исследований с использованием микрометодик и обеспечение сбалансированного белкового питания (3-3,5 г/кг/сут) с помощью обогащения грудного молока или адаптированных питательных смесей для недоношенных детей.

В дальнейшем, в связи с интенсивным ростом, активность эритропоэза у недоношенных детей возрастает, поскольку возникает необходимость в быстром увеличении объема крови и общей массы эритроцитов, что требует повышенного количества железа. В этот период (примерно 3-5-е месяцы жизни) у недоношенных детей довольно часто развивается дефицит железа (ДЖ), - как латентный, так и железодефицитная анемия (ЖДА), идентичная по своим характеристикам анемии, наблюдаемой у доношенных детей.

Эта анемия носит название ПАН и носит исключительно железодефицитный характер (табл.1).

**Таблица 1****Клинические и гематологические характеристики ПАН**

Клиническая характеристика ПАН:	Гематологическая характеристика ПАН:
<p>Склонна к прогрессированию. Начальные проявления ПАН наблюдают уже на 3-4-м месяце жизни, пик болезни - во втором полугодии.</p> <p>Установлен строгий параллелизм между тяжестью ПАН и степенью выраженности дефицита железа.</p> <p>I - Hb до 90-80 г/л, RBC - до 3,5-30 x 10<sup>12</sup>/л</p> <p>II - Hb до 70 г/л, RBC - до 2,8 x 10<sup>12</sup>/л</p> <p>III - Hb до 66 г/л, RBC - до 2,5 x 10<sup>12</sup>/л.</p> <p>Терапевтическая тактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ферротерапия</li> <li>- адекватное питание.</li> </ul>	<p>Снижение уровня гемоглобина (100-70 г/л и менее);</p> <p>Гипохромия эритроцитов (MCH менее 30 пг);</p> <p>Микроцитоз (MCV менее 80 фл);</p> <p>Ретикулоцитоз (+/-);</p> <p>Нарушение морфологии эритроцитов (анизоцитоз, полихромазия);</p> <p>Компенсаторное увеличение содержания трансферрина.</p>

Выделяют три стадии клинического течения (табл. 2).



Таблиця 2

## Клинические проявления ПАН с учетом степени тяжести

ПАН легкой степени	ПАН средней степени тяжести	ПАН тяжелой степени
<ul style="list-style-type: none"> <li>• вялость</li> <li>• ухудшение аппетита</li> <li>• умеренная бледность кожи</li> <li>• умеренная возбужденность</li> <li>• умеренное увеличение печени (2-4 см)</li> <li>• снижение уровня Hb до 90-80 г/л, уменьшение количества RBC - до <math>3,5-30 \times 10^{12}</math> /л, гипохромия +.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• значительная вялость</li> <li>• гиподинамия</li> <li>• плаксивость</li> <li>• значительное снижение аппетита</li> <li>• кожа сухая, бледная</li> <li>• частый пульс</li> <li>• при аускультации функциональный систолический шум</li> <li>• уменьшение содержания Hb до 66 г/л, количества RBC - до <math>2,8 \times 10^{12}</math> /л., гипохромия ++.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• значительная вялость</li> <li>• отсутствие аппетита</li> <li>• склонность к запору</li> <li>• кожа бледная, с восковидным оттенком</li> <li>• ломкость ногтей и волос</li> <li>• трещины в углу рта</li> <li>• тахикардия, систолический шум (функциональный)</li> <li>• пастозность нижних конечностей</li> <li>• гепатоспленомегалия</li> <li>• содержание Hb &lt; 66 г/л, количества RBC - &lt; <math>2,5 \times 10^{12}</math> /л, гипохромия +++.</li> </ul>

**Профилактика ПАН включает:**

- вскармливание грудным молоком со своевременным введением продуктов прикорма с использованием продуктов, обогащенных железом, либо профилактическое назначение железосодержащих препаратов (капли);
- ограничение необоснованного лабораторного взятия крови;
- своевременное профилактическое назначение препаратов железа, преимущественно трехвалентного железа (ГПК-Fe<sup>3+</sup>, Мальтофер®) в дозе 0,5-2,5 мг/кг в сут, детям из группы риска по развитию ЖДА с последующим увеличением дозы до 3-5 мг/кг в сут, при необходимости;
- адекватный уход, профилактика и лечение рахита, постнатальной гипотрофии, острых респираторных вирусных инфекций.

**Лечение ПАН:**

- адекватное питание (введение белка до 3,0-3,5 г/кг);
- железотерапия в сочетании с витаминами антианемического действия (ретинол, токоферол, аскорбиновая, фолиевая кислоты):

1) при ПАН легкой степени и ПАН средней степени тяжести препараты железа назначают внутрь в дозе 3-5 мг/кг в сутки;

2) при ПАН тяжелой степени препараты железа назначают парентерально в больших дозах (10-30 мг/кг), предварительно рассчитав дозу элементного железа по существующим формулам. Парентерально ферропрепараты рекомендуют вводить с интервалом 1-2 дня, начиная с 1/2 терапевтической дозы (первые 1-3 введения). Коровина Н.А. та соавт. (2002) предлагают детям 1-12 мес. жизни парентерально вводить до 25 мг/кг суточной дозы элементного железа. Однако следует помнить о риске передозировки железа и развитии гемосидероза при его парентеральном введении, поскольку парентерально введенное железо может способствовать избытку свободного ионизированного железа в организме и его токсическому действию.

Новорожденным и детям раннего возраста не рекомендуют назначать препараты железа в виде таблеток и капсул (сложность введения и неточность дозирования).

Недоношенным детям, особенно с малой массой тела при рождении, препараты железа следует назначать длительно (в течение 4-8-12 мес. по показаниям). Эффективность ферротерапии можно повысить путем комбинации препаратов железа с другими микроэлементами и витаминами гемопоэтического действия на фоне профилактики и лечения фоновых заболеваний и проведения диетотерапии. Прогноз при ПАН благоприятный.

В диспансерном наблюдении нуждаются все новорожденные дети из группы риска по развитию ЖДА.

Несмотря на необходимость введения препаратов железа недоношенным детям ввиду выраженной склонности к развитию РАН и ПАН, в тоже время потребности в железе недоношенных детей в первые месяцы жизни определяют, также, следующими показателями:

- время пережата пуповины;
- клиническая практика забора крови на лабораторные исследования (макро- или микрометодики);
- назначение трансфузий эритроцитов. Исследования, проведенные А.И.Сергеевой с соавт. (2005) показывают, что гемотрансфузии резко увеличивают гиперферритинемия, поскольку уровень сывороточного ферритина (СФ) возрастает вдвое: до трансфузий он составлял  $1524,4 \pm 250$  мкг/л, после трансфузий -  $3330,6 \pm 959$  мкг/л.
- назначение препаратов эритропоэтина.

**Алиментарная и инфекционная анемии**

Развиваются во втором полугодии жизни у доношенных детей. Генез алиментарной анемии – нарушения вскармливания, одновременно вызывающие и дистрофию (гипотрофию). Острые респираторные инфекции обычно способствуют более тяжелому течению алиментарной анемии. Клинические и лабораторные проявления характерны для преобладания дефицита железа.

**Железодефицитная анемия (ЖДА)**

ЖДА - это заболевание (МКБ-10 В.50), патологическое состояние, обусловленное снижением уровня гемоглобина вследствие истощения запасов железа в организме и проявляющееся анемией, а также развитием трофических нарушений в органах и тканях.

**Оценка степени тяжести ЖДА по данным ВОЗ:**

- Hb 110-90 г/л - легкая степень;
- Hb 90-70 г/л - средней тяжести;
- Hb менее 70 г/л - тяжелая.

**Клинические проявления ЖДА:**

• анемический синдром - бледность кожи и слизистых оболочек, утомляемость, нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, снижение аппетита;

• сидеропенический синдром - дистрофические изменения кожи и ее придатков, извращение вкуса и обоняния, выраженные изменения мышц (боль, гипотония).

Характерные лабораторные данные: снижение уровней гемоглобина, ЖС и ферритина при повышении ОЖСС и уровня трансферрина.

Общая диагностика железодефицитных состояний:

1. Гипохромная микроцитарная анемия.  
2. Снижение уровня сывороточного железа (норма содержания железа в сыворотке 12 – 30 мкмоль/л).

3. Повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) (норма от 30 до 60 мкмоль/л).

4. Значительное снижение уровня ферритина (в норме содержание ферритина > 12 мкг/л).

5. В костном мозге – снижение количества сидеробластов (молодых эритроидные клеток, содержащих гранулы железа).

Лабораторные показатели диагностики дефицита железа и железодефицитной анемии представлены в табл. 3.

**Таблица 3**

**Лабораторные критерии диагностики латентного дефицита железа (ЛДЖ) и железодефицитной анемии(ЖДА)**

Критерии	Норма	ЛДЖ	ЖДА
Hb (г/л): до 6 лет старше 6 лет		≤110 ≤120	
Гематокрит: до 6 років старше 6		≤35 ≤37	
Цветной показатель		0,86–1,05	
МСН, пг		27–35	
МСНС, %		32–38	
ЖС, мкмоль/л	10,6–33,6	<14	
ЖССС, мкмоль/л	40,6–62,5	~ 63	
RDW, %	11–15	~ 14,5	
ФС, нг/мл	≥ 30	< 80	< 12
НТЖ, %		16–20	< 16
MCV, фл	≥80	< 80	< 72

В настоящее время уровень ферритина в сыворотке крови (ФС) и эритроцитах (ФЭ) — наиболее важный критерий, позволяющий оценить степень дефицита железа. ФС ниже 12 нг/мл принято считать диагностическим, характерным для дефицита железа в тканевых депо. Однако повышенный и нормальный уровень ФС не исключает дефицит железа. Так, по данным Н.С. Кисляк и соавт. (2001), ферритин относится к группе веществ — реактантов острой фазы воспаления, его уровень закономерно повышается при воспалительных процессах инфекционного или иммунного генеза.

Насыщение трансферрина (TSAT) — один из показателей ДЖ, представляет собой процент занятых железосвязывающих участков на трансферрине и является отношением уровня железа в сыворотке (СЖ) к общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС):

$TSAT = (СЖ/ОЖСС) \times 100$ . Таким образом, степень насыщения трансферрина (TSAT) отра-

жает доступность железа в плазме.

По данным Berglund S., Westrup B. and Domellof M. (2010), анемия определялась, когда уровень гемоглобина составлял:

- 1) < 90 г/л в 6 недель жизни,
- 2) < 95 г/л в 12 недель жизни,
- 3) < 105 г/л в 6 месяцев жизни.

Дефицит железа (ДЖ) в 6 месяцев был определен, когда ≥ 2 из следующих 4 индикаторов статуса железа были вне пределов референтных значений:

- 1) уровень ферритина (< 12 мкг/л);
  - 2) MCV (< 71 фл);
  - 3) насыщенность трансферрина (< 10%);
  - 4) уровень рецептора трансферрина (> 11 мкг/л).
- ЖДА была определена как сочетание анемии и ДЖ.

**Железосодержащие препараты в профилактике и лечения ДЖ и ЖДА у новорожденных детей**

Основание для назначения ферропрепаратов детям раннего возраста:

- 1) снижение уровня Hb менее 110 г/л;

2) наличие гипохромии и анизоцитоза.

Учитывая важную роль железа в организме и патологическое влияние ЖДА на организм, важным является проведение как антенатальной, так и постнатальной профилактики железодефицитных у новорожденного и детей раннего возраста. Основной целью лечебно-профилактических мероприятий является предупреждение и/или устранение дефицита железа и восстановление и/или обеспечение его запасов в организме.

#### Антенатальная профилактика:

1) Назначение беременным женщинам во 2-й половине беременности препаратов железа или поливитаминов, обогащенных железом.

2) При повторной или многоплодной беременности обязателен прием препаратов железа на протяжении второго и третьего триместра беременности.

#### Постнатальная профилактика:

1) Вскармливание грудным молоком со своевременным введением продуктов прикорма, обогащенных железом, либо профилактическое назначение Fe-содержащих препаратов (капли). Важно помнить, что содержание железа в грудном молоке не соответствует потребности ребенка в период его интенсивного роста. Одним из обогаителей грудного молока, содержащим железо (1,7 мг/пакетик), является PreNAN -FM 85 (табл. 6).

Таблица 4

Состав макро-микроэлементов и витаминов в обогастителе грудного молока (на 100 мл грудного молока) PreNAN -FM 85)

Компонент	PreNAN - FM 85 (5 г)	Компонент	PreNAN - FM 85 (5 г)
Натрий, мг		Витамин А, мкг RE	355
Калий, мг	26	Витамин D, МО	150
Хлориды, мг	66	α-Токоферол, мг	4
Кальций, мг	23	Витамин К1, мкг	8
Фосфор, мг	75	Тиамин, мкг	150
Магний, мг	45	Рибофлавин, мкг	200
Железо, мг	4,0	Ниацин, мг	1,5
Цинк, мг	1,7	Пантотеновая кислота, мкг	700
Медь, мкг	0,9	Пиридоксин, мкг	150
Селен, мкг	0,05	Фолиевая кислота, мкг	40
Марганец, мкг	2,5	Кобаламин, мкг	0,1
Йод, мкг	6,3	Биотин, мкг	3,5
	13		17,5

2) Ограничение необоснованных лабораторных заборов крови и исключительное пользование макрометодами.

3) Своевременное профилактическое назначение препаратов железа (0,5-2 мг/кг/сут) детям из группы риска по развитию ЖДА.

4) Адекватный уход, профилактика и лечение рахита, постнатальной гипотрофии, ОРВИ.

В отличие от других нутриентов, в организме человека отсутствуют физиологические механизмы экскреции (выведения) излишков железа. Поэтому чрезмерное его употребление повышает риск возникновения инфекций, задержки физического развития, а также может отрицательно влиять на абсорбцию и метаболизм других минералов. Имеет место потенциальный риск стимуляции образования свободных радикалов с последующим поражением глаз (ретинопатия), легких (бронхолегочная дисплазия), мозга (перивентрикулярная лейкомаляция) и др. Поэтому у недоношенных детей необходимо избегать как развития дефицита железа, и чрезмерного потребления железа.

В сравнении с доношенными детьми, у недоношенных детей отмечается большая потребность в железе вследствие более высоких темпов постнатального физического развития («догоняющий рост»).

#### Рекомендации назначения препаратов железа недоношенным детям с учётом мировых стандартов:

1. Bhatia J. И соавт. (2013) рекомендуют следующий общий уровень профилактического употребления железа недоношенным детям [A]:

- 2-3 мг/кг/сут для детей с массой тела при рождении < 1500 г,

- 2 мг/кг/сут для детей с массой тела при рождении 1500-2499 г.

2. По данным JPGN (2010), недоношенным детям, которых кормят грудным молоком, следует назначать препараты железа, начиная с 2-6 нед. жизни (детям с экстремально низкой массой тела при рождении – с 2-4 нед. жизни) при условии достижения полного суточного объема энтерального питания  $\geq 160$  мл/кг/сут.

3. Назначать дополнительно железо, учитывая его содержание в смесях или обогащенном грудном молоке.

4. Новорожденные, которые получают препараты эритропоэтина или имели значительную некомпенсированную кровопотерю, могут нуждаться в большем поступлении железа, несмотря на вскармливание специальными смесями.

5. Не рекомендуют превышать дозу железа >5 мг/кг/сут (JPGN, (2010)).

6. Продолжать профилактическое назначение железа до момента выписки ребенка из стационара.

7. Детям, которые получали 2 и более трансфузии эритроцитарной массы, не назначать препараты железа без определения содержания ферритина в сыворотке крови. Уровень ферритина в сыворотке

крови ниже верхней границы нормы является показанием для профилактического назначения препаратов железа.

8. Учитывая рекомендации ESPGHAN (2010), препараты железа необходимо назначать до 6-12 мес. хронологического возраста (возраст с момента рождения) в зависимости от особенностей питания ребенка.

9. ВОЗ (2006) рекомендует назначать препараты железа, начиная с 2-8 нед. хронологического возраста до конца 1-го года жизни.

10. Американская Академия Педиатрии (2010) рекомендует более раннее назначение препаратов железа в дозе 2-3 мг/кг/сут недоношенным детям в возрасте до 2 месяцев. Однако эта тактика не была эффективной для профилактики развития дефицита железа (ДЖ). Поэтому альтернативой является назначение препаратов железа уже в возрасте 2-х нед жизни (2 мг/кг/сут) с постепенным увеличением дозы железа до 5 мг/кг/сут. Такая тактика показала снижение частоты случаев ДЖ у детей с массой тела при рождении < 1300 г.

11. Согласно рекомендации Американской Академии Педиатрии (2010), препараты железа необходимо назначать всем недоношенным детям, находящимся на грудном вскармливании, до перевода их на вскармливание специальной (обогащенной) молочной смесью или введения продуктов прикорм-

ма, что обеспечивает суточное употребление  $\geq 2$  мг/кг элементного железа.

В настоящее время для профилактики и лечения ЖДА у новорожденных и детей раннего возраста предпочтение отдано препаратам гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа (ГПК-Fe<sup>3+</sup>) в виде капель (до 1 года жизни) и сиропа (с 6 мес жизни).

Результаты многолетних исследований по оценке эффективности и безопасности использования разных по химической структуре препаратов железа – сульфатных солей железа (СфЖ Fe<sup>2+</sup>) и гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа (ГПК-Fe<sup>3+</sup>) позволили обосновать стратегию лечения ЖДА у детей раннего возраста. По мнению большинства авторов, занимающихся проблемой железодефицитных состояний у детей, препаратом выбора в лечение ДЖ или ЖДА у детей первых месяцев жизни является ГПК-Fe<sup>3+</sup> (Мальтофер®). Этот макромолекулярный комплекс стабилен, не имеет прооксидантных свойств, характерных простым солям железа и не выделяет его в виде свободных ионов (рис. 1). Назначение такой формы железа значительно улучшает переносимость железа со стороны ЖКТ. Препарат ГПК-Fe<sup>3+</sup> (Мальтофер) сочетает высокую антианемическую эффективность, удобство приема и минимальное число осложнений.

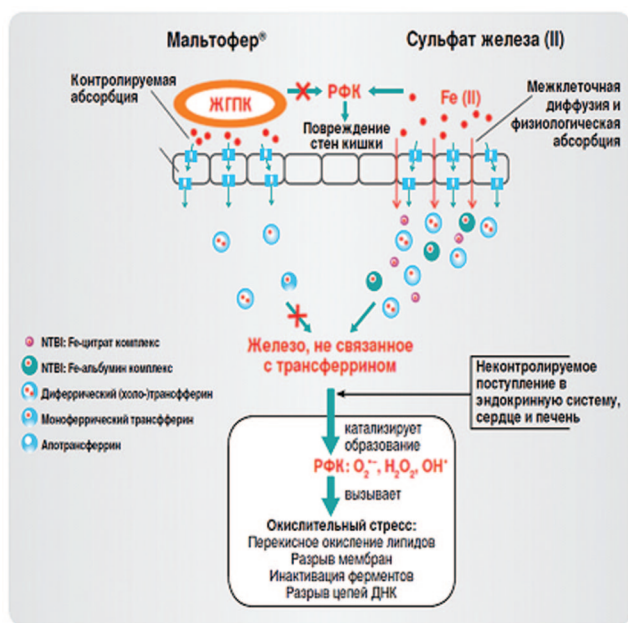


Рис. 1. Образование и эффекты железа, не связанного с трансферрином (ЖНТ). (по Geisser P., 2004)

#### Требования к препаратам железа для приема внутрь, применяемым в неонатологии и педиатрии:

1. Высокая биодоступность и хорошая растворимость.
2. Достаточная безопасность и удобство дозирования.
3. Пероральные лекарственные формы (капли, сироп): хорошо влияют на темпы прироста Нв, редко приводят к серьезным побочным эффектам, не приводят к развитию гемосидероза.
4. Возможность длительного назначения.
5. Минимальное раздражение ЖКТ, хорошее усвоение.

В связи с контролируемым механизмом абсорбции ГПК-Fe<sup>3+</sup> не вызывает образования железа, не связанного с трансферрином (ЖНТ), тогда как прием солей железа (II) приводит к повышению уровней ЖНТ, которые могут вызвать окислительный стресс. (из монографии по препарату Мальтофер).

\*РФК – реактивные формы O<sup>2</sup>

6. Клиническая эффективность.
7. Возможность использования в разных схемах.
8. Разрешены к применению во всех возрастных группах, в т.ч. у новорожденных (табл. 7).

#### Клиническая эффективность препаратов железа (капли):

1. Предупреждает развитие дефицита железа, а при имеющемся дефиците предупреждает развитие ЖДА.
2. Оказывает влияние как на снижение частоты развития анемии, так и ее тяжести.
3. Предупреждает использование эритроцита-



рной массы при выхаживании недоношенных детей ГВ < 32 нед.

4. Критерием эффективности лечения является:  
- увеличение числа ретикулоцитов (6-10-й день лечения);  
- достоверное повышение уровня гемоглобина

и эритроцитов;

- нормализация клинико-лабораторных показателей.

5. Важно осознавать, что клинические и терапевтические эффекты от ферротерапии проявляются постепенно (табл. 5).

Таблица 5

### Рекомендации к применению в два этапа при ЖДА (ЛДЖ)

Категория больных	Мальтафер капли (50 мг железа/мл=20 капель)	Мальтафер сироп (10 мг железа/мл)	Мальтафер р-р для перор. прим. (100 мг железа/фл)
Недоношенные дети	1-2 капли на кг массы тела (1 капля на кг массы тела)	- (-)	- (-)
Дети до 1 года	10-20 капель (6-10 капель)	2,5-5 мл (*)	- (-)
Дети от 1 года до 12 лет	20-40 капель (10-20 капель)	5-10 мл (2,5-5 мл)	- (-)
Дети старше 12 лет	40-120 капель (20-40 капель)	10-30 мл (5-10 мл)	1-3 флакона (1 флакон)

Не назначается новорожденным до 6 мес.

Таблица 6

### Состав макро-микроэлементов и витаминов в обогатителе грудного молока (на 100 мл грудного молока) PreNAN -FM 85)

Время после введения препаратов железа	Характер ответа
12-24 час.	Активация внутриклеточных железозависимых ферментов Улучшение общего состояния.
36-48 час.	Начальный ответ КМ, эритроидная гиперплазия.
48-72 час.	Ретикулоцитоз, з пиком на 5-7-й день подтверждает эффективность лечения.
4-30 дней	Повышение уровня гемоглобина и его нормализация от начала терапии зависит от степени тяжести анемии. Нормализация уровня гемоглобина не является признаком устранения дефицита железа.
1-3 мес.	Пополнение запасов железа. Курс назначения препаратов железа должен составлять не менее 3-х месяцев.

### Література

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 Мальтафер 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. Пясецкая Н.М. Клинический взгляд на проблему железодефицитной анемии в неонатологии и педиатрии: лекция для врачей-практиков / Пясецкая 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.
6. Сергеева А.И. Показатели феррокинетики и состояние эритропоэза при ранней анемии недоношенных детей / А.И. Сергеева, А.А. Левина, Ю.И. Мамукова // Педиатрия. – 2006. – №1. – С.25-31.
7. Соболева 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.

**НОВОНАРОДЖЕНІ ДІТИ  
ТА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ:  
ПОГЛЯД НЕОНАТОЛОГА. ЧАСТИНА II  
(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 (мальтофер).

**Ключові слова:** новонароджені діти, дефіцит заліза та його механізм и причини розвитку, профілактика, лікування, препарати заліза, мальтофер.

**NEWBORN CHILDREN  
AND IRON DEFICIENCY STATES:  
NEONATOLOGA LOOK  
(CLINICAL LECTURE)**

*N. Pyasetskaya*

**National Medical Academy of Postgraduate  
Education behalf PLShupyk  
(Kiev, Ukraine)**

**Summary.** Modern views are given in article on development of iron deficiency states in newborn children. The main clinical characteristics of iron deficiency states, the principles of their diagnostics, and also prevention and treatment hydroxide - a polymaltose complex of the 3rd valent iron in drops (maltofer) are submitted.

**Keywords:** newborn children, deficiency of iron both its mechanism and the development reasons, prevention, treatment, hydroxide - a polymaltose complex of trivalent iron in drops.

## ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК: 618.29:576.8.073.3

Д.С. Янковский, Ю.Г. Антипкин\*,  
Г.С. Дымент, Т.К. Знаменская\*,  
Е.Е. Шунько\*\*, Ю.В. Давыдова\*

ООО фирма «О.Д. Пролисок»,  
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии  
Национальной академии медицинских наук Украины»\*,  
Национальная медицинская академия им. П.Л.Шупика\*\*  
(г. Киев, Украина)

МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ  
НОВОРОЖДЕННЫХ: ОСОБЕННОСТИ  
ФОРМИРОВАНИЯ МИКРОБИОМА  
И ПРОФИЛАКТИКА ЕГО НАРУШЕНИЙ

**Ключевые слова.** Микробиом, плацента, микро-  
биота, индигенная микрофлора, некротичес-  
кий энтероколит, пробиотики, «Симбитер®».

**Резюме.** В обзоре представлены современные данные, касающиеся вопросов формирования микробной экологической системы у новорожденных. Особое внимание уделено влиянию индигенной микрофлоры, населяющей различные биотопы организма беременных, на здоровье младенцев. Приведены результаты ряда исследований, показывающих перспективность применения в неонатологии пробиотиков.

Прогресс в области микробной экологии человека последних лет существенно изменил укоренившиеся представления о роли нормальной микрофлоры в поддержании здоровья ребенка, начиная с внутриутробного этапа развития плода. Оказалось, что роль микроорганизмов в функционировании организма человека на самой ранней стадии его развития является более глобальной, чем представлялось ранее. В этой связи достаточно сенсационными для исследователей и клиницистов оказались результаты ряда недавних исследований, которые поставили под сомнение стерильность условий плацентарного периода развития плода и пошатнули уже ставшее классическим утверждение о том, что первое знакомство организма младенца с живой микрофлорой происходит в родовых путях матери.

Еще недавно в качестве одной из базовых функций плаценты, наряду с ее питательной, транспортной, дыхательной, выделительной и эндокринной деятельностью, рассматривалась защита плода от проникновения в него вредных веществ и живых клеток микроорганизмов. Выявление микроорганизмов в плодных водах диагностировалось как плацентарная недостаточность с высоким риском серьезных осложнений беременности, вплоть до ее прерывания.

Длительное поддержание учеными концепции о стерильных условиях нормального развития плода в полости матки в определенной степени объясняется тем, что преобладающая часть индигенной микрофлоры не культивируется в условиях *in vitro*, в связи с чем не могла быть выявлена классическими микробиологическими методами. Прогрессу в области изучения механизма становления микробиоты ребенка явился запуск в 2007 году глобального международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), который объединил около 200 ученых из 80 мультидисциплинарных исследовательских институтов. Вооружение в рамках этого проекта научных лабораторий

современными генетическими методами исследований дало возможность обнаруживать в различных биотопах организма микробы, плохо культивируемые в обычных условиях, что позволило впоследствии выявить микроорганизмы в плаценте и меконии новорожденных младенцев.

Первые сведения о том, что микробиом может формироваться у млекопитающих еще до рождения, появились в 2008 году. Исследователи из университета Комплутенсе в Мадриде (Complutense University of Madrid) добавляли в корм беременным мышам молоко, содержащее меченые микроорганизмы. За день до назначенного срока родов мышам провели кесарево сечение в стерильных условиях, а у новорожденных мышей исследовали меконий, в котором обнаружили меченые бактерии [70].

В 2009 году американские исследователи опубликовали данные об изоляции из человеческой плаценты ДНК бифидобактерий и лактобацилл [106]. Была изучена плацента 34 пациенток. Использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило выявить в исследуемых образцах ДНК бифидобактерий и лактобацилл. Поскольку культивированием на питательных средах живые микроорганизмы обнаружить не удалось, авторы этого исследования предположили возможность транслокации молекул нуклеиновых кислот через плацентарную оболочку. По мнению исследователей, функция обнаруженных в плаценте нуклеиновых кислот может заключаться в способствовании более раннему, чем предполагалось ранее, развитию иммунных механизмов Th-1-типа через активацию Toll-9-подобного рецептора.

Способность микробиоты беременной женщины преодолевать плацентарный барьер была доказана в 2012 году группой ученых из Университета Валенсии, обнаружившей бактерии в меконии новорожденных детей [66]. Собрав и заморозив меконий от 20 новорожденных и удалив впоследствии внешние слои образцов, чтобы исключить те микроорганизмы, которые

попали в организм ребенка из окружающей среды после рождения, исследователи провели генетический анализ полученного субстрата. В результате они обнаружили в меконии ДНК молочнокислых бактерий рода *Lactobacillus* и энтеробактерий вида *Escherichia coli*. Примерно у половины новорожденных доминирующими оказались лактобациллы, в то время как у другой половины преобладала кишечная палочка. Зависимость соотношения между лактобациллами и эшерихиями от различных внешних факторов и физиологических особенностей организма матери четко установлена не была, однако исследователи предположили, что состав микробиома новорожденных зависит от образа жизни беременной женщины, ее диеты и физической нагрузки.

Позже присутствие микроорганизмов в меконии было подтверждено другими исследованиями [60, 89]. Авторы этих работ установили, что преобладание в меконии условно-патогенных бактерий ассоциировалось с предрасположенностью младенцев к аллергическим и респираторным заболеваниям.

В 2014 году исследователи из Техасской детской больницы в Хьюстоне определили генетические последовательности бактерий из плацент 320 женщин. Ткани брались сразу же после родов, изнутри плаценты, то есть отобранные образцы не соприкасались с микробиотой родовых путей. В исследованных тканях был обнаружен удивительно широкий спектр бактерий. Выявление этого микробного сообщества свидетельствует о существовании уникального плацентарного микробиома, который, бесспорно, представляет важнейшее значение для развития плода и последующего становления микробной системы ребенка [34].

Используя метагеномный анализ, ученые обнаружили в плаценте бактерии пяти основных таксонов микробиома взрослого человека. Это представители типов: *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* [12, 14, 116]. Главной неожиданностью для ученых стало то, что эти микроорганизмы отличались от кишечных и вагинальных микросимбионтов женщин, но оказались идентичными бактериям, широко представленным в составе биоценоза ротовой полости. При этом плацентарный микробиом женщин, родивших преждевременно (до 37 недели беременности), имел существенные отличия по сравнению с составом микробиома родильниц, выносивших ребенка полный срок. В связи с этим был сделан вывод, что патологический микробиом плаценты может быть фактором риска преждевременных родов. Кроме того, как установили исследователи, на состав плацентарной микрофлоры негативно влияют перенесенные матерью до родов инфекционные заболевания, в первую очередь, инфекции мочевыводящих путей в первый триместр беременности [116].

Следует отметить, что микрофлора ротового происхождения обнаруживались в амниотической жидкости женщин и ранее. Так еще в 2002 году появилось сообщение об изоляции из околоплодных вод беременных с запланированным кесаревым сечением фузобактерий и стрептококков, идентичных микрофлоре ротовой полости. Но тогда исследователи сделали вывод о возможности инфициро-

вания околоплодных вод условно-патогенными микроорганизмами за счет их транслокации из ротовой полости по кровотоку, и предложили рассматривать этот феномен в качестве одного из маркеров осложненной беременности [39].

Выявление в плаценте собственной микробной экологии, которая, бесспорно, оказывает существенное влияние на рост и развитие плода, в том числе на формирование его микробиома, свидетельствует о более масштабном влиянии микробной системы женщины на здоровье ребенка, чем предполагалось еще недавно. Кроме того, полученные результаты являются еще одним доказательством справедливости положения о тесной взаимосвязи локальных биоценозов организма, объединенных в единую микробную экологическую систему, участвующую в самых различных функциях и реакциях других органов и систем, обеспечивая и поддерживая гомеостаз.

Таким образом, в нормальных условиях адаптация ребенка к жизни в микробном мире начинается задолго до рождения и от качества внутриутробного микробного окружения зависит как развитие плода, так условия рождения и постнатального здоровья и развития ребенка. Встреча с физиологическими микроорганизмами уже в утробе матери – это важнейший механизм длительной адаптации плода и его иммунологического аппарата к жизни в мире микробов, в который он попадет после рождения. В этой связи чрезвычайно важным представляется оздоровление микробиома женщины еще на стадии планирования беременности с дальнейшим поддержанием его нормального состояния на протяжении всей беременности и периода грудного вскармливания ребенка, то есть в периоды максимального воздействия микробиоты женского организма на формирование у ребенка собственного микробиома. При этом внимание должно уделяться не только состоянию кишечного и вагинального биоценозов, но и всех остальных биотопов организма, включая ротовую полость.

После рождения организм ребенка пополняет свой начальный пренатальный микробиом, прежде всего, биотой родовых путей матери и ее кожи. Этот второй этап колонизации чрезвычайно важен для формирования полноценной микробной системы. Дети, рожденные путем кесарева сечения и лишённые поступления в биотопы вагинальной и кишечной микрофлоры матери, отличаются более длительным и болезненным конструированием биоценозов, чаще подвергаются колонизации госпитальными штаммами, развитию дисбиозов и инфекционных заболеваний [9, 17, 20, 25, 28].

Важнейшее значение имеет поступление в пищеварительный тракт младенца сразу же после рождения первых порций молозива, содержащего не только ценные питательные, иммунные и бифидогенные факторы, но и живую микрофлору [20, 47, 51, 76, 90, 95, 100].

Если ранее существовало мнение об относительной стерильности молока здоровых женщин и возможную контаминацию его только микрофлорой кожи в области молочных желез, то в последнее время установлено существование специфического микробиома грудно-



го молока. Бактериальное сообщество данного физиологически ценного для младенца субстрата, бесспорно, выполняет важные функции в становлении его микробной экологической системы. Согласно результатам работы группы испанских и финских ученых, молоко здоровой женщины содержит сотни видов различных бактерий [83, 84]. Причем наибольшим разнообразием отличается молозиво, в котором ученые обнаружили более 700 видов микроорганизмов.

В нормальных условиях микробиота женского молока представляет собой дополнительную дозу физиологических бактерий, попадающих *per os* в пищеварительный тракт ребенка. Это эффективный природный синбиотик, играющий существенную роль в оптимизации становления микробиома в постнатальном периоде. С увеличением периода лактации состав молока меняется в сторону уменьшения видового разнообразия, что ассоциируется с увеличением разнообразия собственной микрофлоры младенца и снижением потребности в притоке такого видового разнообразия микрофлоры с молоком. Большое значение на этом этапе, очевидно, приобретает усиление формирующегося микробиома за счет бифидогенных и иммунных факторов молока.

Известно, что в период лактации физиологические бактерии накапливаются в значительном количестве на поверхности сосков и ареол молочных желез здоровой кормящей женщины, откуда также поступают в молоко и пищеварительный тракт ребенка, укрепляя формирующийся микробиом [47, 76]. То есть природой предусмотрен целый ряд факторов, способствующих заселению биотопов ребенка физиологической микрофлорой, усиливающей его адаптационные механизмы при переходе в новую, значительно более агрессивную среду обитания.

Сроки первого прикладывания к груди и грудное вскармливание ребенка вносят существенный вклад в формирование здорового микробиома. Дети, получающие грудное молоко, отличаются от детей, вскармливаемых адаптивными смесями, более здоровым кишечным микробиоценозом с преобладанием бифидобактерий и лактобацилл, имеют лучшую устойчивость к инфекционным заболеваниям, для них характерно более физиологичное развитие механизмов иммунного ответа [17, 20, 21, 47].

Проследив некоторые закономерности становления микробиома у практически здоровых детей, американские ученые пришли к выводу о важнейшем значении в этом процессе изменений состава пищи и возраста ребенка [73]. С увеличением возраста младенца и при введении прикорма значительно возрастает филогенетическое разнообразие микробиома [73, 96]. Если в первые недели после рождения в метагеноме кишечного сообщества ребенка в преобладающем количестве обнаружены гены, ответственные за ферментацию лактозы и олигосахаридов женского молока, то с введением в рацион твердой пищи отмечено резкое возрастание числа генов, ассоциированных с расщеплением растительных углеводов, деградацией ксенобиотиков, синтезом расширенного спектра короткоцепочечных жирных кислот,

биосинтезом витаминов и аминокислот. Таким образом, одним из важнейших регуляторов состава и функционального разнообразия микробиома, соответствующего различным возрастным этапам жизни, является рацион питания ребенка. При завершении периода грудного вскармливания микробиом ребенка очень быстро становится идентичным микробиому взрослого человека, что наделяет его новыми свойствами, в том числе способствует эффективному использованию в качестве энергетического и пластического материала нутриентов новой, более сложной пищи.

Огромный биологический потенциал микробиома и его уникальная роль в формировании и поддержании здоровья ребенка свидетельствует о необходимости усиления внимания ученых и практикующих врачей к вопросу оптимизации процесса становления микробной системы в пери- и постнатальном периодах и сохранения его в здоровом состоянии в дальнейшем.

В связи с чрезвычайно сложным, мультифакторным и многоэтапным процессом физиологической микробной колонизации новорожденные и дети раннего возраста представляют наиболее уязвимый контингент населения относительно серьезности последствий расстройств микробиологического характера. Если у взрослых и детей старшего возраста дисбиозы обусловлены нарушением уже сформированного микробиома, то у детей раннего возраста дисбиозы развиваются на фоне нарушения природных, очень хрупких механизмов первичного становления микробиоты. Неонатальные микробиологические расстройства очень быстро хронизируются и сформированный в раннем возрасте патологический микробиом в дальнейшем очень сложно поддается восстановлению. Вместе с тем, находящийся в стадии становления микробиом новорожденного значительно легче возвратит к нормальному процессу, чем постоянные микробиомы детей и взрослых.

Поскольку микробиологические процессы, происходящие на первом году жизни, особенно в неонатальном периоде, закладывают фундамент для дальнейшего здоровья ребенка, вопросы становления микробиома, регулирующего взаимоотношения между организмом и окружающей средой и способствующего оптимальной адаптации ребенка к внеутробным условиям жизни, заслуживают большого внимания.

Формирование микробиома младенца происходит в неразрывной связи с онтогенетическим развитием мукозального и системного иммунитета, физиологическим созреванием и развитием органов пищеварительной, нервной и эндокринной систем. Поэтому нормальный процесс заселения биотопов физиологической микробиотой, прежде всего, препятствует нарушениям в этих звеньях гомеостаза, также предотвращает развитие патологии, ассоциированной с нарушением витаминного и минерального обмена, в частности рахита, железодефицитной анемии и др. [44, 61, 62, 67, 72, 94, 98, 110, 119].

Несмотря на то, что процесс формирования микробиома занимает достаточно длительный период времени, начиная еще с внутриутробного периода

жизни, уже первые микроорганизмы, попадающие в организм, активно включаются в процессы его жизнедеятельности, определяя физиологическое или патологическое развитие иммунной системы и других жизненно важных органов и систем. Поэтому использование профилактических мероприятий, способствующих оптимизации становления здорового микробиома и предупреждения его патологических изменений, как у женщины, так и у ее ребенка, играют огромную роль в формировании и сохранении здоровья детей.

В связи с тем, что ключевую роль в формировании микробиома младенца играет микрофлора матери, причем практически всех локальных биоценозов (кишечника, урогенитальной системы, кожи, ротовой полости, молочных протоков) и на всем этапе беременности и грудного вскармливания, микробиологическое здоровье женщины является основным фактором, определяющим становление и функционирование микробиома ребенка. Даже покидая организм матери, иммунологически незрелый организм новорожденного в первые недели жизни, то есть в период наиболее активного формирования его собственной микробной экосистемы, оказывается полностью зависимым от активности индигенной микробиоты матери. Ее здоровая ротовая, вагинальная, кишечная, кожная и молочная микрофлора при поддержке иммунных и пребиотических факторов грудного молока, способствующих селективной пролиферации в биотопах ребенка наиболее физиологичных для его организма бактериальных симбионтов, благоприятствует становлению у новорожденных физиологического микробиома и благополучной постнатальной адаптации организма [9, 10, 20, 21, 29, 33].

В то же время, патологический микробиом матери является источником инфицирования ребенка микрофлорой, опасной для здоровья новорожденного. Это свидетельствует о необходимости ответственного отношения женщины и наблюдающего ее врача к состоянию микробной экологической системы с целью своевременного предупреждения развития или усугубления дисбиотических нарушений.

Учитывая серьезность последствий микробиологических расстройств, как для здоровья матери, так и ребенка, очевидна необходимость проведения оздоровительных мероприятий у женщины еще до наступления беременности, а также у новорожденных групп риска, начиная с первых дней жизни. Коррекция микробиоценоза организма женщины до начала беременности, а затем весь срок вынашивания ребенка, способствует формированию оптимального микробиологического и иммунного гомеостаза в системе мать-плацента-плод и физиологической микробной колонизации организма новорожденного [4, 30, 31]. При отсутствии профилактических мероприятий у младенца могут сформироваться устойчивые нарушения микробиома, которые с увеличением возраста устранить значительно сложнее, поскольку патологический биоценоз успевает запустить развитие хронических нарушений в различных органах и системах и, прежде всего, в иммунной системе [9, 20, 32, 38, 46].

Актуальность проблемы дисбиозов у женщин, особенно во время беременности и послеродовом периоде, и у новорожденных способствовала активизации исследований в области пробиотической профилактики и терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Результаты исследований приводят к выводу, что пробиотики должны стать обязательным компонентом схем подготовки женщин к зачатию, профилактике осложненной беременности и родов, а также реабилитации женщин после внутрибольничного инфицирования, перенесенных гнойно-септических процессов и другой патологии, ассоциированной с микробиологическими нарушениями.

На сегодняшний день накоплен достаточно обширный положительный опыт лечебно-профилактического применения пробиотиков с целью профилактики и устранения дисбиотических нарушений у женщин на всем протяжении периода беременности и в послеродовом периоде [6, 11, 45, 56, 65, 87].

Большая часть научных публикаций в этой области посвящена лечению женщин с бактериальным вагинозом, поскольку данная форма дисбиотической патологии является серьезным риском осложнения беременности и родов. Во многих случаях, протекая бессимптомно, вагинальный дисбиоз не только может оказать существенное влияние на здоровье самой женщины, течение ее беременности и послеродового периода, но и привести к патологическим изменениям микробиома младенца и развитию ассоциированных с этим заболеваний [4, 11, 20].

По данным В. Anderson [37], у 84,6% беременных с задержкой развития плода был обнаружен бактериальный вагиноз в сочетании с инфекциями, передающимися половым путем, что подтверждает важность пробиотической подготовки женщин к беременности и родам. В свою очередь, Orendi J.M. et al. [93] сообщают, что внутриутробная инфекция, возникающая при усложнении дисбиоза беременной, является одним из механизмов генеза 25–40% преждевременных родов. Результаты исследований австралийских ученых показали, что амниотическая жидкость женщин, родивших преждевременно, в отличие от женщин, родивших в срок, содержит значительное разнообразие условно-патогенных микроорганизмов (не менее 18 таксонов). Среди микроорганизмов, выявленных культивированием и методом ПЦР, кроме бактерий, оказались также условно-патогенные грибы вида *Candida albicans*. По мнению исследователей, выявленное ими бактериально-грибковое сообщество является серьезным фактором осложнения беременности, поскольку количество видов условно-патогенной флоры ассоциировалось с тяжестью патологических процессов [52].

Пробиотическая терапия или профилактика на основе физиологической микрофлоры является наиболее безопасным методом восстановления или поддержания биоценоза женщины, особенно беременной и защиты плода от инфицирования опасной микрофлорой. Пробиотические бактерии могут воздействовать на вагинальный биоценоз как непосредственно, так и путем мо-

дуляції імунних механізмів. Установлено, що деякі пробіотическіе лактобацилли способны проникати через дисбіотическую біопленку і руйнувати її за рахунок синтезу бактеріоцинів, жирних кислот, перекиси водороду і других біологіческіе активних метаболітів [102].

Результати плацебо-контролюємих іслєдувань показали, що у доношєнних новорождєнних, получающих с первого дня жизни пробіотик на основе лактобацилл вида *Lactobacillus plantarum*, наблюдалась колонізація слизистых молочнокислыми бактеріями, которые подавляли проліферацію условно-патогенной грамотрицательной флоры, преобладающей у детей, получающих плацебо [101].

Назначеніє комплексной пробіотической профилактики беременным женщинам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с нарушениями микробиоценозу кишечника и влагалища, способствовала улучшению состояния здоровья новорождєнних. Женщины принимали мультипробіотики из серии «Симбітер®» интравагинально и per os. Кроме того, перед родами и после них мультипробіотической суспензией обрабатывали соски и ареолы молочных желез наблюдаемых пациенток. Трехмесячное наблюдение показало, что у новорождєнних от матерей, прошедших комплекс пробіотической подготовки, легче протекал период неонатальной адаптации, у этих детей быстрее формировался физиологический микробиом, значительно реже развивались инфекционные и неврологические заболевания [15, 16].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование среди 62 пар мать-младенец, показало, что пробіотики, применяемые во время беременности и кормления грудью, способны усилить иммунопротективный потенциал грудного вскармливания и защитить ребенка от атопического дерматита в течение первых двух лет жизни. При этом у матерей, получавших пробіотики во время беременности и лактации, отмечалось увеличение в молоке уровня противовоспалительного цитокина TGF- $\beta$  [97].

Рядом исследований установлено, что эффективность профилактики нарушений микробной системы и заболеваний, ассоциированных с ними, у детей значительно повышается при комплексном применении пробіотиков у матери и младенца [11, 88, 102].

Авторы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования пришли к выводу, что использование пробіотиков в диете матери перед родами и затем у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, положительно влияет на процесс созревания иммунитета кишечника у детей первого года жизни. Общие уровни IgM, IgA, и IgG к 12-месячному возрасту были более высокими у детей, которые в течение трех месяцев были исключительно на грудном вскармливании с добавлением пробіотика, чем у грудных детей, получающих вместо пробіотика плацебо [88].

Dotterud C.K. et al. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показал значительное снижение риска развития аллергических заболеваний (экзема и/или атопическо-

го дерматита) у детей до двухлетнего возраста, матери которых получали пробіотики на основе лактобацилл и бифидобактерий, начиная с 36 недели беременности до трех месяцев после родов в период грудного вскармливания младенца [55].

Ведущей причиной неонатальной смертности и детской инвалидности являются преждевременные роды. Недоношенные новорождєнные, отличающиеся незрелостью пищеварительного тракта и недостаточной подготовкой слизистых к заселению их физиологической микрофлорой, составляют группу повышенного риска по развитию некротического энтероколита, сепсиса, менингита и других серьезных заболеваний с высокой степенью смертности.

Часто угрозой жизни недоношенных детей являются условно-патогенные грибы рода *Candida*, которые значительно стимулируются медикаментозной терапией, особенно антибиотиками. Опасность неонатальных кандидозов заключается в высоком патогенном потенциале возбудителей, их способности вызывать у недоношенных детей сепсис и тяжелые неврологические заболевания [41, 81, 92].

С применением метагеномного анализа микробиома недоношенных новорождєнних с малой массой тела установлена высокая концентрация в составе их кишечного биоценоза агрессивных видов грибов рода *Candida*, характеризующихся высокой инвазивной активностью [75, 82].

Риск инвазивных грибковых инфекций значительно выше у недоношенных детей с очень малой массой тела при рождении, которые в комплексе интенсивной терапии получают антибиотики. В настоящее время не существует ни одного антибактериального средства, которое действовало бы исключительно на патогенные микроорганизмы, не затрагивая индигенную флору. Ассоциированные с приемом антибиотиков нарушения микробиоценозу кишечника, сопровождающиеся снижением колонизационной резистентности организма, создают благоприятные условия не только для инфицирования большого экзогенными нозокомиальными штаммами, но и для повышения вирулентности условно-патогенных представителей аутофлоры. В биоценозе детей с очень низкой массой тела после проведенной антибиотикотерапии отмечается бедное видовое разнообразие бактериальной флоры с преобладанием антибиотикорезистентных бактерий, в частности представителей видов *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium*, которые во многих случаях становятся этиологическим фактором развития сепсиса [79, 80, 91, 105].

Исследования группы ученых из Вагенингенского университета (Нидерланды) показали, что использование антибиотиков у матери или ребенка препятствует формированию нормального микробиома, даже при наличии грудного вскармливания младенца. У этих детей в составе кишечной микрофлоры преобладали энтерококки, клостридии и эшерихии при полном отсутствии бифидобактерий [57]. Показано, что отдельные пробіотики на основе лактобацилл способны уменьшить риск гастроинтестинальной колонизации *Candida* и позднего сепсиса у недоношенных



новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии. Дети, принимающие пробиотики, характеризовались также меньшей частотой неврологических нарушений на первом году жизни по сравнению с контрольной группой [103].

Использование инактивированного пробиотика на основе бифидобактерий и лактобацилл приводило к улучшению качественного состава кишечной микрофлоры и увеличению в фекалиях недоношенных младенцев секреторного иммуноглобулина А [48].

Антибиотико-ассоциированная диарея (ААД) – еще один пример негативного воздействия антибиотиков на организм младенца. Этиологическим фактором ААД большинство исследователей считают клостридии, в частности вида *Clostridium difficile*. Эти микроорганизмы вызывают около 10-20% всех случаев ААД (псевдомембранозный колит). Французские ученые, основываясь на результатах своих исследований, пришли к выводу, что к колонизации новорожденных клостридиями не всегда приводит антибактериальная терапия. Этими микроорганизмами насыщена сама госпитальная среда, которая в большинстве случаев является источником колонизации детей [58]. Напротив, по данным S. Matsuki и соавт. [85], инфицирование новорожденного клостридиями в родильном доме происходит от матери. Установлено, что 50-70% новорожденных могут быть бессимптомными носителями *Clostridium difficile*, что связывают с низкой колонизационной резистентностью кишечника детей раннего возраста. Прием антибиотиков может селективно увеличивать агрессивный потенциал клостридий и способствовать развитию болезни.

Помимо *Clostridium difficile*, возбудителями антибиотико-ассоциированной диареи у новорожденных и детей раннего возраста могут быть представители видов *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* sp., *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida* и др. По данным метаанализа, проведенного в 2010 г. G. Bernaldo Aponte с соавт., пробиотики могут быть эффективными при хронической (персистирующей) диарее у детей. Включение пробиотиков на основе физиологических бактерий в схему лечения способствовало сокращению кратности стула и длительности заболевания. Неблагоприятных побочных эффектов используемых пробиотиков в исследовании выявлено не было [42]. В Кокрановском систематическом обзоре [71] показана эффективность некоторых пробиотиков в профилактике развития ААД у грудных детей. Анализ 16 исследований, в которых участвовали 3432 ребенка, позволил сделать вывод, что дозы пробиотических бактерий выше  $5 \times 10^9$  клеток в сутки достоверно снижают риск развития ААД у детей грудного возраста.

Профилактический эффект в отношении острых кишечных заболеваний у младенцев в ряде исследований показали бифидосодержащие пробиотики [35, 111]. Авторы подчеркивают штаммо- и дозозависимый эффект используемых препаратов. Использование трехштаммовой пробиотической смеси показало повышение эффективности лечения детей раннего возраста, что выражалось

в уменьшении остроты диареи и продолжительности пребывания детей в стационаре [49].

Все больше накапливается данных относительно более высокой эффективности поливидовых пробиотиков. Клинические исследования показали, что они оказались более действенными при лечении детей с антибиотико-ассоциированной диареей. Эффективность поливидовых пробиотиков также продемонстрирована на животных [112].

Согласно современным рекомендациям, все больные, получающие антибиотики, должны пройти курс пробиотической профилактики. Бесспорно, что данные рекомендации должны базироваться на результатах экспериментального и клинического изучения чувствительности пробиотических микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам. В некоторых исследованиях показано, что прием пробиотика на основе молочнокислых бактерий способен предотвратить снижение популяций кишечных лактобацилл, связанное с применением антибиотиков [40, 64, 99, 113, 120]. В других сообщениях подчеркивается, что одновременный прием антибиотиков с пробиотиками возможен только с учетом резистентности пробиотических микроорганизмов к используемым антибактериальным препаратам. В этом отношении более эффективными являются поливидовые пробиотики [7, 74, 86].

На базе кафедры детских инфекций Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца проведены исследование, в котором изучали эффективность включения отечественного мультипробиотика «Симбитер®» в комплексное лечение детей с инфекционной патологией (гнойный менингит, лакунарная ангина, пневмония). Контрольной группе детей (n=36) назначали стандартную терапию основного заболевания, в том числе и антибактериальные средства (пенициллин, цефтриаксон, цефотаксим). Основная группа (n=34) дополнительно получала мультипробиотик «Симбитер®», который отличается резистентностью к наиболее распространенным антибактериальным средствам. Препарат назначался на весь период антибиотикотерапии и в течение 10 дней после ее отмены. Применение мультипробиотика «Симбитер®» позволило уменьшить выраженность основных побочных симптомов антибиотикотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, боль в животе, вздутие живота, рвота), что позволило авторам исследования сделать вывод о целесообразности его включения в комплексную терапию инфекционных заболеваний [7].

Одной из основных причин смертности у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении является некротический энтероколит (НЕК) [43, 50, 91]. Это заболевание быстро поражает слизистую оболочку кишечника и может стать основанием для удаления его части. Достаточно эффективным средством профилактики НЕК является грудное молоко, способствующее заселению кишечника полезной микрофлорой, оказывающей оздоровительную функцию на слизистую оболочку и повышающей защитную функцию организма. Для усиления благоприятного воздействия груд-



ного молока целесообразно энтеральное использование пробиотиков. У новорожденных, которые не получают грудного молока, профилактика развития некротического энтероколита за счет обогащения рациона питания пробиотическими добавками, оптимизирующими процесс формирования здорового микробиома, является крайне необходимой. Многие исследования показали целесообразность использования пробиотиков для этой цели [50, 59, 77, 78, 104, 105, 107, 114].

Метаанализ 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены 1425 недоношенных новорожденных, показал, что энтеральное введение пробиотиков значительно уменьшает количество случаев тяжелого некротического энтероколита у детей и, кроме того, приводит к достоверному снижению смертности от этого заболевания детей с массой тела при рождении менее 1000 г [36]. Авторы исследования уверены в необходимости широкого использования пробиотиков в профилактических целях у недоношенных детей.

Рандомизированное исследование, проведенное на Тайване среди 367 детей с очень низкой массой тела при рождении, показало, что ежедневное двукратное назначение пробиотика, содержащего штаммы видов *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium infantis*, на фоне грудного вскармливания снижает частоту и тяжесть некротического энтероколита [78].

В другом плацебо-контролируемом исследовании в перинатальном центре Shaare Zedek (Израиль) из 72 младенцев с очень низкой массой тела, получавших пробиотическую смесь, состоящую из представителей видов *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* и *Bifidobacterium bifidum*, у 3 (4%) был диагностирован некротический энтероколит. В то же время, в группе контроля, состоящей из 73 детей, находившихся на грудном или смешанном вскармливании, заболели 12 детей (16,4%). При этом тяжелая форма некротического энтероколита (стадия 2 или 3 по Bell) в пробиотической группе развилась у 1 ребенка из 72 (1%), а в группе контроля - диагностировано 10 таких случаев среди 73 пациентов (14%) ( $P=0,013$ ) [43].

В обзоре, выполненном японскими учеными, суммированы данные клинических исследований, проведенных в Токио и касающихся пользы от применения штамма бифидобактерий из вида *Bifidobacterium breve* у недоношенных новорожденных [118].

Для оценки защитного эффекта пробиотического штамма *B. breve* M-16V в отношении профилактики развития НЕК и других инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных было проведено клиническое исследование с участием 338 детей, родившихся с очень низкой массой тела (общая продолжительность исследования составила 5 лет). Пациентам назначался пробиотик *B. breve* M-16V в дозе 109 КОЕ/сутки с первых часов после рождения, группу контроля составили 226 недоношенных детей, не получавших пробиотик. Как оказалась, частота некротического энтероколита была статистически достоверно меньше в группе применения бифидобактерий по сравнению

с контролем. Общая частота инфекционных заболеваний также была статистически достоверно ниже в группе применения пробиотика.

Deshpande G. et al. [54] на основании метаанализа рандомизированных контролируемых исследований показывают, что профилактическое использование пробиотиков у недоношенных новорожденных снижает заболеваемость НЕК на 30%, независимо от используемого пробиотика.

Таким образом, назначение пробиотиков на основе физиологических бактерий является весьма эффективной мерой профилактики НЕК и других инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных. Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют в пользу применения пробиотиков с доказанной эффективностью для профилактики развития этой тяжелой патологии.

Несмотря на позитивные результаты исследований лечебного и профилактического использования пробиотиков в неонатологии, некоторые специалисты не рекомендуют применение пробиотиков у глубоко недоношенных детей во время острого заболевания, в частности сепсиса или НЕК, в связи с отсутствием убедительных доказательств их эффективности и безопасности в таких клинических случаях. Данные опасения в большей степени обусловлены описанными в литературе случаями сепсиса с обнаружением в крови штаммов некоторых лактобацилл и сахаромикетов, входящих в состав применяемых в лечении пробиотиков [53]. Вместе с тем, уже полученные позитивные результаты исследований свидетельствуют о целесообразности и перспективности продолжения исследований в данном направлении.

Частой проблемой у детей первых месяцев жизни являются кишечные колики. В подавляющем большинстве случаев колики возникают вследствие приспособления желудочно-кишечного тракта ребенка к новым условиям [117]. Поскольку при частых коликах у детей выявляются нарушения в становлении кишечной микробиоты, предлагается введение в рацион пробиотических смесей [108].

Исследование итальянских ученых из Туринского университета показывает позитивное воздействие отдельных пробиотических лактобацилл на состояние новорожденных и детей первых месяцев жизни при кишечных коликах. Похожие результаты показали и другие исследования [63, 69]. Пробиотики на основе молочнокислых бактерий, по данным исследователей, наряду с уменьшением интенсивности кишечных коликов, уменьшали частоту срыгиваний и рвоты, благоприятно влияли на перистальтику кишечника недоношенных новорожденных. Francesco Savino с коллегами было установлено, что в кишечной микрофлоре у детей, страдающих коликами, в гораздо меньшем количестве содержатся молочнокислые бактерии и чаще встречаются анаэробные грамотрицательные микроорганизмы. Семидневный курс использования лактобациллярного пробиотика в рандомизированном слепом проспективном исследовании показал значительное снижение симптомов проявления коликов у 95% младенцев, по сравнению с контрольной группой детей, где только 7% ответили на терапию симетиконом ( $p < 001$ ) [107].

Исследования показали, что грудное вскармливание и добавление пробиотиков на основе бифидобактерий может поддержать оптимальный состав микробиоты кишечника и улучшить ответ на вакцины в раннем детском возрасте. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что преобладание у детей в раннем возрасте в микробиоте кала бифидобактерий может стимулировать развитие вилочковой железы и иммунологические ответы как на пероральные, так и на парентеральные вакцины. В то же время, уменьшение в составе микробиоты количества бифидобактерий и увеличение популяций условно-патогенных микроорганизмов может способствовать возникновению системного воспаления, развитию иммуносупрессии и менее выраженному ответу на введение вакцин [68, 86].

Кроме того, патологическая микробиота может непрямым образом изменять ответ на введение вакцин путем модификации механизмов развития Т-лимфоцитов. Huda M. N. с коллегами подчеркивают, что пробиотики особенно полезны детям раннего возраста, которые подвержены частым инфекционным заболеваниям, госпитализациям и, в связи с этим, назначению антибиотиков, повреждающих микробиом ребенка. Исключительно грудное вскармливание и использование пробиотиков, содержащих физиологические бактерии, способствует поддержанию оптимального состава микробиоты, ее функциональной активности и улучшению за счет этого ответа на вакцинацию в раннем детском возрасте [68].

Предполагается, что процесс формирования микробиома определяет предрасположенность ребенка к аллергии. Исследования Shreiner A. с соавт. показали заметные различия в составе кишечной микрофлоры здоровых и лиц, склонных к аллергическим реакциям, а также, возможность облегчения проявлений аллергии путём использования пробиотиков [109].

Ряд исследований, посвященных изучению влияния пробиотиков, принимаемых матерью и ребенком в перинатальный и постнатальный периоды, показывают перспективы пробиотической профилактики развития atopических заболеваний у младенцев. Очень важно при этом использование пробиотиков как беременными, так и детьми после рождения [5, 55, 97].

Показаны перспективы использования отечественных мультипробиотиков группы «Симбитер®» для профилактики и лечения atopических заболеваний [2, 5]. Так, при их клиническом использовании отмечалась выраженная позитивная клиническая динамика кожных проявлений заболевания на фоне позитивной динамики иммунологических и микробиологических показателей.

Появляется все больше обнадеживающих результатов исследований, подтверждающих целесообразность использования пробиотиков для профилактики у детей респираторных заболеваний. Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование было проведено с 1 декабря 2000 г. по 30 сентября 2002 г. в 14 центрах по уходу за ребенком в области Беэр-Шева (Израиль). В исследовании были включены здоровые доношенные дети возрас-

том от 4 до 10 месяцев. Продолжительность наблюдения для каждого участника составила 12 недель. Использование пробиотиков на основе лактобацилл и бифидобактерий показало значительное снижение частоты заболеваемости детей респираторной патологией, сокращение продолжительности болезни и позволило уменьшить дозу применяемого в терапии антибиотика [115].

В течение трех месяцев (ноябрь 2009 г. – декабрь 2010 г.) проводились рандомизированные плацебо-контролируемые исследования эффективности мультипробиотика «Симбитер®» в профилактике сезонных респираторных заболеваний детей, проживающих в закрытых детских учреждениях. В исследованиях участвовали 110 здоровых детей возрастом от 1 месяца до 4 лет. Дети не получали никаких средств химиопрофилактики респираторных заболеваний в период проведения исследований и последующий период наблюдения. Исследования показали, что дети, принимающие мультипробиотик, значительно реже болели респираторной патологией. При этом тяжесть заболевания и длительность основных симптомов была меньше, по сравнению с детьми контрольной группы. Легкое течение болезни у детей «пробиотической группы» уменьшает вероятность развития осложнений болезни и исключает необходимость назначения антибактериальных препаратов [8].

Длительные наблюдения украинскими учеными (ГУНИИПАГ) показали, что курсовое назначение мультипробиотиков «Симбитер®» и «Апибакт®» детям с частыми респираторными заболеваниями, рецидивирующими бронхитами, с ревматическими болезнями оказывает выраженное позитивное воздействие на организм. Дети из группы риска, прошедшие профилактические курсы приема мультипробиотиков с первых дней жизни, в 2,3 раза меньше болеют острыми инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного и респираторного тракта, в 2,1 раза – аллергическими заболеваниями и в 3,6 раза реже требуют лечения в условиях стационара [1].

Таким образом, в настоящее время, учитывая многочисленные результаты исследований, целесообразность использования пробиотиков для профилактики и устранения дисбиотических нарушений у детей является общепризнанной и неоспоримой. Вместе с тем, вопрос о профилактическом использовании пробиотиков в неонатологии все еще вызывает много дискуссий.

В частности, существует мнение, что назначение пробиотических препаратов практически здоровым новорожденным является нецелесообразным, поскольку может препятствовать приживлению физиологических штаммов матери. Однако необходимо учитывать, что сразу же после рождения ребенок попадает в мир, плотно заселенный условно-патогенными микроорганизмами, среди которых особую опасность для его здоровья представляют госпитальные штаммы. Если у взрослого человека большая часть экзогенной микрофлоры погибает за счет активности механизмов специфической и неспецифической защиты, организм новорожденного менее защищен от внешней микробиологической атаки.

Поэтому значительная часть попадающих в его организм микробных клеток имеют шанс выжить и нарушить механизмы формирования микробиома.

Основная защита организма новорожденного – это контакт с телом здоровой матери и естественное вскармливание. В современных условиях данный превентивный механизм в большинстве случаев не является достаточно эффективным. Об этом свидетельствует, в частности тот факт, что если ранее фаза транзиторного дисбиоза у здоровых новорожденных длилась 6–8 суток, то в настоящее время этот процесс продолжается не менее месяца, а иногда достигает 2–3 лет [9].

В неонатальном возрасте, характеризующемся максимальным напряжением всех адаптивных реакций организма, чрезвычайно большое значение имеет спектр контактирующей с ним микрофлоры и степень ее агрессивных свойств. Легко уязвимый организм новорожденного подвержен высокому риску колонизации госпитальными штаммами потенциальных патогенов и внедрению их в состав приэпителиальных биопленок. Образующиеся при этом «дефектные» биопленки отличаются высокой устойчивостью, способствуют развитию и хронизации патологических процессов не только в пищеварительном тракте, но и в других органах и системах [18, 19, 28].

Традиционное использование при неонатальных инфекциях антибактериальных препаратов еще больше усложняет процесс формирования нормальной микробиологической системы, поскольку повышает селективные преимущества условно-патогенной флоры за счет пролиферации антибиотикорезистентных бактериальных клонов. Кроме того, возникает опасность развития кандидомикозов, псевдомембранозного энтероколита и других осложнений. Поэтому пробиотическая оптимизация процесса формирования микробиома у новорожденных, в том числе недоношенных детей, является одним из эффективных подходов к их благополучной постнатальной адаптации.

Существующие до настоящего времени разногласия относительно эффективности пробиотиков у новорожденных в различных клинических ситуациях, в значительной степени обусловлены использованием в исследованиях препаратов разного состава. Несмотря на сложившееся общее мнение о целесообразности использования пробиотиков, клинический эффект ряда препа-

ратов не доказан, а механически переносится с других препаратов сходного видового состава. Это недопустимо, поскольку среди огромного многообразия штаммов внутри каждого вида микроорганизмов лишь немногие из них обладают высокой пробиотической эффективностью.

Выбор пробиотика для новорожденных играет ключевую роль в получении позитивного результата. «Детский» пробиотик должен обладать рядом биологических характеристик, прежде всего, убедительно доказанной безопасностью. С целью предупреждения отдаленных нежелательных результатов влияния на здоровье ребенка следует воздержаться от рутинного использования многих пробиотиков, содержащих виды микроорганизмов, не типичные для микробиома ребенка, а также дополнительные ингредиенты немикробного происхождения.

Начиная с 2001 года, украинские неонатологи используют у новорожденных для профилактики микробиологических нарушений и ассоциированной с ними патологией отечественный мультипробиотик «Симбитер® ацидофильный». Многолетняя практика использования мультипробиотика показала его хорошую переносимость и безопасность при использовании даже у глубоко недоношенных детей.

Прием «Симбитера ацидофильного» ведет к быстрому и эффективному восстановлению баланса кишечной микрофлоры, а также устранению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей. Использование мультипробиотика в составе комплексных схем лечения недоношенных детей с некротическим энтероколитом и сепсисом способствует повышению эффективности лечения и ускорению физиологического созревания организма [1, 9, 12, 13, 15, 16, 21-27].

Таким образом, лечебное и профилактическое использование в неонатологии пробиотиков на основе физиологических бактерий является одним из перспективных методов оздоровления детской популяции населения. Безопасность, простота и атравматичность применения привлекает все большее число специалистов к методам пробиотической терапии и профилактики. Вместе с тем, широкое внедрение пробиотиков в практику неонатологии требует дальнейших исследований по оптимизации их применения.

#### Литература

1. Антипкін Ю.Г. Роль мультипробіотика Симбітер в профілактиці перинатальних ускладнень / Ю.Г. Антипкін, Р.О. Моїсеєнко, Ю.В. Давидова [и др.] // Здоровье женщины. – 2009. – №6(42). – С. 171-176.
2. Бережной В.В. Пробиотики в комплексной терапии детей с atopическим дерматитом / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 95–97.
3. Бережний В.В. Антибіоти́коасоційовані порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку з гострою бронхо-легеневою патологією та їх корекція / В.В.Бережний, Д.С. Янковський, І.І Андрікевич // Совр. педиатрия». – 2011. – №4. (38). – С. 172-176.
4. Венцовский Б.М. Микробиологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию / Б.М. Венцовский, В.А. Товстановская, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2002. – №3(11). – С. 86-91.
5. Волосовец А.П. Атопические заболевания и мультипробиотики: современные возможности / А.П. Волосовец, Д.С. Янковский, С.П. Кривоустов [и др.] // Зб. праць науково-практичної конференції «Мікробна екологія людини. Сучасні стратегії використання пробіотиків», Київ, 2011. – С. 22-28.
6. Кравченко О.В. Застосування пробіотика «Симбітер» в комплексному лікуванні бактеріальних вагінозів / О.В. Кравченко, Р.В. Гуцуляк, Д.С. Янковський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – №5. – С. 100-102.
7. Крамарев С.А. Антибиотико-ассоциированные диареи у детей с инфекционными заболеваниями и возможности их профилактики / С.А. Крамарев, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2007. – №4 (17). – С. 157–161.
8. Крамарев С.А. Сравнительная оценка эффективности различных схем профилактического приема мультипробиотика Симбитер в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у детей / С.А. Крамарев, О.В. Выговская, В.В. Бережной [и др.] // Совр. педиатрия». – 2011. – №1 (35).
9. Лукьянова Е.М. Некоторые замечания относительно тактики использования пробиотиков в неонатологии и педиатрии / Е.М.



Лукьянова, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент [и др.] // Современная педиатрия. – 2005. – №3 (8). – С. 230–240.

10. Лукьянова Е.М. К вопросу о поликомпонентности пробиотиков / Е.М. Лукьянова, Д.С. Янковский, Ю.Г. Антипкин, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 186–194.

11. Отт В.Д. Системні порушення мікробіоценозу, їх профілактика та лікування із застосуванням мультикомпонентних пробиотиків у вагітних, годуючих матерів і дітей / В.Д. Отт, Т.Л. Марушко, Л.І. Тутченко [и др.] // Мат. Міжнарод. науково-практ. Конф. „Пробіотики ХХІ століття. Біологія. Медицина. Практика”. – Тернопіль, 2004. – С. 127–132.

12. Патент 69137 А Україна, А 61 К 35/66, А 61 К 35/74. – №20031211284. – Заявл. 09.12.2003; Опубл. 16.08.2004, Бюл. №8. – Спосіб лікування новонароджених з виразково-некротичним ентероколітом. Шунько Є.Є., Янковський Д.С., Димент Г.С., Краснова Ю.Ю.

13. Патент 69138 А Україна, А 61 К 35/74, А 61 К 35/66. – №20031211285. – Заявл. 09.12.2003; Опубл. 16.08.2004, Бюл. №8. Спосіб лікування новонароджених із сепсисом. Шунько Є.Є., Янковський Д.С., Димент Г.С., Краснова Ю.Ю.

14. Стасевич К. В человеческой плаценте нашли ротовую микрофлору / К.Стасевич // Наука и жизнь. – 2014. – № 5.

15. Тутченко Л.І. Особливості формування системи мікробіоценозу у новонароджених та немовлят та шляхи його оптимізації / Л.І. Тутченко, В.Д. Отт, Т.Л. Марушко [и др.] // Журнал практичного лікаря. – 2001. – №5. – С. 24–30.

16. Тутченко Л.І. Вплив комплексної терапії з включенням сучасних біотерапевтичних препаратів на функцію лактації та стан здоров'я немовлят, народжених від жінок з серцево-судинною патологією / Л.І. Тутченко, В.Ф. Лапшин, Т.Л. Марушко [и др.] // Здоровье женщины. – 2006. – № 1(25). – С. 204–207.

17. Урсова Н.И. Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей / Н.И. Урсова // Практика педиатра. – 2006. – №3. – С. 30–37.

18. Ширококов В.П. Новые стратегии в области создания и клинического использования пробиотиков / В.П. Ширококов, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Вісник фармакології та фармацевції. – 2010. – №2. – С. 18–30.

19. Ширококов В.П. Биотические проблемы использования пробиотиков в медицине / В.П. Ширококов, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Сб. трудов IV Национального конгресса по биотике, Киев, 2011.

20. Шунько Е.Е. Новый взгляд на формирование эндомикробиологического статуса у новорожденных детей / Е.Е. Шунько, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Журнал практичного лікаря. – 2003. – №1. – С. 54–61.

21. Шунько Е.Е. Проблемные вопросы микробиологии и антибактериальной терапии новорожденных с перинатальной патологией / Е.Е. Шунько, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент [и др.] // Здоровье женщины. – 2004. – № 4(20). – С. 171–177.

22. Шунько Е.Е. Использование мультипробиотика «Симбитер» в лечении новорожденных с перинатальной патологией / Е.Е. Шунько, Ю.Ю. Краснова, Д.С. Янковский [и др.] // Современная педиатрия. – 2005. – №2(7). – С. 213–217.

23. Шунько Е.Е. Использование мультипробиотика «Симбитер» в лечении детей с перинатальной патологией / Е.Е. Шунько, Ю.Ю. Краснова, Д.С. Янковский [и др.] // Современная педиатрия. – 2007. – №2(9). – С. 215–218.

24. Шунько Е.Є. Сучасна клініко-мікробіологічна концепція підвищення ефективності лікувально-профілактичної допомоги новонародженим / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова // Зб. праць «Роль пробиотиків в охороні здоров'я матері та дитини». – 2006. – С. 33–36.

25. Шунько Е.Є. Сучасні підходи до формування мікробіоценозу, профілактики та лікування інфекцій у новонароджених / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова // Зб. праць сателітного симпозиуму «Сучасні аспекти застосування пробиотиків в педіатрії». – Київ, 2008. – С. 27–30.

26. Шунько Е.Е. Перинатальне застосування пробиотиків – профілактика та лікування / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова // Зб. праць науково-практичної конференції «Мікробна екологія людини. Сучасні стратегії використання пробиотиків», Київ. – 2011. – С. 31–33.

27. Янковский Д.С. Эра пробиотиков. Противоречия, проблемы, дискуссии / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Коллега. – 2005. – № 1–2. – 32 с.; № 3–4. – 52 с.

28. Янковский Д.С. Пробиотическая оптимизация первичного формирования нормальных биоценозов в неонатальном возрасте - залог предупреждения дисбиозов / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Репродукт. здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 192–199.

29. Янковский Д.С. Улучшение репродуктивного здоровья женщины путем оптимизации микробиологии пищеварительного и уrogenитального тракта / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Репродукт. здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 148–154.

30. Янковский Д.С. Использование пробиотиков с целью улучшения репродуктивного здоровья женщины / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2008. – №2(34). – С. 161–170.

31. Янковский Д.С. Перспективы использования пробиотиков у новорожденных / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2008. – №3. – С. 138–147.

32. Янковский Д.С. Место дисбиоза в патологии человека / Д.С. Янковский, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2010. – №1(29). – С. 154–167.

33. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Моисеенко Р.А. Дисбиозы и современные подходы к их профилактике / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Р.А. Моисеенко // Современная педиатрия. – 2010. – №3(31). – С. – 143–151.

34. Aagaard K. The Placenta Harbors a Unique Microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2014. – № 6. – P. 237–265.

35. Allen S.J. Probiotics for treating acute infectious diarrhea / S.J. Allen, E.J. Martinez, J.V. Gregorio [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 11.

36. Alfaleh K. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants / K. Alfaleh, D. Bassler // Cochrane Database Syst Rev. – 2008. – № 23(1):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub2. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. – 2011 - (3):CD005496.

37. Anderson B.L. Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among low-risk pregnant women / B.L. Anderson, S. Cu-Uvin, C.A. Raker [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2011. – Vol. 90. – №5. – P. 510.

38. Antonio M.A. Colonization of the rectum by Lactobacillus species and decreased risk of bacterial vaginosis / M.A. Antonio, L.K. Rabe, S.L. Hillier // J. Infect. Dis. – 2007. – V. 192. – P. 394–398.

39. Bearfield C. Possible association between amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth / C. Bearfield, E.S. Davenport, V. Sivapathasundaram, R.P. Allaker // Br J Obstet Gynaecol. – 2002. – № 109. – P. 527–533.

40. Beausoleil M. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus C11285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Beausoleil, N. Fortier, S. Guenette [et al.] // Can J Gastroenterol. – 2007. – № 21. – p. 732–736.

41. Benjamin D.K. Neonatal Candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopment outcomes at 18 to 22 months / D.K. Benjamin, B.J. Stoll, A.A. Fanaroff [et al.] // Pediatrics. – 2006. – № 117. – P. 84–92.

42. Bernaola Aponte G. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children / G. Bernaola Aponte, C.A. Bada Mancilla, N.Y. Carreazo, R.A. Rojas Galarza // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – № 20 (8): CD007401.

43. Bin-Nun A. Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis In Very Low Birth Weight Neonates / A. Bin-Nun, R. Bromiker, M. Wilschanski [et al.] // Pediatrics. – 2005. – № 117. – P. 192–196.

44. Blaut M. Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease / M. Blaut, T. Clavel // J. Nutr. – 2007. – № 137. – P. 751–755.

45. Burton J.P. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation / J.P. Burton, P. Cadieux, G. Reid // Appl. Environ. Microbiol. – 2003. – V. 69. – P. 97–101.

46. Butel M.J. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis / M.J. Butel, A. Suaui, F. Campeotto [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – № 44. – P. 577–582.

47. Cabrera-Rubio R. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery / R. Cabrera-Rubio, M.C. Collado, K. Laitinen [at al.] // American Journal of Clinical Nutrition <http://www.fecyt.es/fecyt/home.do>



48. Campeotto F. A fermented formula in preterm infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up regulation of faecal secretory IgA / F. Campeotto, A. Suau, N. Kapel [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2011. – № 105. – P. 1843–1851.
49. Chen C.C. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea / C.C. Chen [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2010. – V. 29. – № 2. – P. 135–138.
50. Claud E.C., Walker W.A. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis / E.C. Claud, W.A. Walker // *FASEB J.* – 2001. – № 15. – P. 1398–1403.
51. Coppa G.V. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides / G.V. Coppa, S. Bruni, L. Morelli [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – № 38. – P. 80–83.
52. DiGiulio D.B. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation / D.B. DiGiulio, R. Romero, H.P. Amogan [et al.] // *PLoS ONE.* – 2008. – № 3: e3056. doi: 10.1371/journal.pone.0003056.
53. Deshpande G. Evidence-based guidelines for use probiotics in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, A. Kell, S. Patole // *BMC Medicine.* – 2011. – № 9. – P. 92–105.
54. Deshpande G. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – № 125. – P. 921–930.
55. Dotterud C.K. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial / C.K. Dotterud, O. Storro, R. Johnsen [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – № 163. – P. 616–623.
56. Eriksson K.L. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal: clindamycin ovules / K.L. Eriksson, B. Carlsson, U. Forsum [et al.] // *Acta. Derm. Venereol.* – 2005. – V. 85. – № 1. – P. 42–46.
57. Favier C.F. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies / C.F. Favier, W.M. de Vos, A.D. Akkermans // *Anaerobe.* – 2005. – № 9. – P. 219–229.
58. Ferraris L. Clostridia in premature neonates' gut: incidence, antibiotic susceptibility, and perinatal determinants influencing colonization / L. Ferraris, M.J. Butel, F. Campeotto [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – № 7: e30594. doi: 10.1371/journal.pone.0030594.
59. Girish Deshpande. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials / Deshpande Girish // *Lancet.* – 2007. – № 369. – P. 1614–1620.
60. Gosalbes M.J. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants / M.J. Gosalbes, S. Llop, Y. Vallès [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2013. – № 43(2). – P. 198–211.
61. Gray J.W. Surveillance of infection in neonatal intensive care units / J.W. Gray // *Early Hum Develop.* – 2007. – № 83. – P. 157–163.
62. Gronlund M. M. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery / M.M. Gronlund, O.P. Lehtonen, E.P. Erkk [et al.] // *JPGN.* – 1999. – № 98. – P. 19–25.
63. Hall B. Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies / B. Hall, J. Chesters, A. Robinson // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2011. – V. 10. № 11. – P. 1440–1754.
64. Hickson M. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial / M. Hickson, A. L. D'Souza, N. Muthu // *BMJ.* – 2007. – № 335 (7610). – P. 80.
65. Homayouni A. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review / A. Homayouni, P. Bastani, S. Ziyadi [et al.] // *J. Low. Genit. Tract Dis.* – 2014. – № 18(1). – P. 79–86.
66. Hamzelou J. Babies are born dirty, with a gutful of bacteria / J. Hamzelou // *New Scientist.* – 2012.
67. Hong P.Y. Comparative analysis of fecal microbiota in infants with and without eczema / P.Y. Hong, B.W. Lee, M. Aw [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – № 5: e9964. doi: 10.1371/journal.pone.0009964.
68. Huda M.N. Stool Microbiota and Vaccine Responses of Infants / M.N. Huda, Z. Lewis, K.M. Kalanetra [et al.] // *Pediatrics.* – 2014 – № 7.
69. Indrio F. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns / F. Indrio, G. Riezzo, F. Raimondi // *J. Pediatr.* – 2008. – № 152(6). – P. 801–806.
70. Jiménez E. Is meconium from healthy newborns actually sterile? / E. Jiménez, M.L. Marín, R. Martín [et al.] // *Res. Microbiol.* – 2008. – № 159. – P. 187–193.
71. Johnston B.C. Probiotics for the preventions of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B.C. Johnston, J.Z. Goldenberg, P.O. Vandvik // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – V. 9. – № 11.
72. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation / Kelly D., Conway S., Aminov R. // *Trends Immunol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 326–333.
73. Koenig J.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome / J.E. Koenig, A. Spor, N. Scalfone [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2011. – № 108. – P. 14578–4585.
74. Koning C.J.M. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal flora and bowel habits in healthy volunteers treated with amoxicillini / C.J.M. Koning, D.M.A.E. Jonkers, E.E. Stobberingh [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – V. 102. – P. 1–12.
75. LaTuga M.S. Beyond bacteria: a study of the enteric microbial consortium in extremely low birth weight infants / M.S. LaTuga, J.C. Ellis, C.M. Cotton [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – № 6. – P. 27858.
76. Law B.J. Is Ingestion of Milk-Associated Bacteria by Premature Infants Fed Raw Human Milk Controlled by Routine Bacteriologic Screening? / B.J. Law, B.A. Urias, J. Lertzman [et al.] // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC267615/>.
77. Lawrence G. Enteral human IgG for prevention of necrotising enterocolitis: a placebo-controlled, randomised trial / G. Lawrence, D. Tudehope, K. Baumann [et al.] // *Lancet.* – 2001. – № 357(9274). – P. 2090–2094.
78. Lin H.C. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / H.C. Lin, B.H. Su, A.C. Chen // *Pediatrics.* – 2005. – № 115(1). – P. 1–4.
79. Madan J.C. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis // J.C. Madan, R.C. Salari, D. Saxena [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2012. – № 97(6). – P. 456–462.
80. Magne F. Low species diversity and high interindividual variability in faeces of preterm infants as revealed by sequences of 16S rRNA genes and PCR-temporal temperature gradient gel electrophoresis profiles / F. Magne, M. Abély, F. Boyer [et al.] // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2006. – № 57. – P. 128–38.
81. Makhoul I.R. Candida versus bacterial late-onset sepsis in very low birth weight infants in Israel: a national survey / I.R. Makhoul, Y. Bental, M. Weisbrod [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2007. – № 65. – P. 237–243.
82. Manzoni P. The Neonatal Fungal Infections Task Force of the Italian Neonatology Society. Criteri per una corretta Diagnosi delle Infezioni Fungine Sistemiche Neonatali in TIN: i suggerimenti della Task Force per le Infezioni Fungine Neonatali del G.S.I.N./ P. Manzoni, R. Pedicino, I. Stolfi [et al.] // *Pediatr Med Chir.* – 2004. – № 26(2). – P. 89–95.
83. Martin R.I. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut / R.I. Martin, S.H. Langa, C.F. Reviriego // *J. Pediatrics.* – 2003. – V. 143. – № 6. – P. 754–758.
84. Martin R.I. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk / R.I. Martin, M.G. Olivares, M.R. Martin // *J. Hum. Lact.* – 2005. – V. 21. – № 1. – P. 351–365.
85. Matsuki S. Colonization by Clostridium difficile of neonates in a hospital, and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa / S. Matsuki, E. Ozaki, M. Shozu [et al.] // *Japan. Int Microbiol.* – 2005. – № 8 (1). – P. 43–48.
86. Mercenier A. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects / A. Mercenier, S. Pavan, B. Pot // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – V. 9. – № 2. – P. 175–191.
87. Miller L. Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication / L. Miller, K. Thomas, J.P. Hughes // *B. JOG.* – 2004. – V. 11. – № 9. – P. 982–988.
88. Minna Rinne. Effect of Probiotics And Breastfeeding On The Bifidobacterium And Lactobacillus/Enterococcus Microbiota And Humoral Immune Responses / Rinne Minna // *Pediatrics.* – 2005. – № 147. – P. 186–191.

89. Moles L.. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life / L. Moles, M. Gómez, H. Heilig [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – № 8(6). – P. 669-686.
90. Morrow A.L. Human-milk glyceans that inhibit pathogenbinding protect breastfeeding infants against infectious diarrhea / A.L. Morrow, G.M. Ruiz-Palacios, X.L. Jiang, D.S. Newburg // J. Nutr. – 2005. – V. 135. – P. 1304-1307.
91. Mshvildadze M. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques / M. Mshvildadze, J. Neu, J. Shuster [et al.] // J. Pediatr. – 2010. – № 156. – P. 20–25.
92. Oliveri S. Experience with the Platelia Candida ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients / S. Oliveri, L. Trovato, P. Betta [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2008. – № 14. – P. 377–397.
93. Orendi J.M. Community and nosocomial transmission of Panton-Valentine leucocidin-positive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for healthcare / J.M. Orendi, N. Coetzee, M. J. Ellington [et al.] // The Journal of hospital infection. – 2010. – Vol.75. – № 4. – P. 258-264.
94. Ouwehand A. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood / A. Ouwehand, E. Isolauri, S. Salminen // Eur. J. Nutr. – 2002. – V. 41. – №1. – P. 132-137.
95. Paddock C. PhD «Breastfeeding helps children grow friendly gut bacteria»/ C. Paddock, PhD // <http://www.medicalnewstoday.com/articles/276539.php>
96. Palmer C. Development of the human infant intestinal microbiota/ C. Palmer, E.M. Bik, D.B. DiGiulio [et al.] // PLoS Biol. – 2007. – № 5: e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
97. Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / J. Penders, E.E. Stobberingh, P.A. van den Brandt, C. Thijs // Allergy. – 2007. – V. 62. – P. 1223–1236.
98. Perez P.E. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? / P.E. Perez, J.K. Dore, M.V. Ledere [et al.] // Pediatrics. – 2007. – № 6. – P.724-732.
99. Plummer S. F. Effect of probiotics on the composition of the intestinal microbiota following antibiotic therapy / S.F. Plummer, I. Garaiova, T. Sarvotham [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2005. – № 26. – P. 69–74.
100. Raul Cabrera-Rubio «The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery / Raul Cabrera-Rubio, M. Carmen Collado, Kirsi Laitinen [et al.] // <http://ajcn.nutrition.org/content/96/3/544.full>.
101. Rautava S. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomized, double-blind, placebo-controlled study / S. Rautava, S. Salminen, E. Isolauri // Br. J. Nutr. – 2009. – № 101. – P. 1722-1726.
102. Reid G. Probiotics for mother and child / G. Reid, E. Devillard // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – № 38. – P. 94-101.
103. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, Betta P. J. Perinatol. – 2010. – № 22. Epub ahead of print, doi: 10.1038/jp.2010.57.
104. Rougé C. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. Rougé, H. Piloquet, M.J. Butel [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – № 89. – P. 1828–1835.
105. Rougé C. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods / C. Rougé, O. Goldenberg, L. Ferraris [et al.] // Anaerobe. – 2010. – № 16. – P. 362–370.
106. Satokari R. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta / R. Satokari, T. Gronroos, K. Laitinen [et al.] // Lett. Appl. Microbiol. – 2009. – № 48. – P. 8–12.
107. Savino F. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study / F. Savino, E. Pelle, E. Palumer [et al.] // Pediatrics. – 2007. – № 119(1). – P. 124–130.
108. Shornikova A.V. Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis / A.V. Shornikova, I.A. Casas, N. Mykkanen [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1997. – № 16. – P. 1103–1107.
109. Shreiner A. The Microflora Hypothesis of allergic disease / A. Shreiner, G.B. Huffnagle, M.C. Noverr // Adv. Exp. Med. Biol. – 2008. – V. 635. – P. 113–134.
110. Siggers R.H. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates / R.H. Siggers, J. Siggers, T. Thymann [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2011. – № 22. – P. 511–521.
111. Szajewska H. Use of probiotics in children with acute diarrhea / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // Pediatr. Drugs. – 2005. – № 7(2). – P. 111-122.
112. Timmerman H.M. Monostrain, multistain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy / H.M. Timmerman, C.J.M., Koning L. Mulder // Int. J. Food. Microbiol. – 2004. – V. 96. – P. 219–233.
113. Tong J. L. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy / J. L. Tong, Z. H. Ran, J. Shen [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2007. – № 25. – P. 155–168.
114. Wang Y. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis / Y. Wang, J.D. Hoenig, K.J. Malin [et al.] // ISME J. – 2009. – № 3. – P. 944–954.
115. Weizman Z. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents / Z. Weizman, G. Asli, A. Alsheikh // Pediatrics. – 2005. – № 115(1). – P. 5-9.
116. Whiteman H. Placenta ‘not a sterile environment’, study suggests / H. Whiteman // Medical News Today. – 2014. // <http://www.bodyecology.com/.../what-pregnant-women-ne>.
117. Woodgate P, Cooke L, Webster H. Medical therapy for infantile colic / P. Woodgate, L. Cooke, H. Webster // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – № 4. – P. 43-82.
118. Yamashiro Y., Nagata S. Beneficial microbes for premature infants, and children with malignancy undergoing chemotherapy // Benef Microbes. – 2010. – № 1(4). – P. 357-365.
119. Zhang J. Development of gastric slow waves and effects of feeding in pre-term and full-term infants / J. Zhang, H. Ouyang, H.B. Zhu [et al.] // Neurogastroent Motil – 2006. – № 18. – P. 284-291.
120. Zoppi G. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone / G. Zoppi, M. Cinquetti, A. Benini [et al.] // Curr Therap Res. – 2001. – № 62. – P. 418–435.

**МІКРОБНА ЕКОЛОГІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ:  
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ МІКРОБІОМУ  
ТА ПРОФІЛАКТИКА ЙОГО ПОРУШЕНЬ**

*Д.С. Янковський, Ю.Г. Антипкін\*,  
Г.С. Димент, Т.К. Знаменська\*,  
Є.Є. Шунько\*\*, Ю.В. Давидова\**

**ТОВ фірма «О.Д. Пролісок»,  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
Національної академії медичних наук України»\*,  
Національна медична академія  
ім.П.Л.Шупика\*\*,  
(м Київ, Україна)**

**Резюме.** В огляді представлені сучасні дані, що стосуються питань формування мікробної екології у новонароджених. Особливу увагу приділено впливу індигенної мікрофлори, що населяє різні біотопи організму вагітних, на здоров'я немовлят. Наведено результати ряду досліджень, що вказують перспективність застосування в неонатології пробіотиків.

**Ключові слова:** Мікробіом, плацента, мікробіота, індигенна мікрофлора, некротичний ентероколіт, «Симбітер®».

**MICROBE ECOLOGY OF NEONATES:  
SPECIFICS OF MICROBIOME FORMATION  
AND PROPHYLAXES OF ITS DISORDERS**

*D.S. Yankovskiy, Yu.V. Antipkin\*,  
G.S. Dyment, T.K. Znamenskaia\*,  
E.E. Shunko, Yu.V. Davydova\**

**LLC «OD PROLISOK»,  
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and  
Gynecology of NAMS of Ukraine»,  
National Medical Academy of Postgraduate  
Education behalf PLShupyk  
(Kyiv, Ukraine)**

**Summary.** The review presents modern data concerning formation of microbe ecological system in neonates. Special attention is given to influence of indigenous microflora, inhabiting different biotopes of pregnant women organism, on the health of infants. Results of a number of researches, which point at perspective of using probiotics in neonatology, are discussed.

**Keywords:** Microbiome, placenta, microbiota, indigenous microflora, necrotic enterocolitis, probiotics, Symbiter®.

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ**

УДК: 616.155.194-053.32

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ  
ДОТАЦІЇ ЗАЛІЗА НЕДОНОШЕНИМ ДІТЬМ**Т.К.Знаменська, Т.К.Мавропуло**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології НАМН України» (м. Київ, Україна),  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
МОЗ України» (м. Дніпропетровськ, Україна)

**Ключові слова:** анемія; недоношені діти; дефіцит заліза; дотація заліза.

**Резюме.** 25-85% недоношених немовлят мають ознаки дефіциту заліза. Дефіцит заліза в дитинстві пов'язаний з рядом клінічних і неврологічних проблем, включаючи порушення поведінки. Діти з низькою вагою при народженні особливо сприйнятливі до розвитку залізодефіцитної анемії, оскільки вони, як правило, мають невеликі запаси заліза при народженні та вищу потребу в ньому. Якщо немає зовнішніх джерел, ендогенні запаси заліза задовольняють потреби недоношених дітей тільки до подвоєння ваги при народженні, тобто приблизно до 2-3 місячного віку. Внаслідок потенційно шкідливого впливу дефіциту заліза на органи, що розвиваються, профілактичні заходи мають вирішальне значення. Необхідність дотації заліза недоношеним дітям обговорюється принаймні з 1950-х років. Однак існують значні відмінності в практиці ентеральної дотації заліза новонародженим. Численні дослідження, проведені за останні десятиліття, децю відрізняються як в оцінці ефективності дотації заліза недоношеним дітям, так і в науковій аргументації необхідності цього. У цілому, недоношена дитина знаходиться в небезпеці як щодо дефіциту заліза, так і перевантаження ним. Недостатньою є інформація про довгостроковий вплив препаратів заліза на гематологічні та негематологічні параметри, такі як ріст і розвиток нервової системи. Можливість ушкодження органів надлишком заліза вимагає ретельного підходу до терапії. Є суттєві відмінності в дозуванні, початку та тривалості ентеральної дотації заліза з урахуванням його вмісту в їжі і препаратах. Проблемним питанням є також вибір препарату для дотації елементарного заліза. Доведено більш високу ефективність призначення препаратів тривалентного заліза, яка полягає у швидкій стабілізації гематологічних показників і забезпеченні зниження потреби в гемотрансфузіях. У статті представлено огляд наявних рекомендацій профілактичної ентеральної дотації заліза недоношеним дітям. Для оцінки впливу препаратів заліза у недоношених дітей та дітей з малою масою тіла при народженні на розвиток нервової системи (короткостроковий і довгостроковий), довгостроковий ріст, для можливості контролю потенційних негативних наслідків необхідний більший масштаб рандомізованих контрольованих досліджень. Такі дослідження повинні визначити, які конкретно когорти дітей з малою вагою при народженні, недоношених дітей вимагають дотації заліза, оптимальну дозу, час та тривалість призначення препаратів заліза.

**Вступ**

Необхідність дотації заліза недоношеним новонародженим широко обговорюється в медичній літературі ще з 1950-х років [16, 28, 32]. Відомим є факт того, що 25-85% недоношених немовлят в перші шість місяців життя мають ознаки дефіциту заліза (на відміну від доношених дітей, у яких дефіцит може розвиватись у другому півріччі). Немовлята з меншим гестаційним віком та масою при народженні мають найвищий ризик розвитку такого дефіциту, зниження рівня гемоглобіну у них розвивається раніше і досягає більш низьких показників. Висока швидкість постнатального наздоганяючого росту вимагає додаткового заліза і запаси заліза витрачаються швидше у тих дітей, які демонструють найвищу швидкість росту. Якщо залізо не доповнюється із зовнішніх джерел, його ендогенні запаси можуть задовольнити потреби недоношених дітей тільки до подвоєння ваги при народженні, тобто приблизно до 2-3 місячного віку [19, 22, 24, 25, 32, 33]. Якщо

прийняти до уваги численні фактори ризику (захворювання матері, лабораторні втрати крові, хронічні шлунково-кишкові втрати крові), то час збереження ендогенних запасів буде ще коротшим.

Згідно досліджень, проведених Berglund S. та співавт (2010), не тільки діти з дуже малою масою при народженні, а й новонароджені з вагою 2000-2500 г також мають підвищений ризик розвитку дефіциту заліза у перші 6 місяців життя (до 36%), залізодефіцитної анемії (до 9,9%), навіть у тому випадку якщо вони здорові та добре харчуються. 18% дітей цієї вагової категорії, які знаходились на виключно грудному вигодовуванні протягом 6 тижнів, мали залізодефіцитну анемію (для порівняння, у немовлят з вагою при народженні більше 2500 г на виключно грудному вигодовуванні частота залізодефіцитної анемії становила менше 3% в перші шість місяців життя) [12].

Отримані результати багаторічних досліджень показують, що роль заліза у розвитку людини далеко



виходить за межі транзиторних розладів або навіть анемізації [32, 40]. Описані численні наслідки дефіциту заліза у дітей з вагою при народженні менше 1500 г: поганий фізичний розвиток, шлунково-кишкові розлади, дисфункція щитовидної залози, зміни імунної системи, температурна нестабільність і тільки при значному виснаженні запасів заліза, анемія [32]. Дефіцит заліза в неонатальному віці пов'язаний з неврологічними порушеннями в ранньому дитячому віці: довгостроковими когнітивними (перева-

жають у доношених новонароджених), моторними (переважають у недоношених) [32, 34, 35]. Дослідження Berglund S.K. та співавт. (2012) припускають причинно-наслідковий зв'язок між дефіцитом заліза у немовлят з вагою при народженні 2000-2500г і поведінковими проблемами у віці 3,5 років [11].

Численні дослідження, проведені за останні десятиріччя, дещо різняться в оцінці ефективності дотації заліза недоношеним дітям й в науковій аргументації необхідності цього (табл. 1).

Таблиця 1

**Висновки рандомізованих контрольованих досліджень та їх оглядів щодо дотації заліза недоношеним немовлятам**

Дослідження	Доведена ефективність	Не доведена ефективність. Поставлені питання
Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. <i>Pediatrics</i> . 2000;106(4):700-706 [15]	Виявлена різниця між групами дітей з масою при народженні <1301 г при ранньому чи пізньому призначенні препаратів заліза щодо частоти необхідності гемотрансфузій, але не достовірна.	Дослідження не показало достовірної різниці в частоті розвитку залізодефіцитних станів (рівень феритину) у дітей з масою при народженні <1301 г при ранньому чи пізньому введенні препаратів заліза.
Pollak A, Hayde M, Hayn M, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin-treated premature infants. <i>Pediatrics</i> . 2001;107:78-85 [29]	Доведена необхідність додаткової дотації заліза протягом лікування препаратами еритропоєтину.	Немає переконливих доказів того, що ентеральне залізо в неонатальному періоді та в ранньому дитинстві підвищує еритропоез у значній мірі. Хоча деякі дані вказують на те, що парентеральне залізо має незначний вплив на підвищення еритропоезу в недоношених немовлят, які отримували рекомбінантний людський еритропоєтин, відсутні дані для нелікованих еритропоєтином дітей.
Sankar MJ, Saxena R, Mani K, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Early iron supplementation in very low birth weight infants—a randomized controlled trial. <i>Acta Paediatr</i> . 2009;98(6):953-958 [36]		Не знайдено відмінностей в частоті розвитку залізодефіцитних станів у дітей з масою при народженні <1500 г, які отримували 3 чи 4 мг/кг/добу елементарного заліза.
Berglund S, Westrup B, Domell?f M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. <i>Pediatrics</i> . 2010;126(4) [9]	Дослідження показало різницю в частоті розвитку дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії в 6-ти місячному віці у немовлят з масою при народженні 2000-2500 г залежно від дози (відсутність дотації заліза, 1 мг/кг/добу, 2 мг/кг на добу). Призначення заліза в дозі 2 мг/кг в добу від 6 тижнів до 6 місяців життя знижувало ці ризики ефективно і без короткострокових побічних ефектів.	Діти з меншою масою при народженні мають більший ризик розвитку залізодефіцитної анемії, але, в тому випадку коли їм не проводили гемотрансфузії. Довгострокові наслідки для здоров'я раннього призначення препаратів заліза ще не відомі в повній мірі.
Hui Long, Jing-Mei Yi, Pei-Li Hu et al. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review. <i>BMC Pediatrics</i> 2012, 12:99 [18]	Препарати заліза підвищують рівень гематологічних показників та знижують поширеність залізодефіцитної анемії/залізодефіцитних станів у дітей з низькою масою при народженні/ недоношених новонароджених.	Існує недостатньо доказів, щоб зробити остаточну заяву щодо впливу препаратів заліза на ріст, розвиток нервової системи або виникнення побічних ефектів у дітей з низькою вагою при народженні / недоношених новонароджених.
Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 3. Art. No.: CD005095 [26]	Ніякої користі від препаратів заліза не було продемонстровано протягом перших 8,5 тижнів постнатального життя. Після цього віку більшість досліджень повідомили про більш високий середній рівень гемоглобіну у дітей, які отримували препарати заліза. Концентрація гемоглобіну у цих немовлят була вище приблизно на 6 г/л у віці від 6 до 9 місяців. Дослідження, яке порівнювало високу і низьку дозу добавок заліза, не знайшло істотної різниці між групами за результатами моніторингу неврологічного стану протягом одного року. Дослідження, яке порівнювало ранній та пізній початок прийому препаратів заліза, не виявило відмінностей в когнітивних результатах (хоча у п'ять років відмічалось збільшення частоти виявлення неврологічної симптоматики в групі з пізнім початком прийому препаратів заліза). Дослідження, які порівнювали високі та низькі дози заліза (2 мг/кг/добу проти 3 мг/кг/добу) не виявили помітних гематологічних відмінностей.	Хоча наявні дані про те, що немовлята, які отримують препарати заліза, мають дещо вищий рівень гемоглобіну, поліпшені запаси заліза і нижчий ризик розвитку залізодефіцитної анемії, оптимальний час і тривалість прийому препаратів заліза залишаються неясними. Необхідні рандомізовані дослідження, присвячені довгостроковому психомоторному розвитку. Неясно, чи дотація елементарного заліза недоношеним і маловаговим новонародженим покращує ріст і розвиток нервової системи. Є підозра, що надлишок заліза може спричинити екзогенне окисне пошкодження у недоношених немовлят, внаслідок чого бути фактором ризику розвитку некротичного ентероколіту і ретинопатії недоношених.

## Продовження таблиці 1

Taylor T. A., Kennedy K. A. Randomized Trial of Iron Supplementation versus Routine Iron Intake in VLBW Infants. PEDIATRICS Vol. 131 No. 2 February 1, 2013. pp. 433-438 [38]	Серед дітей з масою тіла при народженні <1500 г, призначення препаратів заліза на додаток до звичайного споживання (2 мг/кг на добу) і харчування сумішами з підвищеним вмістом заліза чи грудним молоком зі збагачувачами не впливає на рівень гематокриту або кількість гемотрансфузій в 36 тижнів ПКВ. Побічних ефектів препаратів не спостерігалося в цьому дослідженні.	Немає доказів того, щоб рекомендувати призначення заліза в дозі більше 2 мг/кг/добу у цих дітей.
Berglund S. K., Westrup B., H?gg?f B., Hernell O., Domell?f M. Effects of Iron Supplementation of LBW Infants on Cognition and Behavior at 3 Years. PEDIATRICS Vol. 131 No. 1 January 1, 2013. P. 47-55 [10]	Прийом препаратів заліза протягом перших 6 місяців життя знижує ризик поведінкових проблем у маловагових дітей (2000-2500 г) у віці 3,5 року. Помірний дефіцит заліза в дитинстві може бути фактором ризику поведінкових проблем у дітей, народжених з помірно малою масою.	Прийом препаратів заліза протягом перших 6 місяців життя у маловагових дітей (2000-2500 г) у віці 3,5 року не впливає на когнітивні функції.
Joy R., Krishnamurthy S., Bethou A., Rajappa M. Et al. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 Mar;99(2): 105-9 [20]	Порівняння груп недоношених з дуже низькою масою тіла при народженні, які отримували 2 мг/ кг/добу елементарного заліза, показало, що раннє призначення (з 2 тижнів післяпологового віку) поліпшувало рівні феритину протягом 12 тижнів в порівнянні з пізнім призначенням (з 6 тижнів післяпологового віку).	Не було виявлено ніяких істотних відмінностей в частоті захворювань (некротизуючого ентероколіту, перивентрикулярної лейкомаляції, ретинопатії недоношених), необхідності гемотрансфузій та різниці між антропометричними параметрами дітей на тлі раннього чи пізнього призначення препаратів
Hong-Xing Jin Rong-Shan Wang, Shu-Jun Chen, Ai-Ping Wang, Xi-Yong Liu. Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis. Italian Journal of Pediatrics (2015) 41:16 [17]	Оцінювалось раннє (початок ентерального харчування – 3 тижні життя) та пізнє (4 тижні – 60 днів) призначення препаратів заліза у дітей з низькою масою тіла при народженні. Раннє призначення препаратів заліза призвело до істотно меншого зниження показників феритину і гемоглобіну в сироватці крові дітей та меншої потреби в гемотрансфузіях	Слід дотримуватися обережності при лікуванні дітей, щоб не призвести до перевантаження залізом і, можливо, негативних довгострокових наслідків на розвиток нервової системи.

Тож, на теперішній час недостатньою є інформація щодо довгострокових впливів препаратів заліза на гематологічні й негематологічні параметри (ріст, розвиток нервової системи), а також інформація, на підставі якої могли б бути сформульовані рекомендації щодо рутинного призначення дотації заліза.

Дослідження щодо ефективності використання дотації ентерального заліза у недоношених дітей загалом проводились у залежності від типу вигодовування: грудне чи штучне; післяпологового віку, початку прийому препаратів заліза: «якнайшвидший початок» до 28 днів і «пізній початок» після 28 днів; добової дози додаткового заліза: «низька доза» (2 мг/кг/добу або менше) і «висока доза» (більше 2 мг/кг/добу); тривалості використання препаратів заліза: «коротка тривалість» (шість місяців або менше) і «тривале використання» (більше шести місяців); гестаційного віку і ваги при народженні [4, 5, 26]. Тож, існують також і значні відмінності в практиці дотації препаратів заліза недоношеним немовлятам (табл. 2) [8, 17, 18, 20, 21, 29, 32, 38].

На підставі існуючих досліджень Європейське товариство з педіатрії, гастроентерології, гепатології та харчування (комітет з харчування) рекомендує профілактичне ентеральне призначення заліза недоношеним (з урахуванням як заліза препаратів, так і вмісту заліза сумішей або збагачувачів) з 2-6-ти тижневого віку (з 2-4 тижнів у дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні) в дозі 2-3 мг/кг/добу (не більше 5 мг/кг/добу загального споживання через можливий ризик ретинопатії недоношених).

Немовлята, які отримують лікування еритропоетином і діти, які мали значні втрати крові, можуть вимагати сплатку вищої дози за рахунок призначення препаратів заліза. У немовлят, які отримали кілька гемотрансфузій і концентрація феритину сироватки у яких є високою, дотація заліза має бути відкладена.

Комітет по харчуванню Канадського дитячого товариства передбачає для дітей з вагою при народженні менше 1000 г загальне споживання заліза 3-4 мг/кг в день, починаючи з 6-8 тижнів після народження. Американська академія педіатрії рекомендує, що недоношена дитина (менше 37 тижнів гестаційного віку), яка знаходиться на грудному вигодовуванні, повинна отримувати дотацію елементарного заліза в дозі 2 мг/кг/добу, починаючи з 1-місячного віку і аж до 12-місячного віку. Ця дотація має бути представлена у вигляді препарату заліза чи заліза збагачувача молока.

Недоношені діти, які годуються стандартними сумішами для недоношених (14,6 мг заліза на літр) або стандартними сумішами (12,0 мг заліза на літр) отримують приблизно 1,8-2,2 мг/кг/добу заліза за умови об'єму суміші, що споживається, 150 мл/кг. Тим не менш, деякі з цих дітей (до 14% з них мають ознаки залізодефіцитних станів в 4-8 місяців життя) потребують додаткового призначення препаратів заліза, хоча недостатньо доказів для рутинних рекомендацій [7, 3, 17, 27].

Недоношена дитина має ризики як дефіциту заліза, так і перевантаження ним. Недоношені діти мають підвищений ризик розвитку залізодефіцитних станів і залізодефіцитної анемії внаслідок низьких запасів заліза при народженні, швидкого виснаження запасів заліза внаслідок крововтрати і нездатності регулювати всмоктування заліза в шлунково-кишковому тракті. Біля 80% недоношених з дуже малою масою тіла і 95% з екстремально малою масою потребують інфузії еритроцитарної маси під час госпіталізації [32, 39]. Прискорене руйнування еритроцитів, необхідність повторних трансфузій можуть призвести до збиткового накопичення заліза (підвищення сироваткового заліза, феритину, концентрації заліза в печінці). Недоношені діти після кількох трансфузій можуть підтримувати запаси заліза до 6 місяців життя [32].

Таблиця 2

**Практика дотації заліза недоношеним немовлятам згідно результатів проведених досліджень**

Дослідження	Вік дітей	Група дітей	Доза елементарного заліза, тривалість призначення
Hammond et al. 1960	2-3 тиж.	Недоношені діти	100 мг внутрішньомязово, декстран заліза. Тривалість - 1 міс.
Brozovic et al. 1974	5 тиж.	Гестаційний вік 29-37 тиж. Маса при народженні 920-1870 г	36,3 мг/добу ентерально. Тривалість - 9 міс.
Lundstrom et al. 1977	2 тиж.	Маса при народженні - 1050-2000 г	2 мг/кг/добу ентерально. Тривалість - 6 міс.
Iwai et al. 1986	3 мес.	Гестаційний вік 30-40 тиж. Маса при народженні 1000-2499 г	Суміш з вмістом заліза 8 мг/л. Тривалість - 3 міс.
Hall et al. 1993	8-10 діб	Гестаційний вік <35 тиж. Маса при народженні <1800 г	Висока доза - 1,3 мг/кг/добу ентерально. Низька доза - 0,3 мг/кг/сут ентерально. Молоко: 0,3 мг/кг/добу заліза. Тривалість - 25-34 доби.
Griffin et al. 1999	3 дня	Гестаційний вік ≥ 32 тиж. Маса при народженні <1750 г	А. 0,9 мг/дл заліза в суміші (1,17 мг/кг/добу); Б. 0,5 мг/дл заліза в суміші (0,81 мг/кг/добу); С. 0,9 мг/дл заліза в суміші для недоношених, потім 0,5 мг/дл заліза в суміші (0,86 мг/кг/добу) Тривалість - 6 міс.
Franz et al. 2000	14/61 днів	Маса при народженні <1301 г	2-4 мг/кг/добу ентерально, як тільки обсяг ентерального харчування становить 100 мл/кг на добу. Тривалість - до 61-денного віку.
Friel et al. 2001	Народження	Маса при народженні <2500 г	А. Суміш з 20,7 мг/л заліза (0,6-5, 9 мг/кг/добу). Б. Суміш з 13,4 мг/л заліза (0,6- 3,0 мг/кг/добу) Тривалість - 12 міс.
Aggarwal et al. 2005	50-80 днів	Гестаційний вік ≥ 37 тиж. Маса при народженні <2500 г	3 мг/кг/добу ентерально Тривалість - 8 тиж.
Miller et al. 2006	7-60 дн.	Гестаційний вік - 24-32 тиж.	3-12 мг/кг/добу ентерально Тривалість - 2-3 тиж.
Arnon et al. 2007	2 або 4 тижні	Гестаційний вік <32 тиж.	5 мг/кг/добу ентерально Тривалість - 4-6 тиж.
Steinmacher et al. 2007	14/61 дні	Маса при народженні <1301 г	А. Раннє призначення (14 день): 2-4 мг/кг/добу ентерально; Б. Пізнє призначення (61 день): 2 мг/кг/добу ентерально Тривалість - до постконцептуального віку = 1,6 гестаційного віку
Braekke et al. 2007	5 тиж.	Гестаційний вік <32 тиж Маса при народженні <1500 г	9,4 мг/кг/добу орально Тривалість – 1 тиж.
Sankar et al. 2009	2 тиж.	Маса при народженні <1500 г	3-4 мг/кг/добу орально. Тривалість – 60 днів
Berglund et al. 2010	6 тиж.	Маса при народженні 2000-2500 г	А. 1 мг/кг/добу ентерально; Б. 2 мг/кг/добу ентерально Тривалість – до 6 міс. віку.
Joy R., 2014	2/6 тиж.	Дуже мала маса при народженні	2 мг/кг/добу Тривалість – 12 тижнів

**Примітка.** Використані дані публікацій: Hui Long, Jing-Mei Yi, Pei-Li Hu et al. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review. BMC Pediatrics 2012, 12:99; Taylor T. A., Kennedy K. A. Randomized Trial of Iron Supplementation versus Routine Iron Intake in VLBW Infants. PEDIATRICS Vol. 131 No. 2 February 1, 2013. P. 433-438; Joy R., Krishnamurthy S., Bethou A., Rajappa M. Et al. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 Mar;99(2):F105-9.

Суттєвою проблемою недоношених дітей, яка заважає вибору оптимальної тактики, є також недостовірність діагностичних тестів. У недоношених дітей показники середнього об'єму еритроцитів і феритину, як правило, вище, ніж у доношених новонароджених, тому вони не є надійними маркерами для діагностики залізодефіцитної анемії. Крім того, рівень феритину може залежати від наявності запалення. Зважаючи на це, дослідження залишили без відповіді питання щодо ефективності призначення препаратів заліза на додаток до застосування сумішей чи збагачувачів, щоб запобігти залізодефіцитній анемії [38]. Хоча немає достовірних доказів того, що внутрішньовенне чи ентеральне введення препаратів заліза в традиційних дозах може призвести до збиткового його накопичення [32].

Тож, на теперішній час необхідно вважається доза 2-4 мг/кг/добу елементарного заліза (загальноно споживання) для попередження його дефіциту у недоношених з дуже малою масою тіла при народженні, які не мали гемотрансфузій [32, 38]. Хоча,

навіть при дотації 4-6 мг/кг/добу заліза з 2-тижневого віку, дефіцит заліза зустрічається у віці 2 місяців з частотою 15% у недоношених дітей з масою при народженні <1301 г [12, 32, 38]. Недоношені немовлята, раннього гестаційного віку, можуть отримати вигоду від більш високої дози заліза, оскільки вони мають потенційно нижчі запаси заліза [16].

Є певні обмеження для рутинних рекомендацій щодо збільшення дози. Хоча дослідження не демонстрували зв'язок між ентеральним призначенням препаратів заліза в дозах 3-10 мг/кг/добу і рівнями маркерів окисного стресу в плазмі та сечі стабільних немовлят з дуже малою вагою при народженні, в лабораторних умовах були отримані дані щодо збільшення кількості вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів в суміші і грудному молоці після добавки препарату заліза. Існує потенціал для формування надлишку заліза при дотації високих доз, оскільки ентеральне всмоктання заліза погано регулюється протягом першого місяця життя у дітей з екстремально малою масою тіла. На

відміну від більшості інших поживних речовин не існує регульованого механізму виведення заліза з організму. Надмірна доза препаратів заліза може призвести до підвищеного ризику інфекції, поганого росту і порушення метаболізму інших мінералів [6, 32].

Парентеральне введення заліза зазвичай не використовується для рутинного призначення препаратів заліза (на додаток до необхідності довгострокового внутрішньовенного доступу, реєструється транзиторне підвищення малондіальдегіду, маркеру перекисного окиснення ліпідів, при інфузії препаратів заліза) [28, 32].

Призначення еритропоетину вимагає додаткової дотації заліза і щоденне споживання 3-8 мг/кг заліза, здається, є достатнім для підтримки еритропоезу, добре переносяться і не пов'язане з окиснювальним стресом [18, 21, 32, 38]. Внутрішньовенне введення препаратів заліза в дозі 2-6 мг/кг/добу може поліпшити відповідь на еритропоетин (слід коригувати дозу заліза для підтримки концентрації феритину в сироватці вище 100 мкг/л протягом еритропоетичної терапії). Така терапія може бути застосована у дітей з низьким рівнем феритину в сироватці або в тих, які досі ентерально не харчуються [32].

На теперішній час доцільним вважається початок дотації заліза з віку 2-8 тижнів, не залежно від гестаційного віку і маси при народженні. Існують доведені численні позитивні ефекти ранньої дотації (2-4 тижні): зменшення потреби проведення гемотрансфузій, попередження ризику дефіциту заліза у віці 2-6 місяців, відсутність доведеного зв'язку з захворюваннями). Але з іншої сторони, існує ризик залізоіндукованого гемолізу в недоношених дітей з дефіцитом вітаміну Е, максимально протягом перших 6 тижнів життя. Сироваткові концентрації заліза і феритину у недоношених залишаються підвищеними протягом перших 4-6 тижнів життя, навіть без дотації заліза, що є також потенційним обмеженням для найбільш раннього призначення. Адаже рутинні рекомендації щодо тактики ведення недоношених дітей з вихідним підвищеним рівнем феритину відсутні [23, 32]. Тривалість дотації регламентується від 6 до 12 місяців [18, 32, 38]. Дослідження оптимальної тривалості ще потребують рандомізованих контрольованих досліджень.

Аскорбінова кислота та інші органічні кислоти можуть бути корисними для покращення абсорбції заліза ентерально. Тим не менше, немає ніяких конкретних рекомендацій для призначення тих чи інших речовин під час прийому препаратів заліза [32].

Проблемним питанням є також вибір препарату для дотації елементарного заліза. В огляді Hong-Xing Jin та співавт. (2015) РКД використовували різні препарати заліза: сульфат заліза, гідроксид-полімальтозний комплекс заліза (III) (ГПК Fe<sup>3+</sup>), колоїдний гідроксид заліза, сукцинат заліза. Зазвичай використовувався сульфат заліза, вважаючи на його економічну доступність, властивості ентеральної

абсорбції. Але, відповідно до сучасних рекомендацій профілактики залізодефіцитної анемії та залізодефіцитних станів у недоношених немовлят та дітей з малою масою тіла при народженні, з 2-4 тижнів життя при встановленому ентеральному годуванні слід зважити на те, що препарати двовалентного заліза погано переносяться дітьми перших місяців життя, особливо глибоконедоношеними (шлунково-кишкові симптоми у 17% недоношених дітей) [1, 2, 32]. Існують теоретичні переваги препаратів тривалентного заліза. Гідроксид-полімальтозний комплекс заліза (III) (ГПК Fe<sup>3+</sup>) є стабільним в шлунково-кишковому тракті та не виділяє залізо у вигляді вільних іонів. Він подібний за структурою до природної сполуки заліза з феритином, завдяки чому з кишечника потрапляє в кров шляхом активного всмоктування. Саме така властивість цього комплексу пояснює неможливість отруєння, на відміну від простих солей заліза, всмоктування яких відбувається за градієнтом концентрації [1, 2]. Залізо, яке входить до складу ГПК Fe<sup>3+</sup>, не має прооксидантних властивостей, які притаманні простим солям заліза [1, 2].

Рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені порівнянню ефективності препаратів на основі ГПК Fe<sup>3+</sup> та сульфата заліза у дітей поодинокі. В РКД, проведеному Yasa B. та співавт. (2011), 103 дітей у віці 6 місяців із залізодефіцитною анемією отримували препарат на основі гідроксид-полімальтозного комплексу заліза (III) та сульфат заліза. Середнє збільшення гемоглобіну через 1 і 4 місяців при використанні препарату на основі ГПК Fe<sup>3+</sup> було 1,2 ± 0,9 г/дл і 2,3 ± 1,3 г/дл, відповідно (p = 0,001 у порівнянні з вихідними даними) і 1,8 ± 1,7 г/дл і 3,0 ± 2,3 г/дл при призначенні сульфату заліза (p = 0,001 у порівнянні з вихідними даними). Шлунково-кишкові несприятливі події реєструвались у 26,9% і 50,9% випадків відповідно (p = 0,012). Таким чином, ефективність використання препаратів протягом чотирьох місяців була подібною, але прийом препаратів на основі ГПК Fe<sup>3+</sup> був пов'язаний з меншою кількістю несприятливих подій з боку шлунково-кишкового тракту і більшою прийнятністю лікування [41]. Дослідження Тарасової І.С. та співавт. (2014) показало економічну доцільність використання сучасних тривалентних препаратів заліза на основі гідроксид-полімальтозного комплексу з огляду на необхідність повторного лікування та відміни препаратів внаслідок побічних ефектів [2].

Цілком очевидно, що необхідний більший масштаб рандомізованих контрольованих досліджень для визначення довгострокового впливу профілактичної дотації заліза (з урахуванням як заліза препаратів, так і вмісту заліза сумішей або збагачувачів) у недоношених дітей з всебічним контролем потенційних негативних наслідків. Такі дослідження мають також визначити, які конкретно когорти недоношених дітей потребують рутинного призначення такої дотації, а також оптимальну дозу та час призначення препаратів заліза.

## Література

1. Знаменська Т.К. Сучасний погляд на проблему профілактики анемії у недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією / Т.К. Знаменська, О.О. Лошак, І.І. Новик, Т.В. Петрицюк // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2014. - Т. IV, № 3(13). - С. 156-158.
2. Тарасова І.С. Оптимізація лікування залізодефіцитної анемії у дітей і підлітків / І.С. Тарасова, К.А. Пудриков, В.М. Чернов // Поликлініка. - 2014. - №2. - С.56-60.
3. Agostoni C. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2010. - №50(1). - P.85-91.
4. Aher S. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants / S. Aher, A. Ohlsson // Cochrane Database Syst Rev. - 2006. - 3: CD004868.
5. Aher S. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants / S. Aher, A. Ohlsson // Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 23; 4: CD004868.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of the preterm infant. In: Kleinman RE,



- editor. Pediatric nutrition handbook. 5. Chapel Hill, NC: American Academy of Pediatrics.- 2004. - P. 23–54.
7. Baker R.D. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age) / R.D. Baker, F.R. Greer // *Pediatrics*. – 2010.- №126(5). - P.1040–1050.
  8. Barclay S.M. Iron supplements for preterm or low birthweight infants / S.M. Barclay, D.J. Lloyd, P. Duffty [et al.] // *Arch Dis Child*.- 1989.- №64 (11).- P.1621–1622.
  9. Berglund S. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants/ S. Berglund, B. Westrup, F.M. Domell // *Pediatrics*.- 2010.-№126(4).- P. 874-83.
  10. Berglund S. K. Effects of Iron Supplementation of LBW Infants on Cognition and Behavior at 3 Years/ S. K. Berglund, B. Westrup [et al.] // *PEDIATRICS*.- 2013.-Vol. 131,№1.- P. 47-55.
  11. Berglund S. Iron Supplements Reduce the Risk of Iron Deficiency Anemia in Marginally Low Birth Weight Infants / S. Berglund, B. Westrup, F.M. Domell // *Pediatrics*.- 2010. Vol. 126, № 4.- P. 874 -883.
  12. Braekke K. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants / K. Braekke, A.G. Bechensteen, B.L. Halvorsen // *J Pediatr*.-2007.- Vol. 151, № 1.-P.23–28.
  13. Carnielli V.P. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants/ V.P. Carnielli, R. Da Riolo, G. Montini [et al.] // *Fetal Neonatal Ed*. – 1998.- Vol. 79, №1.- P. 44–48.
  14. Franz A.R. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams / A.R. Franz, W.A. Mihatsch, S Sander [et al.]// *Pediatrics*. – 2000.- Vol. 106, №4.-P.700–706.
  15. Halvorsen S. Erythrocyte production and iron stores in premature infants during the first months of life; the anemia of prematurity-etiology, pathogenesis, iron requirement / S. Halvorsen, M. Seip // *Acta Paediatr*.- 1956.- Vol. 45, №6.-P.600–617.
  16. Hong-Xing Jin. Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis / Jin Hong-Xing, Wang Hong-Shan, Chen Shu-Jun // *Italian Journal of Pediatrics*.- 2015. – Vol.41.-P.16.
  17. Hui Long H. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review / Hui Long H., J.M. Yi, P.L. Hu [et al.] // *BMC Pediatrics*.- 2012.- Vol.12. - P. 99.
  18. Iannotti L.L. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks / L.L. Iannotti, J.M. Tielsch, M.M. Black, R.E. Black // *Am J Clin Nutr*.- 2006.- Vol. 84.- P.1261-1276.
  19. Joy R. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial / R.Joy, S.Krishnamurthy, A.Bethou, M.Rajappa // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.- 2014.- Vol. 99, № 2.- P. 105-9.
  20. Kivivuori S.M. Oral iron is sufficient for erythropoietin treatment of very low birth-weight infants / S.M.Kivivuori, M.Virtanen, K.O.Raivio [et al.] // *Eur J Pediatr*.- 1999.- Vol. 158, №2.- P. 147–151.
  21. Kon N. Association between iron status and neurodevelopmental outcomes among VLBW infants / N.Kon, K.Tanaka, M.Sekigawa [et al.] // *Brain Dev*.- 2010.- Vol. 32.- P. 849-854.
  22. Lonnerdal B. Iron metabolism in infants and children / B.Lonnerdal, S.L.Kelleher // *Food Nutr Bull*.- 2007.- Vol 28, №4 Suppl. - P.491–499.
  23. Lozoff B. Developmental deficits in iron-deficient infants: effects of age and severity of iron lack / B. Lozoff, G.M. Brittenham, F.E. Viteri [et al.] // *J Pediatr*.- 1982.- Vol 101.- P. 948-952.
  24. Lozoff B. Iron deficiency and brain development / B.Lozoff, M.K.Georgieff // *Semin Pediatr Neurol*.- 2006; Vol. 13.- P.158-165.
  25. Mills R.J. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants / R.J.Mills, M.W.Davies // *Cochrane Database Syst Rev*.- 2012.- Vol 14.- CD005095.
  26. Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ*.- 1995.- Vol 152, №11- P.1765–85.
  27. Oski F.A. Iron deficiency in infancy and childhood [see comments] // *N Engl J Med*.- 1993.- Vol 329, №3. - P.190–193.
  28. Pollak A. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin treated premature infants / A.Pollak, M.Hayde, M.Hayn [et al.] // *Pediatr*.- 2001.-Vol 107, №1.- P.78–85.
  29. Ridley F. C. Is supplementary iron useful when preterm infants are treated with erythropoietin? / F.C.Ridley, J.Harris, R.Gottstein, A. Emmerson // *Arch Dis Child*.- 2006.- Vol 91, №12. - P. 1036–1038.
  30. Raghuvver T.S. Lactoferrin in the preterm infants' diet attenuates iron-induced oxidation products / T.S.Raghuvver, E.M. McGuire, S.M.Martin [et al.] // *Pediatr Res*.- 2002.- Vol 52, №6.- P.964–972.
  31. Rao R. Iron Therapy for Preterm Infants / R.Rao, M.K.Georgieff // *Clin Perinatol*.- 2009.- Vol 36, №1.- P. 27–42.
  32. Roncagliolo M. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses / M. Roncagliolo, M. Garrido, T. Walter [et al.] // *Am J Clin Nutr*.- 1998.- Vol 68. - P.683-690.
  33. Sachdev H. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials / H. Sachdev, T. Gera, P.Nestel // *Public Health Nutr*.- 2005.- Vol 8. - P.117-132.
  34. Sachdev H. Effect of iron supplementation on physical growth in children: systematic review of randomised controlled trials / H. Sachdev, T.Gera, P.Nestel // *Public Health Nutr*.- 2006.- Vol 9. - P.904-920.
  35. Sankar M.J. Early iron supplementation in very low birth weight infants—a randomized controlled trial / M.J.Sankar, R.Saxena, K.Mani [et al.] // *Acta Paediatr*. 2009; Vol. 98№6- P. 953–958.
  36. Tamura T. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age / T.Tamura, R.L.Goldenberg, J.Hou // *J Pediatr*.- 2002.- Vol. 140, №2. - P. 165–170.
  37. Taylor T. A. Randomized Trial of Iron Supplementation versus Routine Iron Intake in VLBW Infants / T.A.Taylor, K.A.Kennedy // *Pediatrics*.- 2013.- Vol.131, №2.- P.433-438.
  38. Widness J.A. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants / J.A.Widness, V.J.Seward, I.J.Kromer [et al.] // *J Pediatr*.- 1996.- Vol.129,№5. - P. 680–687.
  39. World Health Report 2002. Reducing risks, Promoting Healthy Life. INACG/UNICEF. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Geneva: WHO, 2002.
  40. Yasa B. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia / B.Yasa, L.Agaoglu, E Unuvar // *Int J Pediatr*.- 2011.- Vol.2011.- P. 520-524.

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМЫ  
ДОТАЦИИ ЖЕЛЕЗА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ***Т.К. Знаменская, Т.К. Мавропуло*ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»  
(Киев, Украина)ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
(Днепропетровск, Украина)

**Резюме.** 25-85% недоношенных младенцев имеют признаки дефицита железа. Дефицит железа в младенчестве связан с рядом клинических и неврологических проблем, включая нарушения поведения. Дети с низким весом при рождении особенно восприимчивы к развивающейся железодефицитной анемии, так как они, как правило, имеют небольшие запасы железа при рождении и большую потребность в железе. Если нет внешних источников, эндогенные запасы железа удовлетворяют потребности недоношенных детей только до удвоения веса при рождении, т.е. примерно до 2-3 месячного возраста. Из-за потенциально вредного воздействия дефицита железа на развивающиеся органы, профилактические мероприятия имеют решающее значение. Необходимость дотации железа недоношенным детям обсуждается по крайней мере с 1950-х годов. Однако существуют большие различия в практике энтеральной дотации железа новорожденным. Многочисленные исследования, проведенные за последние десятилетия несколько отличаются как в оценке эффективности дотации железа недоношенным детям, так и в научной аргументации необходимости этого. В целом, недоношенный ребенок находится в опасности как дефицита железа, так и перегрузки железом. Недостаточна информация о долгосрочном влиянии препаратов железа на гематологические и негематологические параметры, такие как рост и развитие нервной системы. Возможность повреждения органов избытком железа требует тщательного подхода к терапии. Есть большие различия в дозировке, начале и продолжительности энтеральной дотации железа с учетом его содержания в пище и препаратах. Проблемным вопросом является также выбор препарата для дотации элементарного железа. Доказано более высокую эффективность назначения препаратов трехвалентного железа, которая заключается в более быстрой стабилизации гематологических показателей и обеспечении снижения потребности в гемотрансфузиях. В статье представлен обзор имеющихся рекомендаций профилактического энтеральной дотации железа недоношенным детям. Для оценки влияния препаратов железа у недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении на развитие нервной системы (короткосрочное и долгосрочное), долгосрочный рост, для возможности контроля потенциальных негативных последствий необходим большой масштаб рандомизированных контролируемых исследований. Такие исследования должны определить, какие конкретно когорты детей с низким весом при рождении, недоношенных детей требуют дотации железа, оптимальной дозы, времени и продолжительности назначения препаратов железа.

**Ключевые слова:** анемия; недоношенные дети; дефицит железа; добавки железа.

**THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM  
SUBSIDIES IRON IN PRETERM INFANTS***T.K.Znamenskaya, T.K. Mavropulo*State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine»  
(Kiev, Ukraine),

State Institution «Dnipropetrovs'k Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» (Dnipropetrovs'k, Ukraine)

**Summary.** Iron deficiency is estimated to range between 25% and 80% in preterms during infancy. Iron deficiency in infancy is associated with a range of clinical and neurodevelopmentally important issues including abnormalities of behavior. Low birth weight infants are particularly susceptible to developing iron deficiency anemia since they typically have small iron stores at birth and a greater need for iron. Unless augmented by external sources, the endogenous iron stores of preterm infants at birth meet their iron demands only until the doubling of the birth weight, i.e., approximately until 2–3 months of age. Due to the potential adverse impact of iron deficiency on developing organ systems, preventive measures appear to be crucial. The need for iron therapy in preterm infants has been debated at least since the 1950s. But there are wide variations in iron supplementation practices among neonatal units. Numerous studies over the last decade differ somewhat in assessing the effectiveness of subsidies iron premature babies and in need of scientific reasoning. In summary, the preterm infant is at risk of both iron deficiency and iron overload. There is a paucity of information on the long-term effects of iron supplementation on hematological and non-hematological parameters, such as growth and neurodevelopment. The potential for organ injury with excess iron suggests that therapy should be instituted carefully in the preterm infants. There are wide variations in the dose, initiation and duration of supplementation and iron compounds used for enteral supplementation. An important issue is also the the choice of drug for grants elemental iron. It was proved higher efficiency of trivalent iron administration which is more fast stabilization of hematological indices and reduces the need of blood transfusions. The article provides an overview of the available preventive recommendations enteral administration of iron premature babies. Randomized controlled trials are needed to determine whether iron supplementation in low birth weight/premature infants affects neurodevelopment (short and long term) and long term growth, and to comprehensively monitor potential adverse effects. Such studies should also aim to determine if specific cohorts of low birth weight / premature infants are more likely to benefit from iron supplementation, and the optimal dose, timing, and duration of iron supplementation.

**Keywords:** anemia; premature infants; iron deficiency; iron supplementation.

УДК: 616.34-053.31-085.246

Т.К.Знаменська, Ю.Д. Годованець\*

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України (м.Київ, Україна),  
ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» (Україна, м. Чернівці)

## ДОСВІД КОРЕКЦІЇ МІКРОБІОТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ КИШЕЧНИКА У НОВОНАРОЖДЕНИХ ЗА УМОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

**Ключові слова:** новонароджений, кишечник, пробіотична терапія, БіоГая.

**Резюме.** У статті представлені результати клініко-пациєнтських досліджень порушень функціонального стану кишечника у дітей за умов перинатальної патології. Виявлені зміни показників рівня альбуміну,  $\alpha$ -1-антитрипсину, кальпротектину та секреторного IgA у копрофільтраті новонароджених, які підтверджують наявність місцевого запалення, підвищення проникливості слизової оболонки кишечника, що супроводжується клінічними ознаками порушень толерантності до їжі. Проведена корекція із застосуванням пробіотику БіоГая дозволяє нормалізувати склад мікробіоти кишечника у дітей наприкінці 1 місяця життя, що підтверджено результатами лабораторних досліджень копрофільтрату.

### Вступ

В умовах погіршення репродуктивного здоров'я населення України, підвищення питомої ваги новонароджених високого перинатального ризику особливої актуальності набуває розробка та удосконалення напрямків надання допомоги новонародженим, забезпечення їх фізіологічного росту та розвитку [1,2,3,4,5]. У перші дні після народження важливим є забезпечення належного становлення й підтримки внутрішньої екосистеми організму малюка для формування якісного стану здоров'я на подальші роки життя. Прогрес в області мікробної екології людини останніх років суттєво змінив сталі уявлення про роль нормальної мікрофлори у підтримці здоров'я дитини, починаючи з періоду внутрішньоутробного розвитку. Неабияке значення має становлення мікробіому шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що зумовлено важливістю й різноманітністю його фізіологічних функцій в організмі, зокрема перетравлення та засвоєння харчових інгредієнтів, регуляція обміну речовин, становлення імунологічної толерантності тощо. Нормальне функціонування системи травлення (СТ) відіграє значну роль в процесах постнатальної адаптації, профілактиці авітамінозу, гіпотрофії, atopічного діатезу та інших патологічних станів.

Перинатальний період характеризується становленням різноманітних фізіологічних функцій в організмі дитини, що визначає становлення короткочасної та довготривалої адаптації організму. При цьому визначну роль має імунобіологічна адаптація, яка забезпечує сталість гомеостазу [6,7]. Зміна умов зовнішнього середовища викликає певні компенсаторно-приспосувальні реакції, які сприяють формуванню індивідуальної адаптації. За умов гіпоксії при реалізації перинатальних факторів ризику ланки загальної неспецифічної адаптації у перетворюються в специфічні ланки формування функціональної та органічної пато-

логії. Від здатності організму пристосуватися до нових факторів зовнішнього середовища - умов, які не тільки сприяють життєдіяльності, але й можуть мати пошкоджуючу дію, залежить збереження життя і формування здоров'я дитини [8].

Адаптація СТ у дітей віком до 1-го року при перинатальній патології є однією з найбільш актуальних і складних питань сучасної неонатології та педіатрії. Слід зауважити, що проблеми СТ у дітей грудного віку переважно мають функціональний характер (80-95% випадків) та лише у 5-10% випадків зумовлені органічними причинами [9]. Саме тому актуальним залишається удосконалення напрямків своєчасної корекції функціональних розладів СТ, починаючи з раннього неонатального періоду, для профілактики розвитку органічної та хронічної патології у подальшому.

За даними літератури, які підтверджують результати власних досліджень, чинниками ризику порушень функціонального стану СТ у новонароджених та дітей грудного віку є: неврологічна дисфункція на фоні перенесеної гіпоксії, нераціональне харчування матері, раннє та необґрунтоване штучне вигодовування; неадекватний вибір або неконтрольована заміна сумішей; недостатня кількість живинової рідини при штучному вигодовуванні; гастроінтестинальна форма харчової алергії з порушенням толерантності до білка коров'ячого молока, сої, глютену тощо; вживання деяких лікарських засобів (проти судомних, спазмолітичних, в'яжучих препаратів, сорбентів) тощо.

За даними наукових публікацій останніх років, порушення становлення мікробіому кишечника в новонароджених може бути зумовлено ще внутрішньоутробно змінами плацентарного мікробіому матері, що підтверджується відповідними результатами дослідження меконію після народження [10]. Зауважується, що у дітей, народжених шляхом кесаревого розтину, відмічається значно нижчий вміст лактобактерій, ніж при



народженні природним шляхом [11]. Наявність умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) у складі плацентарного мікробіому під час вагітності в умовах транзитного імунodefіциту новонародженого є ризиком розвитку неспецифічного ентероколіту (НЕК) та септису [12].

Ранній початок грудного вигодовування сприяє заселенню організму дитини корисними бактеріями через материнське молоко, яке має також імуногенні властивості, що вважається первинною «вакцинацією» малюка, сприяє налаштуванню організму на забезпечення подальшого імунологічного захисту. При грудному вигодовуванні новонародженого мікробіом кишечника представлений переважно бифідобактеріями, що сприяє значно меншому ризику гастроінтестинальних порушень [13,14]. Внутрішньоутробні зміни у плода при порушеннях мікроекології материнського організму продовжуються і після народження дитини. Як наслідок, вже на першому році життя у дітей з'являються ознаки дисфункції СТ. Комплексний підхід до вивчення чинників ризику порушень функціонального стану СТ від народження, пошук лабораторних критеріїв харчової інтолерантності, удосконалення підходів до сучасної пробіотичної терапії надасть змогу підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів для попередження розвитку функціональної та хронічної патології ШКТ у дітей в подальші роки життя.

#### Мета дослідження

Вивчити ефективність застосування пробіотику БіоГая в комплексі лікування функціональних розладів травної системи у новонароджених за умов перинатальної патології шляхом клінічного спостереження та визначення лабораторних критеріїв порушень харчової толерантності в динаміці спостереження.

#### Матеріал і методи дослідження

Основну клінічну групу (І групу) склали 30 новонароджених терміном гестації 37-39 тижнів, які на першому тижні життя мали клінічні ознаки харчової інтолерантності за умов перинатальної патології; контрольну групу (ІІ групу) для порівняння результатів лабораторних досліджень склали 30 доношених новонароджених того ж гестаційного віку.

Перелік додаткових параклінічних методів, окрім загальноприйнятих досліджень, включав визначення у копрофільтраті новонароджених показників рівня  $\alpha$ -1-антитрипсину (А1АТ), альбуміну, секреторного ІgА (sІgА) та кальпротектину. Дослідження проводилися за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA), реактиви фірми «Immundiagnostic AG» на базі лабораторії (Gemeinschaftslabor Cottbus, м. ФРН), філіал – Українсько-Німецька лабораторія «БУКІНМЕД» (м.Чернівці, Україна). Аналізи на мікробіоценоз вмісту порожнини товстого кишечника виконувалися згідно Інструкції до проведення бактеріологічних та мікробіологічних досліджень в бактеріологічній лабораторії МКПБ №1 м.Чернівці.

Статистична обробка отриманих результатів проведена на персональному комп'ютері з вико-

ристанням статистичної програми для проведення медико-біологічних досліджень «STATISTICA 6». Вірогідна відмінність статистичних показників визначалася за допомогою критерію Стьюдента «t» (оцінка відмінностей між абсолютними величинами) та методом кутового перетворення Фішера «Ф» (оцінка відмінностей між відносними величинами).

#### Результати досліджень та їх обговорення

За антропометричними і морфо-функціональними характеристиками суттєвих відмінностей у новонароджених груп спостереження не було. Антропометричні показники при народженні склали відповідно у І та ІІ групи: маса тіла – 3450,0 $\pm$ 172,50 г та 3510,0 $\pm$ 175,50 г; довжина тіла – 51,2 $\pm$ 2,56 см та 52,0 $\pm$ 2,60 см; обвід голови – 35,3 $\pm$ 1,77 см та 3580 $\pm$ 1,79 см; обвід грудної клітки – 33,5 $\pm$ 1,68 см та 34,4 $\pm$ 1,72 см,  $p > 0,05$ . Кількість дівчат та хлопчиків було відповідно у І групі 40,0 та 60,0%, у ІІ групі – 43,3 та 56,7%. Оцінка адаптації після народження за шкалою Апгар на 1-5-й хвилинах життя у дітей основної групи складала 4-6 балів, у дітей контрольної групи – 7-8 балів.

Аналіз соматичного анамнезу, особливостей перебігу вагітності та пологів засвідчили, що у жінок І групи мали місце певні відхилення від норми. Так, у 93,3% випадків були відмічені соматичні захворювання: патологія системи крові, серцево-судинної та сечовидільної системи, захворювання щитоподібної залози, а також, патологія травної системи – у 76,7 % жінок І групи. Нозологічна структура була представлена хронічним холециститом (40,0 %), хронічним гастродуоденітом (20,0 %), хронічним колітом (10,0 %) та виразковою хворобою шлунку (6,7 %).

Порівняльна характеристика особливостей гестаційного періоду в жінок груп спостереження свідчила про вірогідно більший відсоток у жінок І групи, порівняно з ІІ групою, ускладненого акушерсько-гінекологічного анамнезу (відповідно 80,0 та 10,0 %),  $p < 0,05$ . Зокрема, у жінок І групи вірогідно частіше була частота гестозів (80,0 та 10,0 %), плацентарної дисфункції (73,3 та 20,0 %), загрози переривання вагітності в різних термінах (50,0 та 13,3 %), багатоводдя (40,0 та 20,0 %) і преєклампсії (10,0 та 3,3 %),  $p < 0,05$ . У 30,0 % випадків у жінок І групи у був діагностований дистрес плоду.

Перебіг пологів характеризувався переважанням у вагітних І групи, порівняно з ІІ групою, передчасного розриву плідних оболонок (76,7 проти 10,0 %),  $p < 0,05$ ; частота використання операції кесарева розтину складала відповідно 20,0 та 6,7 %),  $p > 0,05$ . Безводний проміжок тривалістю більше 6 годин було відмічено в 20,0 % випадках у І групі спостереження, у ІІ групі показник був у межах 2 годин.

Дослідження показали також значний відсоток контамінації організму жінок обох груп умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ) (відповідно 90,0 та 56,7 %),  $p < 0,05$ . Серед пацієнок основної групи 33,3% мали в анамнезі TORCH-інфекцію.

Серед патологічних станів перинатального періоду у дітей І групи відмічені: асфіксія, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (26,7%), синдром



дихальних розладів (23,3%), неонатальна енцефалопатія (33,3%), антенатальне ураження плоду (10,0%) та реалізація внутрішньоутробного інфікування (6,7%); 93,3% новонароджених мали супутню патологію.

Тяжкість стану новонароджених була зумовлена дисфункцією основних систем регуляції, зокрема, нервової, імунної, ендокринної та системи антиоксидантного захисту, на тлі яких мали місце порушення адаптації основних систем органів, у тому числі, ШКТ. Відомо, що період новонародженості характеризується певними особливостями СТ, зокрема: низьким вмістом у шлунку соляної кислоти, недостатністю жовчосекреторною та жовчовидільною активністю печінки, зниженням внутрішньосекреторної та зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, підвищеним вмістом кисню у товстому кишечнику тощо. Важкі форми перинатальної патології супроводжуються значними порушеннями функціонального стану ШКТ, в основі яких недостатність внутрішньопорожнинного та пристінкового травлення і всмоктування їжі, паретичні явища, розлади мікроциркуляції, підвищення проникливості кишкової стінки, утворення ерозій та виразок з появою випоту в черевній порожнині, порушення становлення мікробіому кишечника. Клінічними проявами дисфункції є ознаки харчової інтолерантності, які потребують своєчасної діагностики та корекції.

Функціональні розлади СТ у дітей грудного віку - це багатоваріантна комбінація гастроінтестинальних симптомів, які на початку можуть не мати значних структурних та біохімічних порушень. Лише спеціальні методи дослідження за допомогою мікроскопічної гістохімії, імуноцитохімії та ін. дозволяють визначити певні зміни на

клітинному і субклітинному рівнях у структурі мембран, мітохондріальних структурах, що підтверджує уявлення про динаміку розвитку функціональної та хронічної патології системи травлення. Як наслідок, вже на першому році життя у дитини з'являються ознаки порушень функціонального стану СТ - зригування, метеоризм, кишкові кольки, запори або розрідження стільця. Передбачуване прогресування патології обумовлює необхідність своєчасних лікувально-діагностичних заходів.

Клінічними ознаками порушень функціонального стану СТ у новонароджених за умов перинатальної патології, за даними літератури, що підтверджено також результатами наших досліджень, є: здуття, парез, затримка відходження меконію внаслідок порушення моторно-евакуаторної функції кишечника, зниження харчової толерантності, що підтверджується залишковим об'ємом, який зберігається як наслідок недостатнього перетравлення та всмоктування їжі. Наявність поєднаних розладів з боку СТ за умов поліорганної недостатності підсилюють прояви ендогенної інтоксикації.

Враховуючи виявлені клінічні зміни з боку ШКТ, новонародженим основної групи (I групи) було проведено поглиблене обстеження копрофільтрату з визначенням показників рівня альбуміну, АІАТ, sIgA, кальпротектину, а також стану мікробіоценозу порожнини товстого кишечника. Отримані дані порівнювалися з показниками контрольної (II групи) спостереження. Результати показали суттєві відмінності вище зазначених показників у новонароджених, які мали ознаки харчової інтолерантності за умов перинатальної патології (табл.1).

Таблиця 1

### Результати досліджень копрофільтрату в новонароджених груп спостереження на першому тижні життя

Показники	I група (n=30)	II група (n=30)
	M±m	M±m
Альбумін (мг/г)	37,6±1,88*	3,3±0,16
АІАТ (мг/г)	542,5±27,13*	113,9±5,69
sIgA (мг/г)	2439,6±121,98*	1087,7±54,38
Кальпротектин (мг/г)	412,0±20,6*	46,0±2,3

**Примітка:** \*Вірогідна відмінність показників у новонароджених груп порівняння,  $p < 0,05$ .

Згідно отриманих даних, у дітей з перинатальною патологією при порушеннях функціонального стану СТ, було відмічено вірогідне підвищення рівня кальпротектину та альбуміну, що свідчить за наявність запальної реакції, порушення пристінкового всмоктування та підвищення проникливості слизової оболонки кишечника із надходженням плазми в просвіт кишечника. Аналіз показників показав значне збільшення рівня АІАТ - маркеру інтерстиціальної втрати білка, що також підтверджує підвищення проникливості слизової оболонки кишечника. Важливим є той факт, що зростання показника АІАТ, який є низькомолекулярним протеазним інгібітором, пояснює пригнічення активності протеолітичних ферментів та мікроорганізмів у кишечника.

Імунна відповідь у дитини після народження представлена переважно пасивними механізмами захисту за рахунок IgG, який отримано трансплacentарно від матері та материнським sIgA, який поступає з грудним молоком. Грудне молоко містить також sIgA-стимулюючі цитокіни, внаслідок чого відбувається поступовий розвиток власної імунної системи дитини та самостійний синтез sIgA [7, 8, 10]. За нашими даними, рівень sIgA у випорожненнях новонароджених, які мали ознаки порушень функціонального стану кишечника, був майже у два рази вищим, ніж у контрольній групі. На нашу думку, підвищення рівня sIgA у новонароджених з перинатальною патологією може бути пов'язано з порушеннями становлення біоплівки, характерної для даного етапу формування мікро-

біоценозу, з переважанням УПМ, що є одним з факторів формування atopічного дерматиту.

Продуктом формування фізіологічного мікробіому кишечника у новонароджених є грудне вигодовування. Завдяки селективній дії присутніх в материнському молоці (молозиві), специфічних біфідогенних субстратів та глобулінів всіх класів, неспецифічних захисних факторів, у дітей формується унікальний спектр біфідуюальної мікрофлори, яка складає 85-95% мікробного пейзажу. Крім фізіологічної контамінації, біолокуси дитини заселяються УПМ (ентерококи, стафілококи, ентробактерії тощо), тому саме цей віковий період вважається найбільш несприятливим, оскільки за умов транзиторного імунодефіциту навіть слабо-вірулентний умовно - патогенний мікроорганізм може спричинити в організмі дитини розвиток септичного процесу [13].

Одним із методів профілактики функціональних шлунково-кишкових розладів є розробка нових комплексів лікувально-профілактичних заходів, що включають в себе патогенетично обгрунтовану сучасну терапію, у тому числі й застосування пробіотиків. Годування грудьми і додаткове профілактичне використання пробіотиків сприяє заселенню кишечника немовлят здоровою мікрофлорою. Привабливість пробіотиків обумовлена високим профілем їх безпеки та простотою застосування, вони можуть широко впроваджуватися в терапевтичну практику неонатологів і стати предметом подальших досліджень з виявлення оптимального штаму пробіотичних бактерій, дозувань і режимів їхнього застосування.

Досліджуючи світовий досвід у використанні пробіотиків в неонатології, ми звернули увагу на проспективне, багатоцентрове, подвійне сліпе плацебо-контрольоване, рандомізоване клінічне дослідження, що було проведено д. мед. н. Флавією Індіро з 2010 по 2013 роки в провідних неонатологічних та педіатричних центрах Італії. Дане дослідження проводилось із залученням 589 доношених дітей перших 3-х місяців життя.

Це перше у світі клінічне дослідження, яке доказало ефективність пробіотику (штам *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, «БіоГая») для профілактики та корекції гастроінтестинальних розладів у дітей грудного віку, таких як кольки, регургітації, закрепи. Також в даному дослідженні висвітлені питання фармакоекономіки, у яких зазначено, що застосування пробіотику з *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (БіоГая) з метою профілактики гастроінтестинальних розладів, дозволило на 60% заощадити кошти сімей та держави на подальше лікування ускладнень. Особливо авторами дослідження відмічено покращення психоемоційного стану дітей грудного віку за рахунок зменшення частоти та вираженості больового синдрому, що спричинений нападами кишкової кольки, та нормалізація сну, та покращення емоційної атмосфери у сім'ї загалом.

БіоГая краплі вибрано у якості пробіотику для профілактики та в комплексі лікування гастроінтестинальних розладів у дітей грудного віку у зв'язку з достатньою доказовою базою в світі щодо ефективності його застосування. До складу БіоГая краплі входить один вид мікроорганізмів

– *Lactobacillus reuteri*, що відповідає ключовим критеріям для вибору пробіотику, згідно міжнародного посібника по пробіотикам та пребіотикам «Handbook «Probiotics and prebiotics», 2008».

*Lactobacillus reuteri* Protectis (DSM 17938), що входить до складу пробіотику БіоГая краплі, вперше була виділена з грудного молока та є представником індигенної мікрофлори людини, що свідчить про її безпечність. Даний штам підтримує та регулює фізіологічну рівновагу мікрофлори кишечника та процеси травлення. *L. reuteri* розщеплює лактозу, продукуючи при цьому оцтову, молочну кислоти, цим самим підтримує життєдіяльність іншої корисної мікрофлори в ШКТ. Особливістю *L. reuteri* DSM 17938 є синтез антимікробних сполук реутерину та рейтероцикліну, здатних пригнічувати патогенну та умовно-патогенну мікрофлору ШКТ, зменшуючи процеси гниття та бродіння в кишечнику.

Пробіотик БіоГая краплі містить живі активні *L. reuteri* Protectis (DSM 17938) в дозі 100 млн в 5 краплях. Дія БіоГая починається вже в ротовій порожнині і продовжується по всьому ШКТ. Особливо важливо, що *L. reuteri* DSM 17938 не руйнується під впливом шлункового соку та солей жовчних кислот. БіоГая краплі не містять лактозу, молочний білок та ГМО, що значно розширює спектр їх призначення. Таким чином, пробіотик БіоГая, підвищує природну резистентність травного тракту, створює сприятливі умови для формування нормального мікробіоценозу кишечника. *L. reuteri* Protectis також має властивості неспецифічного імуностимулятора – це пов'язано з можливістю активізувати імунну систему кишечника, як першу лінію захисту організму від інфекцій.

Відповідно до запропонованих рекомендацій щодо корекції порушень функціонального стану кишечника, новонародженим I групи, поряд з терапією основного захворювання, було призначено пробіотик БіоГая/ BioGaia, ВДСЕЕ № 05.03.02-03/18523 від 18.03.2014 р. у дозі по 5 крапель 1 раз на добу щоденно перорально, з можливим попереднім розведенням препарату, згідно інструкції, шляхом додавання теплого молока. Тривалість лікування становила 21 день. Зазначений препарат має антагоністичну дію щодо патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у травному тракті, регулюючий та підтримуючий вплив на процеси травлення та рівновагу мікрофлори кишечника з подальшою активацією резервних адаптаційних механізмів, як одного з компонентів загальної імюнокорекції організму. Імуномодуючий вплив реалізується завдяки *Lactobacillus reuteri* Protectis (DSM 17938), яка сприяє розщепленню лактози, продукує молочну та оцтову кислоту, утворює речовини реутерин та інші антимікробні субстанції, які мають антагоністичну активність. Пробіотик здатен активувати місцевий імунітет слизової оболонки кишечника як першої лінії імунного захисту організму від патогенних мікроорганізмів, саме тому включення пробіотику БіоГая (*Lactobacillus reuteri* Protectis DSM 17938) показано з профілактичною та лікувальною метою для стабілізації та корекції кишечного мікробіому в новонароджених при клінічних ознаках порушень функціонального стану

СТ при перинатальній патології, є доцільним.

На тлі терапевтичного курсу в новонароджених у період перебування у ВІТН пологового будинку значно зменшилися клінічні ознаки порушень функціонального стану СТ, відмічалось покра-

щення толерантності до їжі, що підтверджувалося задовільним засвоєнням грудного материнського молока. Динаміка показників рівня альбуміну, А1АТ, sIgA та кальпротектину на 9-10 добу життя представлена у табл. 2.

Таблиця 2

### Результати досліджень копрофільтрату в новонароджених у динаміці спостереження 9-10 добу життя

Показники	I група (n=30)	II група (n=30)
	M±m	M±m
Альбумін (мг/г)	17,6±0,88*	5,1±0,26
А1АТ (мг/г)	498,9±24,95*	84,5±4,23
sIgA (мг/г)	486,2±24,31*	235,2±11,76
Кальпротектин (мг/г)	215,0±10,75*	34,0±1,7

**Примітка:** \*Вірогідна відмінність показників у новонароджених груп порівняння,  $p < 0,05$ .

Отримані лабораторні дані в динаміці спостереження дітей показали, що при використанні у новонароджених I групи пробіотику БіоГая спостерігалось вірогідне зниження рівня альбуміну - з 37,6±1,88 до 17,6±0,88 мг/г,  $p < 0,05$ ; sIgA - з 2439,6±121,98 до 486,2±24,31 мг/г,  $p < 0,05$  та кальпротектину - з 412,0±20,6 до 215,0±10,75 мг/г,  $p < 0,05$ , а також, деяке зниження рівня А1АТ - з 542,5±27,13 до 498,9±24,95 мг/г,  $p > 0,05$ . Представлені результати, з урахуванням клінічної динаміки, свідчать про зниження активності запального процесу зі зменшенням проникливості слизової оболонки кишечника. Однак, збереження високого рівня А1АТ вказує на доцільність більш тривалого ви-

користання пробіотичної терапії, зокрема переважно для стабілізації мікробіоти та нормалізації ензимної функції кишечника.

Огляд дітей в динаміці проводився у віці 1 місяця життя. За нашими даними, після проведеного повного курсу лікування із застосуванням пробіотику БіоГая, у дітей I групи не відмічалось суттєво виражених клінічних ознак порушень СТ - перебуваючи на грудному вигодовуванні, діти задовільно засвоювали харчування. Динаміка маси тіла відповідала віковим нормам і складала, у середньому, 687,3±34,37 г. за 1 місяць життя. Результати аналізу мікробіоценозу кишечника в дітей у віці 1 місяця життя представлені у табл. 3.

Таблиця 3

### Особливості мікробіоти порожнини товстого кишечника у новонароджених груп спостереження у віці 1 місяця життя (lg КУО/г)

Показники	I група (n=30)	II група (n=30)
	M±m	M±m
Біфідобактерії	9,28±0,46	9,75±0,49
Бактероїди	9,25±0,46	9,48±0,47
Лактобактерії	8,79±0,44	8,57±0,43
Пептококи	9,05±0,45	8,46±0,42
Пептострептококи	7,35±0,37	7,54±0,38
Кишкові палички	7,58±0,38	7,83±0,39
Гемолітичні ешерихії	-	-
Ентеропатогенні ешерихії	-	-
Ентерококи	-	-
Епідермальний стафілокок	-	-
Золотистий стафілокок	-	-
Протей	-	-

Представлені у табл. 3 дані свідчать, що у дітей обох груп у віці 1 місяця життя було відмічено фізіологічний спектр мікрофлори кишечника, що досягнуто, незважаючи на перенесену перинатальну патологію та використання інших фармацевтичних препаратів.

Таким чином, проведені дослідження підтверджують той факт, що за умов реалізації факторів анте/ та перинатального ризику в новонародже-

них відмічаються порушення функціонального стану СТ, що пояснюється запальними процесами слизової оболонки на фоні гіпоксії та порушень мікроциркуляції. Відсутність фізіологічного раннього контакту з матір'ю та прикладання до грудей, тривале перебування у ВІТН, контакт з медичним персоналом, предметами догляду та медичною апаратурою, використання фармацевтичних засобів спричиняє порушення форму-

вання фізіологічної мікробіоти кишечника, що потребує відповідної корекції від народження. Використання в новонароджених з перинатальною патологією пробіотику БиоГая з профілактичною та лікувальною метою є доцільним та ефективним, з урахуванням отриманих даних динамічного клініко-лабораторного спостереження дітей віком до 1 місяця.

### Висновки

1. Реалізація анте-/перинатальних факторів ризику спричиняє в комплексі клінічних проявів нозологічної патології раннього неонатального періоду порушення функції системи травлення,

що супроводжується у дітей клінічними ознаками харчової інтолерантності.

2. В основі функціональних розладів з боку ШКТ у новонароджених визначається місцева запальна та імунологічна реакція, підвищення проникливості слизової оболонки кишечника та порушення формування мікробіому.

3. Своєчасна діагностика та корекція дисбіотичних порушень кишечника із застосуванням пробіотичного препарату БиоГая дозволяє нормалізувати склад мікробіоти, покращити функцію системи травлення в неонатальному періоді, що є профілактикою розвитку в дітей хронічної гастроентерологічної патології.

### Література

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. ВОЗ, 2013 [Электронный ресурс]/ Режим доступа: [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. Конвенція про права дитини [Електронний ресурс]/ Режим доступа: [http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995\\_021](http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995_021)
3. Антипкін Ю.Г., Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращання демографічної ситуації на Україні // Журн. Акад. мед. Наук України. – 2007. – 13, № 3. – С. 476 – 485.
4. Моисеенко Р.О. Аналітичні матеріали щодо стану охорони здоров'я матерів та дітей в Україні / Р.О. Моисеенко, А.В. Терещенко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.-2013.-Т3, №1(7).- С. 6-12.
5. Знаменская Т.К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине/ Т.К.Знаменская//Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина 2011.- Т.1, №1.-С.5-9.
6. Хан Э.Р. Особенности иммуномикробиологических факторов у новорожденных детей при перинатальной патологии // Э.Р.Хан, Т.Б. Сенцова // Рос.педиатрический журнал.-2002.-№2.-С.7-10.
7. Мороз Т.Ю. Особенности иммунной системы недоношенных новорожденных в период ранней адаптации/ Т.Ю. Мороз, Л.П. Сизязкина// Аллергология и иммунология.-Т.4, №3С.-118-121.
8. Шунько С.С. Роль TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$  та IL6 у гіпоксично-ішемічному ураженні центральної нервової системи новонароджених / С.С. Шунько, Т.В.Кончаковська // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2002.-№1.-С.15-18..
9. Хавкин А.И. Коррекция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста / А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева // Вопросы современной педиатрии –2005. – Т.4, №5. –С.88-91.
10. Neu J. Intestinal mucosal defense system, Part 1. Consensus recommendations for immunonutrients / J Neu, W.A. Mihatsch; J. Zegarra [et al.] // J. Pediatr. – 2013.-N 162(3 Suppl).-P.56-63.
11. Aagaard K. The placenta harbors a unique microbiome/ K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony [et al.]//Sci. Transl. Med. – 2014.-№6.-P.237-365.
12. Mai V. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants / V. Mai ; R.M. Torrazza; M. Ukhanova [et al.] // PLoS One. – 2013.- N; 8(1).-P. 528-76.
13. Бережной В.В. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции / Бережной В.В., Крамарев С. А., Шунько Е. Е.. [и соавт.] // Здоровье женщины. - 2004. - № 1 (17). - С. 134 - 139.

### ОПЫТ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ПРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

*Т.К.Знаменская, Ю.Д.Годованец \**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии  
НАМН Украины  
(г.Киев, Украина),  
ВГУЗУ «Буковинский государственный  
медицинский университет»  
(Украина, г. Черновцы)

**Резюме.** В статье представлены результаты клинико-параклинических исследований нарушений функционального состояния кишечника у детей в условиях перинатальной патологии. Выявлены изменения показателей уровня альбумина,  $\alpha$ -1-антитрипсина, кальпротектина и секреторного IgA в копрофильтратах новорожденных, подтверждающие наличие местного воспаления, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, что сопровождается клиническими признаками нарушений пищевой толерантности. Проведенная коррекция с применением пробиотика БиоГая позволяет нормализовать состав микробиоты кишечника у детей в конце 1 месяца жизни, что подтверждено результатами лабораторных исследований копрофильтрата.

**Ключевые слова:** новорожденный, кишечник, пробиотическая терапия, БиоГая.

### THE EXPERIENCE OF GUT MICROBIOTIC DISORDERS CORRECTION IN NEWBORNS WITH PERINATAL PATHOLOGY

*T.K. Znamenska, Yu.D. Hodovanets*

SI «Institute of pediatrics, obstetrics  
and gynecology NAMS of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine)  
SHEIU «Bukovinian state  
medical university»  
(Chernivtsy, Ukraine)

**Summary.** Results of clinical and paraclinical investigations of disorders of gut functional state in infants with perinatal pathology were presented in the article. Changes of albumin,  $\alpha$ -1-antitrypsin, calprotectin indices and sIgA level in stool-filtrate of newborns which confirm local inflammation, increasing of penetration of gut mucous with accompaniment of disorders of food tolerance were revealed. Carried out correction with usage of probiotic BioGay lead to normalization of gut microbiotic composition in infants after 1 month of life which was confirmed by results of laboratory investigation of stool-filtrate.

**Keywords:** newborn, gut, probiotic therapy, BioGaia.



УДК:616.211-002-056.3-053.2-085:615.276+546.33'131

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ІЗОТОНІЧНОГО РОЗЧИНУ МОРСЬКОЇ СОЛІ З ПАНТЕНОЛОМ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ В ДІТЕЙ

Т. К. Знаменська, О. О. Лошак

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»  
(м. Київ, Україна)**Ключові слова:** алергічний риніт, діти, розчин морської солі.**Резюме.** У статті подано результати дослідження ефективності використання ізотонічного розчину морської солі з пантенолом у комплексній терапії алергічного риніту в дітей.**Вступ**

Останніми роками в усіх країнах світу спостерігається зростання кількості хворих з алергічними проблемами. Спеціалісти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вважають, що протягом ХХІ століття алергічні захворювання за поширеністю в світі посядуть друге місце після психічних розладів. До трійки лідерів серед усіх алергічних захворювань належать алергічний риніт (АР), бронхіальна астма (БА) та атопічний дерматит [5].

Алергічний риніт – хронічне ІgЕ-залежне запальне захворювання слизової оболонки носа, яке виникає під впливом алергенів і клінічно характеризується появою свербіння в носі, нападами чхання, ринореєю, закладеністю носа, іноді зниженням нюху. АР часто поєднується з іншими супутніми (коморбідними) алергічними захворюваннями (кон'юнктивітом) і згідно з сучасною концепцією про «єдині дихальні шляхи» є чинником високого ризику розвитку бронхіальної астми [1].

Найчастіше перші симптоми АР з'являються з другого-третього років життя, що певною мірою пов'язано з розширенням контактів дитини з новими алергенами, пік захворюваності припадає на чотирирічний вік. Початок алергічного риніту у віці до шести років відмічено у 70% хворих [4].

Основою патогенезу АР є алергічне запалення оболонки носа, яке може зберігатися впродовж кількох тижнів після впливу алергена. Запальний процес у слизовій оболонці носової порожнини, що спричинений алергенами, призводить до накопичення еозинофілів, дендритних клітин, Т-лімфоцитів, а також до активації епітеліальних клітин і збільшення продукування адгезивних молекул ендотеліальними клітинами [3].

Терапевтична допомога при алергічному риніті має такі напрями: механічна евакуація алергенів; застосування фармакотерапевтичних препаратів, спрямованих на пригнічення алергічного процесу; застосування алерген-

специфічної терапії; раціональне комбінування названих напрямів для отримання належного ефекту [1; 9; 12].

Тактика медикаментозної терапії АР залежить від ступеня тяжкості захворювання і передбачає застосування кількох груп лікарських засобів [6; 7; 10]. Особливу роль у лікуванні відіграють антимедіаторні препарати, передусім антагоністи Н1-гістамінових рецепторів, а також лікарські засоби, які пригнічують запалення – інтраназальні глюкокортикостероїди (ІнГКС) та стабілізатори мембран тучних клітин – кромони. Як симптоматичну терапію часто використовують деконгестанти (судинозвужувальні препарати), антихолінергічні препарати, антилейкотриєнові засоби [8; 11].

Утім вплив місцевих вазоконстрикторів на слизову оболонку носа з її судинами й іншими елементами протягом 6–10 днів може призвести до небажаних явищ – набряку слизової оболонки носа та «медикаментозного риніту». Аналогічний ефект дає і бензалконію хлорид, який входить до складу деяких назальних крапель та спреїв як консервант. Ці засоби здатні спричинити інтоксикацію у дітей у вигляді пригнічення центральної нервової системи та несприятливих серцево-судинних ефектів, особливо у ранньому дитячому віці.

Саме тому фахівці нині приділяють значну увагу очищенню і зволоженню слизової порожнини носа в комплексній терапії АР. Більшість алергологів та оториноларингологів вважають, що застосування спеціальних сольових розчинів або морської води для очищення і зволоження слизової порожнини носа є невід'ємним складником комплексної терапії АР. Ці препарати мають відповідати певним вимогам: чистота і натуральність складу, вигідна і проста для використання форма випуску [2].

**Мета дослідження**

Мета дослідження полягала в оцінюван-

ні терапевтичної ефективності застосування розчину морської солі Бріс® із пантенолом (компанія Farmaplant, Німеччина) у комплексній терапії АР у дітей.

### Матеріали і методи

У рамках дослідження рандомізовано 68 дітей дошкільного віку з проявами АР, батьки яких зверталися по допомогу в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (м. Київ, Україна), з них 39 (57%) – хлопчики і 29 (43%) – дівчатка.

Критерії включення в дослідження: діти дошкільного віку, які мали клінічну симптоматику АР (набряк слизової оболонки носа, ринорею, чхання, свербіння в носі).

Критерії виключення з дослідження: вроджені вади розвитку ЛОР-органів, травми, ГРВІ.

Методом випадкової вибірки хворих було розділено на дві групи: I група (34 дитини) отримувала загальноприйнят看 комплексну терапію АР; II група (34 дитини) додатково

до традиційного лікування щодня використовувала ізотонічний розчин морської солі Бріс® із пантенолом – по одному вприскуванню у кожний носовий хід чотири рази на добу.

Було проаналізовано характер основних клінічних симптомів і тривалість лікування. Статистичну обробку отриманих даних проведено з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми (Excel Microsoft Office). У роботі прийнято метод достовірності  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення їх

Усі діти, включені в дослідження, отримали лікування відповідно до протоколу та не мали ускладнень із застосуванням препарату, не відмічали побічних дій.

Закладеність носа і чхання спостерігалися в усіх пацієнтів на початку терапії, проте вже на п'яту добу лікування ці симптоми рідше проявлялися у дітей II групи (рис. 1, 2).

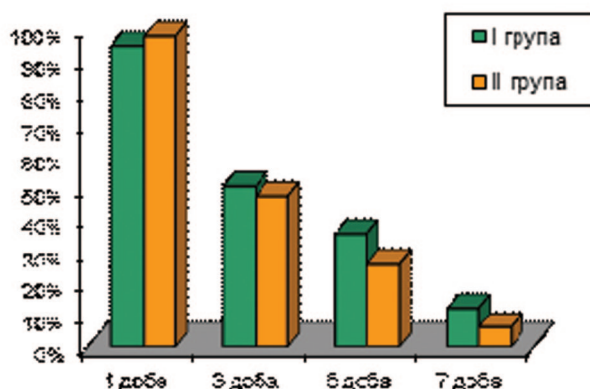


Рис. 1. Динаміка скарг на закладеність носа у пацієнтів протягом лікування

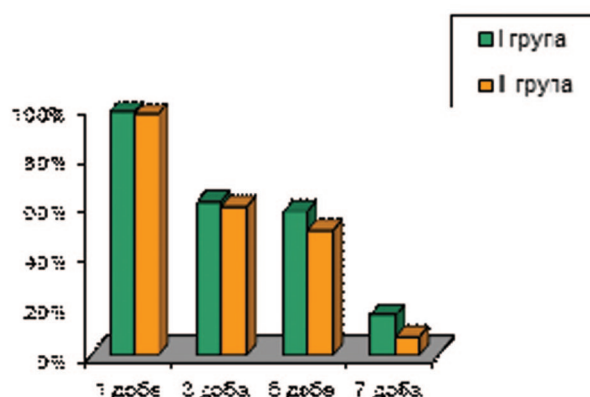


Рис. 2. Динаміка симптому чхання у пацієнтів протягом лікування

Оцінка виділень із носа в дітей з АР у динаміці лікування показала, що призначення ізотонічного розчину морської солі з пантенолом сприяє

швидшому зменшенню симптомів та усуває відчуття сухості, яким може супроводитися прийом кортикостероїдів та вазоконстрикторів (рис. 3, 4).

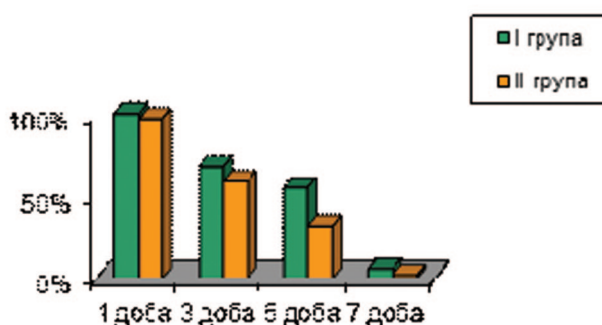


Рис. 3. Динаміка виділень з носа у дітей з АР

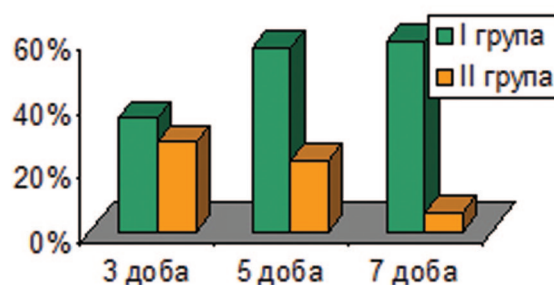


Рис. 4. Симптоми сухості в носі у дітей з АР в процесі лікування

Такі результати терапії пов'язані з тим, що розчин морської солі сприяє підтримці нормального фізіологічного стану слизової оболонки носа, розрідженню слизу та нормалізації його вироблення в келихоподібних клітинах. Мікроелементи, які входять до складу розчину морської солі, поліпшують функцію миготливого епітелію, підсилюють стійкість слизової оболонки порожнини носа до бактерій і вірусів, зумовлюють змивання мікроорганізмів, пилу й алергенів з порожнини носа, зменшують запальний процес і мають зволожувальну дію. У свою чергу, пантенол – універсальний стимулятор регенерації тканин – сприяє швидкому відновленню слизової оболонки носа та забезпечує її клітини енергією і поживними речовинами, стимулює

їх ріст та відновлення, активізує вироблення антитіл і забезпечує захист слизової від шкідливого впливу зовнішніх чинників.

### Висновки

1. Дослідження довело, що призначення розчину морської солі Бріс® із пантенолом дітям у комплексній терапії АР зумовлює більш швидке зникнення основних симптомів (закладеність носа, чхання, ринорея), зменшує відчуття сухості в носі в процесі лікування.

2. Застосування ізотонічного розчину морської солі Бріс® із пантенолом значно підвищує ефективність використання місцевих лікарських речовин.

3. Бріс® із пантенолом є безпечним та зручним у використанні.

### Література

1. Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і терапії / О. М. Охотнікова, Ю. І. Гладуш, Л. В. Бондаренко [та співавт] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2015. – № 1 (80). – С. 33–36.
2. Беш Л. В. Алергічний риніт у дітей / Л. В. Беш // Здоров'я ребенка. – 2012. – № 5 (40). – С. 41–44.
3. Дробик О. С. Аллергический ринит – современные подходы к терапии / О. С. Дробик, О. Ю. Насунова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 21. – С. 18–24.
4. Карпова Е. П. Особенности терапии аллергического ринита у детей / Е. П. Карпова, М. В. Соколова, Н. В. Антонова // Вестник оториноларинголог. – 2009. – № 2. – С. 36–39.
5. Носуля Е. В. Аллергический ринит: лечение в повседневной клинической практике / Е. В. Носуля // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10. – № 10. – С. 32–39.
6. Протокол надання допомоги хворим на алергічний риніт: Матеріали II з'їзду алергологів України (Одеса, вересень 2006 р.) // Астма та алергія. – 2006. – № 1–2. – С. 146–147.
7. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // Allergy. – 2008. – 63 (Suppl. 86). – P. 1–160.
8. An Integrated Analysis of the Efficacy of Fluticasone Furoate Nasal Spray on Individual Nasal and Ocular Symptoms of Seasonal Allergic Rhinitis / J. F. Maspero, R. D. Walters, W. Wu et al. // Allergy Asthma Proc. – 2010. – 31. – P. 483–492.
9. Comparison of Buffered and Nonbuffered Nasal Saline Irrigations in Treating Allergic Rhinitis / S. Chusakul, S. Warathanasin, N. Suksangpanya // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123. – № 1. – P. 53–56.
10. EAACI 2006: XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. – Vienna, Austria, 10–14 June 2006. – Abstract book. – 492 p.
11. Long-Acting Fluticasone Furoate Has a Superior Pharmacological Profile to Fluticasone Propionate in Human Respiratory Cells / C. Rossios, Y. To, M. To et al. // Eur J Pharmacol. – 2011. – Nov. 16. – 670 (1). – P. 244–251.
12. Solelhac G. Management of Allergic Rhinitis / G. Solelhac, D. Charpin // F1000Prime Rep. – 2014. – Vol. 6. – P. 94.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ  
ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА МОРСКОЙ  
СОЛИ С ПАНТЕНОЛОМ В КОМПЛЕКСНОЙ  
ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА  
У ДЕТЕЙ**

*T. K. Znamenskaya, O. A. Loshak*

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

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования эффективности использования изотонического раствора морской соли с пантенолом в комплексной терапии аллергического ринита у детей.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, дети, раствор морской соли.

**THE EFFECTIVENESS OF AN ISOTONIC  
SOLUTION OF SEA SALT WITH PANTHENOL  
IN THE TREATMENT  
OF ALLERGIC RHINITIS  
IN CHILDREN**

*T. Znamenska, O. Loshak*

**SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and  
Gynecology NAMS of Ukraine»  
(Kiev, Ukraine)**

**Summary.** The article presents the results of research on the effectiveness of using an isotonic solution of sea salt with panthenol in the treatment of allergic rhinitis in children.

**Keywords:** allergic rhinitis, children, sea salt solution.

---



УДК: 616.831-001.8-073.7

**Ю.С.Коржинський\***,  
**Ю.Р.Вайсберг\*\***, **С.П.Лапоног\*\***

ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології  
 НАМН України»  
 (м.Київ, Україна),  
 Львівський національний медичний університет  
 ім. Данила Галицького\*  
 (м.Львів, Україна),  
 Житомирський обласний перинатальний центр\*\*  
 (м. Житомир, Україна)

## ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ АМПЛІТУДНО-ІНТЕГРОВАНОЇ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ: ВЕРІФІКАЦІЯ СУДОМНОГО СИНДРОМУ

**Ключові слова:** аЕЕГ, перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, доношений новонароджений.

**Резюме.** Методика амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії корисна в неонатальній практиці, особливо у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Завдячуючи аЕЕГ, лікар неонатолог має змогу: діагностувати судомний синдром; моніторувати перебіг церебральної дисфункції при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії; моніторувати стан церебральної функції новонароджених, які отримують краніоцеребральну гіпотермію; верифікувати специфічні неврологічні проблеми (лейкомаляція, вроджені аномалії головного мозку, метаболічні енцефалопатії), передбачити віддалений неврологічний прогноз; моніторувати неврологічний стан у дітей, які отримують седативну терапію на ШВЛ; верифікувати субклінічні судоми та терапевтичний вплив на них; проводити моніторинг ефективності протисудомної терапії. Результати аЕЕГ - моніторингу в новонароджених з важким перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС у перші 6 годин життя можуть бути діагностичним маркером подальшого неврологічного розвитку дітей до досягнення віку 18 місяців.

**Мета:** узагальнення практичних аспектів амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії. Особливості верифікації судомного синдрому на аЕЕГ.

**Цільова група:** лікарі педіатри-неонатологи, дитячі анестезіологи, акушери-гінекологи, неврологи.

Апарат моніторингу церебральної функції було розроблено Prioq та Maupard у 1960 році для користування у дорослих пацієнтів у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії. Основною метою вчених стало – розробка приладу, який би зміг вимірювати та контролювати функціональну активність головного мозку, був би простим та доступним у роботі, мав високу якість та низьку ціну [19].

Тривалий моніторинг функцій головного мозку (CFM - англ. - cerebral function monitoring) увійшов у практику неонатальних відділень приблизно 15 років тому. Раніше моніторинг електричної активності головного мозку проводився із застосуванням електроенцефалографії (ЕЕГ), що потребувало наявності специфічних знань з електрофізіології головного мозку. На зміну їй прийшов метод амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ). аЕЕГ може прочитати лікар з початковими знаннями з електрофізіології. Простота методу схожа на вимірювання артеріального тиску або насичення крові киснем.

аЕЕГ є методом тривалого спостереження за функціональною активністю головного мозку.

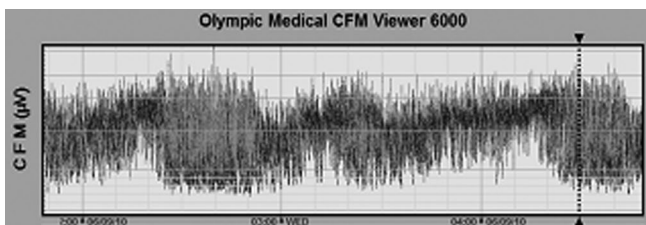
Метод ґрунтується на фільтрації та компресії традиційної електроенцефалограми (ЕЕГ), дозволяє дуже легко виявляти зміни та відхилення фонового рівня активності за тривалий проміжок часу. Функціонування методу базується на обробці електричного сигналу з нервових структур, який складається з фільтрації, ректифікації, часової компресії та інтегрування (згладжування) імпульсів. Фільтрація – артефакти менш 2 Гц (низькочастотні артефакти) та артефакти більш 15 Гц (високочастотні артефакти) не беруться до уваги. Ректифікація – випрямлення сигналу, тобто всі електричні імпульси розглядаються як позитивні, без урахування полярності. Часова компресія – стиснення сигналу ЕЕГ у часі. Згладжування – високочастотне інтегрування.

Вперше методика була застосована у новонароджених на початку 80-х років [8, 33, 34]. Метод аЕЕГ може використовуватись для передбачення наслідків після перенесеної важкої асфіксії, - саме цей факт сприяв більш широкому використанню його в клінічній практиці. Моніторинг аЕЕГ дозволяє виявити аномальну активність головного мозку, яку не вдається виявляти іншими методами (наприклад УЗД). аЕЕГ дозволяє моніторувати безперервно довгий час і швидко аналізувати функціональну активність головного мозку. Згідно даних Geraldine Boulan та співав., більше 50 % судом у новонароджених перебігають як субклінічні, тобто без зовнішніх м'язових проявів [14].

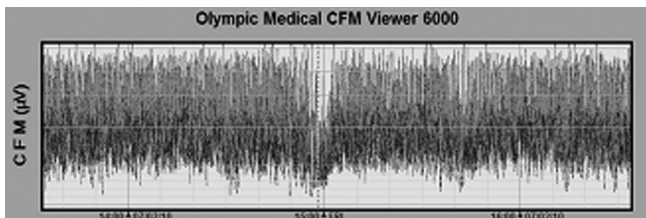
Моніторинг аЕЕГ у новонароджених з енцефалопатією може бути використаним для вимірювання фоновій активності (Рис. 1, 2), дослідження циклів сну-бадьорості (Рис.1), визначення ранніх змін функцій головного мозку (Рис. 3, 4, 10, 11), визначення судом (Рис. 5, 6, 7) та їх динамічного перебігу на тлі протисудомної терапії (Рис. 5, 10, 13), селекції пацієнтів для нейропротективної терапії – гіпотермії (Рис. 11), для найбільш раннього прогнозування неврологічного дефіциту, тобто в перші години життя новонародженого [2, 10, 16, 31, 32].

**Розрізняють такі аЕЕГ патерни [3, 14, 15]:**

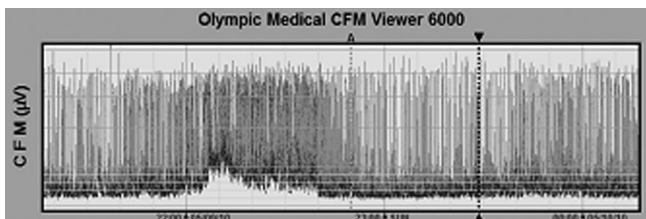
1. Постійний нормальний вольтаж (CNV, рис. 1). Нижня амплітуда дорівнює (5) – 7 – 10  $\mu\text{V}$ , максимальна амплітуда 10 – 25 – (50)  $\mu\text{V}$ . Добрий предиктор нормального неврологічного прогнозу.
2. Непостійний нормальний вольтаж (DNV, рис. 2). Непостійні зміни нижньої амплітуди нижче 5  $\mu\text{V}$ . Максимальна амплітуда вище 10  $\mu\text{V}$ . Добрий предиктор нормального неврологічного прогнозу.
3. Постійний низький вольтаж (CLV, рис. 8, 12). Верхня межа активності аЕЕГ нижче 10  $\mu\text{V}$ , а нижня межа не досягає 5  $\mu\text{V}$
4. Спалахи-пригнічення «burst suppression, BS» Непостійна активність з мінімальною амплітудною активністю без варіацій 0-1 (2)  $\mu\text{V}$  та спалахи активності до 25  $\mu\text{V}$ .
  - а) «burst suppression, BS+» фон з частотою спалахів більше 100 за годину (рис. 4);
  - б) «burst suppression, BS-» фон з частотою спалахів менше 100 за годину (рис. 3);
5. Ізолінія (FT – flat trace) – мінімальна активність головного мозку (верхня та нижня межі нижче 5  $\mu\text{V}$ , рис. 8, 9, 12).



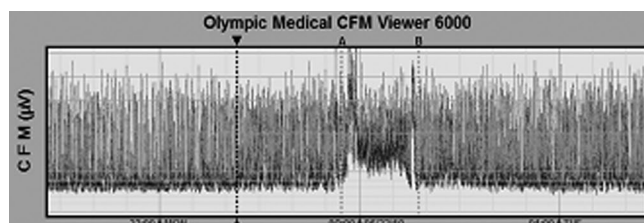
**Рис. 1.** Патерн: Нормальна біоелектрична активність, постійно нормальний вольтаж (CNV)



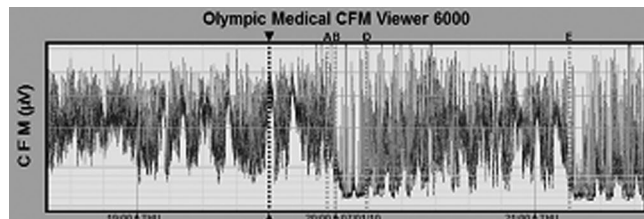
**Рис. 2.** Патерн: непостійний нормальний вольтаж (DNV)



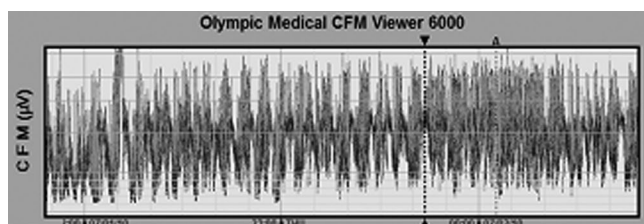
**Рис. 3.** Патерн: тяжкі порушення біоелектричної активності головного мозку (Burst-suppression, BS-)



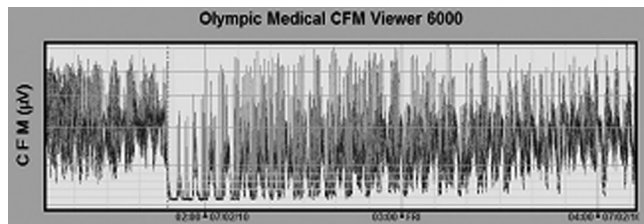
**Рис. 4.** Патерн: тяжкі порушення біоелектричної активності головного мозку (Burst-suppression, BS+)



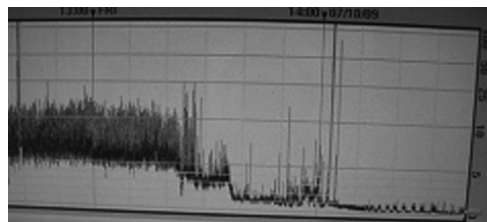
**Рис. 5.** Патерн: напади судом, «зуби пили» („saw tooth”)



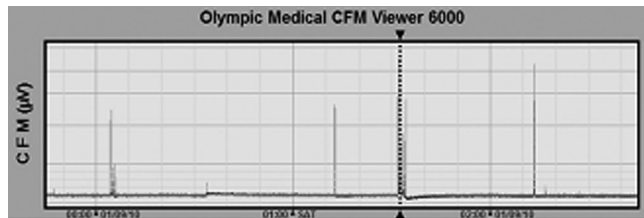
**Рис. 6.** Патерн: напади судом, «зуби пили» („saw tooth”)



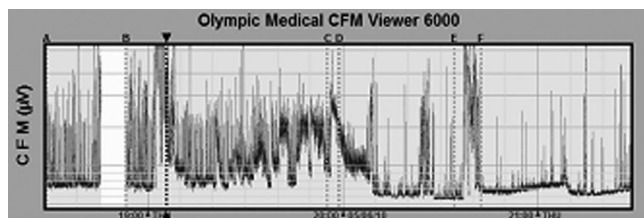
**Рис. 7.** Патерн: напади судом, «зуби пили» („saw tooth”)



**Рис. 8.** Патерн: постійно низького вольтажу, з патерном ізолінія (CLV et Flat trace)

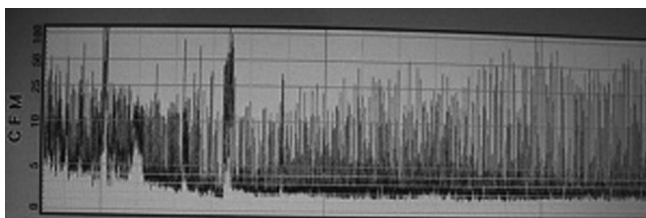


**Рис. 9.** Патерн: пригнічення активності головного мозку (Flat trace)

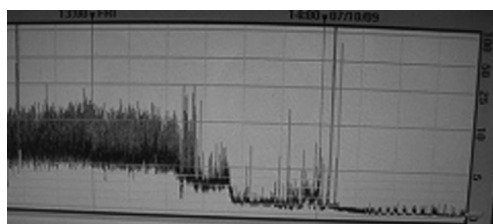


**Рис. 10.** Зміни біоелектричної активності головного мозку після введення снодійних, та опіоїдів. Дитина має судомний синдром. На аЕЕГ зміни біоелектричної активності головного мозку по типу «saw tooth». Після введення медикаментів, зміна біоелектричної активності головного мозку на Burst-suppression, BS-





**Рис. 11.** Дитина має судомний синдром та зміни біоелектричної активності головного мозку по типу «saw tooth». Приймається рішення про проведення краніоцеребральної гіпотермії. Зміна активності головного мозку на патерн: Burst-suppression (BS+)



**Рис. 12.** Зміни аЕЕГ у дитини з важкою асфіксією, патерн постійно низького вольтажу (CLV) та зміна біоелектричної активності головного мозку на патерн Flat trace при призначенні недеполяризуючих міорелаксантів

Необхідно враховувати наступні фактори при проведенні запису аЕЕГ: снодійні, опіоїди та протиепілептичні засоби можуть пригнічувати електричну активність головного мозку (Рис. 10, 11, 12). При цьому, може змінюватись біоелектрична активність головного мозку. Так, постійний нормальний вольтаж може змінитися на непостійний вольтаж; непостійний нормальний вольтаж може змінитися на патерн спалахи-пригнічення. А патерн спалахи-пригнічення може змінитися на патерн ізолінія. Розвиток змін на аЕЕГ відбувається через 1 – 2 години після призначення седативних та опіоїдних медикаментів. Але помірні дози седативних та анальгезуючих медикаментів, зазвичай, не впливають на тривалі зміни аЕЕГ. Необхідно шукати інші причини у важкості стану новонародженого, які компрометують дисфункцію головного мозку [3, 14, 15].

Рання та своєчасна діагностика судомного синдрому у новонароджених має дуже велике значення як в корекції лікування, так і в прогнозуванні неврологічного статусу. Тому дуже важливо проводити постійний моніторинг активності головного мозку у немовлят групи ризику. Судомний синдром у неонатології найбільш часто пов'язаний з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, гіпоглікемією, метаболічними розладами, важкою інфекцією (сепсис, менінгіт), вродженими аномаліями розвитку головного мозку; іноді судомний синдром може бути у новонароджених, матері яких зловживали наркотичними засобами [3, 14, 15, 16, 27], слід також пам'ятати про піридоксин-залежні судоми у неонатології. Інші причини судомного синдрому включають випадки спадкових сімейних судом, в основі яких полягають порушення обміну калію, натрію, а також виділяють судоми п'ятого дня та судоми ідіопатичні, які найчастіше виникають на другу добу життя новонародженого [14, 15, 16, 27].

Випадки судом у новонароджених дуже варіабельні в різних популяційних дослідженнях, це залежить від групи дослідження, часового фактору та діагностичного критерію судомного синдрому.

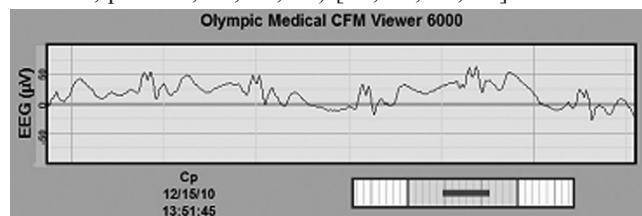
Деякі дослідження включають судоми, які були діагностовано клінічно, інші клінічно та електроенцефалографічно. Необхідно відзначити, що більша кількість судомного синдрому залишається поза клінічним виявленням, бо діагностується лише завдячуючи аЕЕГ моніторингу.

Судомний синдром найчастіше зустрічається у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Тільки комбінований підхід до визначення судомного синдрому у новонароджених з високим ступенем ризику, із застосуванням аЕЕГ та стандартної ЕЕГ дозволяє більш ретельно підходити до цієї проблеми. Так, у недоношених немовлят, які мають внутрішньошлунковий крововилив, від 65 до 75% має місце судомний синдром, який ймовірно розпізнати тільки із застосуванням електроенцефалографії [14, 15, 16, 27].

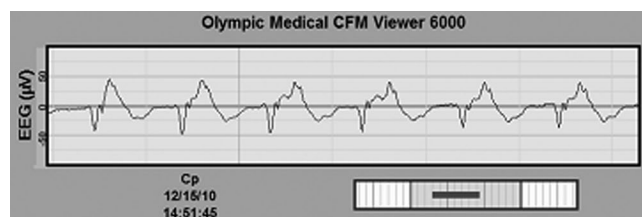
#### Категорії новонароджених, які вимагають аЕЕГ моніторингу для виявлення судомного синдрому:

- новонароджені з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС;
- новонароджені, які клінічно мають підозру на судомний синдром;
- новонароджені з важким перебігом РДС синдрому, септичним процесом, які отримують механічну вентиляцію;
- новонароджені, у яких діагностовано менінгіт, енцефаліт, неспецифічну енцефалопатію;
- новонароджені, які мають вроджену аномалію розвитку головного мозку;
- новонароджені, які мають вроджену ваду серця;
- новонароджені, які мають з вроджену діафрагмальну килу;
- новонароджені, які знаходяться на вентиляційній підтримці та отримують міорелаксанти.

Новонароджених, які мають судомний синдром, слід моніторувати за допомогою аЕЕГ. Вірогідність того, що судомний синдром буде субклінічним, тобто виявленим тільки завдяки електроенцефалографії, є дуже високою. Електроенцефалографічні ознаки судомного синдрому включають: повторні, однакові, стереотипні хвилі (у вигляді гострих та однакових хвиль, однакових низьких хвиль, хвилі можуть бути М-подібні та комплекс пік – повільна хвиля, рис. 13, 14, 15, 16) [14, 15, 16, 27].



**Рис. 13.** М-подібні хвилі судомного синдрому при одно-канальній реєстрації ЕЕГ, що супроводжує аЕЕГ



**Рис. 14.** Комплекс пік – повільна хвиля судомного синдрому при одно-канальній реєстрації ЕЕГ, що супроводжує аЕЕГ

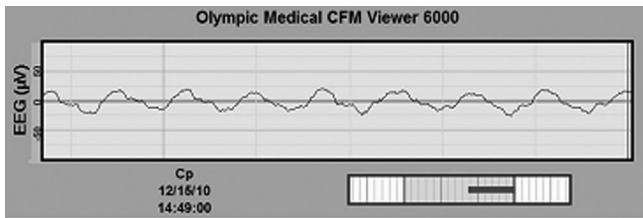


Рис. 15. Судомний синдром при одно-канальній реєстрації ЕЕГ, що супроводжує аЕЕГ

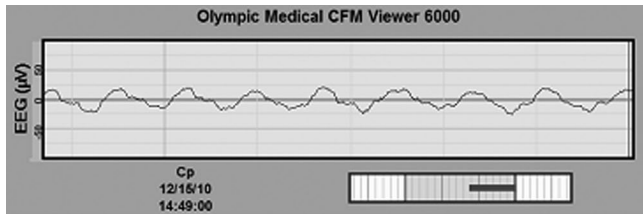


Рис. 16. М-подібні хвилі судомного синдрому при одно-канальній реєстрації ЕЕГ, що супроводжує аЕЕГ

Необхідно дуже уважно стежити за судомним синдромом, тривалість якого складає від 5 до 10 секунд. Якщо такі судоми мають повторний характер, вважається що вони можуть асоціюватися з несприятливим неврологічним прогнозом. Ймовірно думати про епілептичний статус, якщо тривалість судомного синдрому складає мінімум 30 хвилин та якщо патерн («saw tooth») судомного синдрому ви бачите більш ніж у 50% від усієї аЕЕГ. До аЕЕГ ознак судомного синдрому відносять: підвищення нижньої та верхньої межі активності головного мозку, іноді тільки нижньої межі аЕЕГ.

Дуже цікаве питання в застосуванні кількості електродів з метою виявлення судомного синдрому – загалом вважається, що чим більше електродів, тим більша вірогідність ідентифікації судом. Але нещодавно проведені дослідження показали, що використання одноканальної аЕЕГ із застосуванням двох електродів (P3 – P4 чи C3 – C4) виявляють судомний синдром у 80 – 90 % новонароджених [14, 15, 16, 27].

Вимірювання біоелектричної активності головного мозку в немовлят з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС є обов'язковим компонентом при прийнятті рішення про застосування терапії охолодження (краніоцеребральної гіпотермії). Дуже цікавим моментом є інтерпретація аЕЕГ та ЕЕГ у немовлят, які отримують гіпотермію (Рис. 17). Під час гіпотермії дуже важливо більш уважно стежити за розташуванням електродів на скальпі голови: щоб попередити зсув та зменшення відстані між електродами, що у свою чергу буде впливати на інтерпретацію даних. Необхідно враховувати, що під час гіпотермії електричний компонент судом відрізняється меншою амплітудою та більш важкий щодо виявлення [1].

У немовлят, які мають судомний синдром, дуже важливо проводити протисудомну терапію з застосуванням аЕЕГ – моніторингу (рис. 18). Це забезпечує більш детальну «клінічну обробку» судомного синдрому та оцінку ефективності лікувальних заходів до цієї проблеми. Так, існують дані стосовно формування дитячого паралічу,

в залежності від тривалості судомного синдрому (Nelson 1981, Таблиця 1).

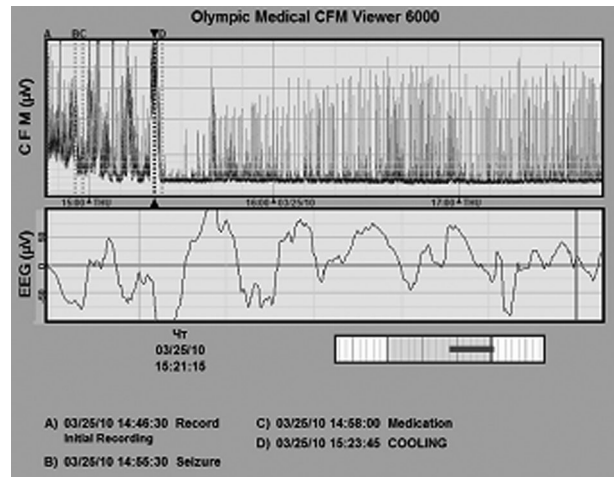


Рис. 17. Клінічний випадок. Новонароджений С., від 3 вагітності, перебіг вагітності б/о. Пологи: 1. Дис-трес плода в пологах. Вакуум екстракція плоду. Вага – 3450 г, гестаційний термін – 40 тижнів. Оцінка за шкалою Апгар 2 – 5 – 6 балів. Sarnat&Sarnat – II ступінь. рН – 6,78, ВЕ – (-)18,2 після народження. Клінічний діагноз: асфіксія важкого ступеня в пологах, синдром поліорганної недостатності. Набряк головного мозку, судомний синдром. Кефалогематома тім'яно-потличної ділянки. На аЕЕГ патологічний патерн «saw tooth», на стандартній ЕЕГ М-подібні хвилі (в). Через 1 годину приймається рішення про проведення краніоцеребральної гіпотермії (d). Відбувається зміна патерну аЕЕГ (на патерн BS-) після проведення протисудомної терапії (с) та початку краніоцеребральної гіпотермії

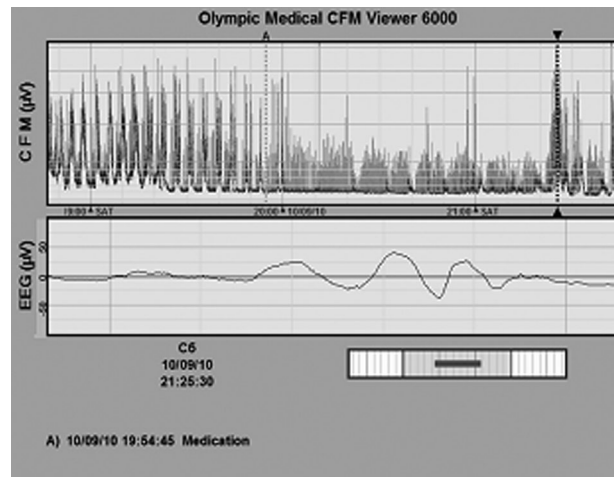


Рис. 18. Зміна патернів біоелектричної активності головного мозку («saw tooth» на патерн BS-) під дією протисудомної терапії (а). В лікуванні судомного синдрому використовувалась комбінація препаратів: фенобарбітал, дифенін, тіопентал. У динамічному спостереженні відмічається відновлення судомної активності головного мозку через одну годину

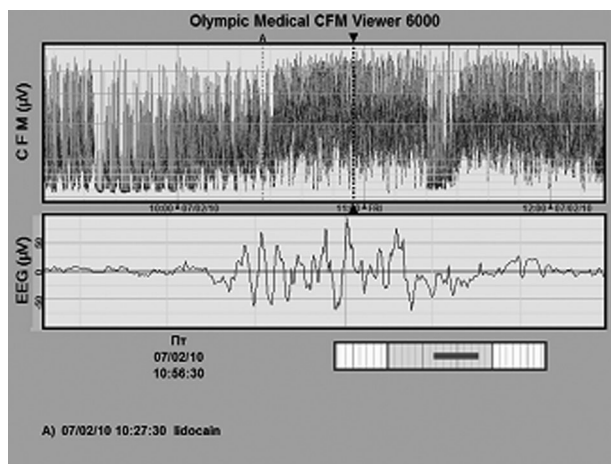
Судоми у новонароджених дуже часто асоціюються з летальністю та ризиком розвитку ДЦП у немовлят, які вижили. Декілька факторів впливають на довготривалий прогноз: це етіологія судомного синдрому, гестаційний вік новонародженого та тривалість судомного синдрому. Немовлята з дуже стійким до лікування судомним



Таблиця 1

## Формування дитячого паралічу, в залежності від тривалості судомного синдрому

Тривалість судом (дні)	ДЦП
1	7
2	15
3	25
>3	46



**Рис. 19.** Клінічний випадок. Під час проведення протисудомної терапії та відсутності клінічного ефекту приймається рішення про підсилення протисудомної терапії лідокаїном (доза насичення 2,0 мг/кг та доза підтримання: перші 4 години – 7,0 мг/кг/годину, наступні 12 годин – 3,5 мг/кг/годину, наступні 12 годин – 1,75 мг/кг/годину). Маркером на аЕЕГ позначено коли було введено дозу насичення (а). При динамічному моніторингу відмічається зміна біоелектричної активності головного мозку, як на аЕЕГ так і на стандартній ЕЕГ

синдромом та судомами, які асоціюються з патологічними патернами аЕЕГ, мають несприятливий неврологічний прогноз. Субклінічні судоми, а також короткочасні судоми, як вже повідомлялось, також можуть мати зв'язок з несприятливим неврологічним прогнозом [2, 11, 20, 28, 36, 37].

**Висновки:**

1. Методика амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії є інформативною та ефективною в неонатальній практиці.

2. Методика амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії дає можливість діагностувати судомний синдром, проводити моніторинг ефективності протисудомної терапії; монітувати перебіг церебральної дисфункції при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії, прогнозувати нервово-психічний розвиток дитини.

**Література:**

1. Коржинський Ю. С. Амплітудно-інтегрований електроенцефалографічний моніторинг немовлят з важкою асфіксією під час краніоцеребральної гіпотермії / Ю. С. Коржинський, В. М. Здвизкова, С. П. Лапоног // Перинатологія і педіатрія. – 2013. – № 1 (53). – С. 12 – 17.
2. Лапоног С. П. Амплітудно-інтегрована електроенцефалографія як маркер гіпоксически-ішемическої енцефалопатії у новонароджених с тяжелой асфіксією / С. П. Лапоног // Здоровье женщины. – 2013. – № 1 (77). – С. 178 – 181.
3. Практические аспекты амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) / Ю. С. Коржинский, Ю. Р. Вайсберг, В. Н. Здвизкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая медицина. – Тбилиси, 2013. – № 1. – С. 25 – 31.
4. Archbald F. Cerebral function monitor in the neonate. II Birth asphyxia / F. Archbald, U. L. Verma, N. A. Tejani // Dev Med Child Neurol. – 1984. – № 26. – P. 62 – 8.
5. Azzopardi D. Prediction of neurological outcome after birth asphyxia from early continuous two-channel electroencephalography / D. Azzopardi, I. Guarino, C. Brayshaw // Early Hum Dev. – 1999. – № 55. – P. 113 – 23.
6. Biagioni E. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imagine in full-term neonates with acute encephalopathy / E. Biagioni, E. Mercuri, M. Rutherford // Pediatrics – 2001. – № 107. – P. 461 – 468.
7. Bennet L. Differential effects of hypothermia on early and late epileptiform events after severe hypoxia in preterm fetal sheep. / L. Bennet, J. M. Dean, G Wassink // J Neurophysiol. – 2007. – № 97. – P. – 572 – 578.
8. Bjerre I. Monitoring of cerebral function after severe birth asphyxia in infancy / I. Bjerre, L. Hellstro”m-Westas Rose”n I, N. W Svenningsen // Arch Dis Child. – 1983. – № 58. – P. 997 – 1002.
9. Bunt J. E. The influence of acute hypoxemia and hypovolemic hypotension on neuronal brain activity measured by the cerebral function monitor in new-born piglets / J. E Bunt, A. W Gavilanes, J. P Reulen // Neuropediatrics – 1996. – № 27. – P. 264 – 266.
10. Eken P. Predictive value of early neuroimaging, pulsed doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / P. Eken, M. C. Toet, F. Groenendaal // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 1995. – № 73. – P. 75 – 80.
11. Legido A. Neurologic outcome after electroencephalographic proven neonatal seizures / A. Legido, R. R. Clancy, P. H. Berman // Pediatrics. – 1991. – № 88. – P. 583 – 96.
12. Grigg-Damberger M. M. Neonatal burst-suppression: its developmental significance / M. M. Grigg-Damberger, S. B. Coker, C. I. Halsey // Pediatr Neurol. – 1989. – № 5. – P. 84 – 92.
13. Groenendaal F. Selection of babies for intervention after birth asphyxia. / F. Groenendaal, L.S. de Vries // Semin Neonatal. – 2000. – №5. – P.17 – 32.
14. Hellstro”m-Westas L. An atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn / L. Hellstro”m-Westas, L.S. de Vries, n I. Rose”. – London, United Kingdom: Parthenon Publishing. – 2003. – P. 1 – 150.
15. Hellstro”m-Westas L. An Atlas of Amplitude-Integrated EEGs in the Newborn / L. Hellstro”m-Westas, L.S. de Vries, n I. Rose”. – London, United Kingdom: Parthenon Publishing. – 2008. – P. 1 – 150.
16. Hellstro”m-Westas L. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants / L. Hellstro”m-Westas, I. Rosen, N. W. Svenningsen // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 1995. – № 72. – P. 34 – 8.
17. Holmes G.L. Prognostic value of Background patterns in the neonatal EEG / G.L. Holmes, C.T. Lombroso // J. Clin. Neurophysiol. – 1990. – №10. – P.323 – 52.
18. Horst H. J. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates / H. J. Horst, C. Sommer, K. A. Bergman // Pediatr. Res. – 2004. – № 55 (6). – P. 1026 – 1033.

19. Maynard D. Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients / D. Maynard, P.F. Prior, D.F. Scott // Br.Med. J. – 1969. – №4. – P. 545 – 546.
20. Mellits E.D. Neonatal seizures. II. A Multivariate analysis of factors associated with outcome / E.D.Mellits, K.R.Holden, J.M.Freeman // Pediatrics. – 1982. – №70. – P.177 – 185.
21. Menache C.C. Prognostic value of neonatal discontinuous EEG / C.C.Menache, B.F.Bourgeois, J.J. Volpe // Pediatr. Neurol. – 2002. – №27. – P. – 93-101.
22. Naqeeb N. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude integrated electroencephalography / Naqeeb N. // Pediatrics. – 1999. – № 103. – P. 71 – 1263.
23. Osredkar D. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated EEG in full-term newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy / D.Osredkar, M.C.Toet, L.C.M. van Rooij // Pediatrics. – 2005. - №115. – P.327.
24. Robertson NR. Effect of acute hypoxia on blood pressure and electroencephalogram of newborn babies. / N.R. Robertson // Arch Dis. Child. – 1969. – №44. – P. 719-25.
25. Robertson C. M. Term infants with hypoxic-ashemic encephalopathy: outcome at 3,5 years / C. M. Robertson , N. Finer // Dev Med child Neurol. – 1985. – № 27. – P. 473 – 84.
26. Rooij L. G. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia / L. G. Rooij, M. C. Toet, D. Osredkar // Arch Dis Child Fetal Neonatal . – 2005. – № 90. – P. 245 – 51.
27. Shalak L. F. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy / L. F. Shalak, A. R. Laptook, S. C. Velaphi // Pediatrics – 2003. – № 111. – P. 7 – 351.
28. Spitzmiller R. E. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis / R. E. Spitzmiller, T. Phillips, J. Meinzen-Derr // J. Child Neurol. – 2007. – № 22 (9). – P. 1069 – 1078.
29. Striade M. Critical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression / M. Striade, F. Arnzica, D. Contreras // Electroencephalog. Clin Neurophysiol. – 1994. – № 90. – P. 1-16.
30. Thoresen M. Cardiovascular Changes During Mild Therapeutic Hypothermia and Rewarming in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy [Електроний ресурс] / M. Thoresen, A. Whitelaw // Pediatrics. – 2000. – Режим доступу: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/106/1/92>.
31. Thornberg E. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia / E. Thornberg, B. Ekstrom-Jodal // Acta Paediatr. – 1994. – № 83. – P. 596 – 601.
32. Toet M. C. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated EEG (cerebral function monitor) and standard EEG in neonates / M. C. Toet, W. van der Meij, L. S. de Vries // Pediatrics. – 2002. – № 109. – P. 772 – 779.
33. Verma U. L. Cerebral function monitor in the neonate. I. Normal patterns / U. L. Verma, F. Archbald, N. Tejani // Dev. Med. Child. Neurol. – 1984. – № 26. – P. 154 – 161.
34. Viniker D. A. Cerebral function monitor studies in neonates / D. A. Viniker, D. E. Maynard, D. F. Scott // Clin Electroenceph. – 1984. – № 15. – P. 185 – 192.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
АМПЛИТУДНО-ИНТЕГРИРОВАННОЙ  
ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ: ВЕРИФИКАЦИЯ  
СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА**

*Ю.С.Коржинский\*, Ю.Р.Вайсбер \*\*, С.П.Лапоноз \*\**

ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии  
НАМН Украины»  
(г. Киев, Украина),  
Львовский национальный медицинский  
университет им. Данила Галицкого \*  
(Львов, Украина),  
Житомирский областной перинатальный центр \*\*  
(г. Житомир, Украина)

**Резюме.** Обговариваются переваги та ефективність роботи Методика амплитудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЭГ) в неонатологічній практиці, особливо в відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Благодаря аЕЭГ лікар неонатолог має можливість: діагностувати і лікувати судорожний синдром; моніторити перебіг церебральної дисфункції при гіпоксически-ішемічеської енцефалопатії; моніторити перебіг церебральної функції у новонароджених, які отримують краніоцеребральну гіпотермію; верифікувати спеціалістські неврологічеські проблеми (лейкомаляція, вроджені аномалії розвитку головного мозку, метаболічеські енцефалопатії); передбачити віддалений неврологічеський прогноз; моніторити неврологічеський статус у дітей, які отримують седативну терапію на ІВЛ; верифікувати субклінічеські судороги і терапевтічеське вплив на них; проводити моніторинг ефективності протівосудорожної терапії. Результати аЕЭГ – моніторингу новонароджених з тяжельм перинатальнм гіпоксически-ішемічеськм поразеньм ЦНС в першє 6 годин можуть бути діагностічеськм маркером дальнєшого неврологічеського розвитку в вікстє до 18 місяцєв.

**Ключевые слова:** аЕЭГ, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, доношенный новорожденный.

**PRACTICAL ASPECTS  
OF AMPLITUDE-INTEGRATED EEG:  
VERIFICATION  
OF SEIZURE SYNDROME**

*Yu.S.Korzhytskyy \*, Yu.R.Vaysberh \*\*, S.P.L aponoh\*\**

SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology  
NAMS of Ukraine»  
(Kiev, Ukraine)  
Danylo Halytsky Lviv National  
Medical University  
(Lviv, Ukraine),  
Zhytomyr Regional Perinatal Center \*\*  
(m. Zhytomyr, Ukraine)

**Summary.** The methods of amplitude-integrated EEG is rather useful in neonatal practice especially in the intensive care units for newborns. Due to EEG a physician-neonatologist is able to: diagnose seizure syndrome, to monitor the development of cerebral dysfunction in case of hypoxic-ischemic encephalopathy, to monitor the condition of the cerebral function of newborns experiencing craniocerebral hypothermia, to verify specific neurological problems (leukomalacia, congenital cerebral abnormalities, metabolic encephalopathy), to foresee remote neurological prognosis, to monitor neurological condition of children receiving sedative therapy and ALR, to verify subclinical seizures and therapeutic effect on them, to monitor efficacy of anti-seizure therapy. The results of EEG-monitoring in newborns with severe perinatal hypoxic-ischemic lesions of the CNS in the first 6 hours of life can be a diagnostic marker for further neurological development of children till 18 months of age.

**Keywords:** EEG, perinatal hypoxic-ischemic lesion of the CNS, term newborn.

УДК:615.356:577.161.2].035.1:616-053.2

**М. М. Чуйко**Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького  
(м. Львів, Україна)**ОБГРУНТОВАНІСТЬ ПОТРЕБИ  
ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ  
РАЗНОГО ВІКУ. ЯКОМУ З ПРЕПАРАТІВ  
НАДАТИ ПЕРЕВАГУ?****Ключові слова:** вітамін D, препарати вітаміну D, новонароджені, діти.**Резюме.** У статті наведені сучасні дані важливості вітаміну D у формуванні повноцінного здоров'я дітей та дорослих. Проаналізовані окремі фармакологічні характеристики та ціни препаратів вітаміну D, які призначені для профілактики та лікування D-вітамінної недостатності у дітей грудного віку, зареєстрованих в Україні. Показані переваги капсульної форми препарату D-Vitum (Польща) при застосуванні у дітей від 0 до 6 років з метою профілактики дефіциту вітаміну D та корекції D-вітамінної недостатності.

Відомо, що процеси, які відбуваються всередині дитячого організму, знаходяться під суворим біохімічним і генетичним контролем. Жодна реакція та процес в організмі не розпочинається неузгоджено та безпричинно [5, 7]. Якщо йдеться за ріст і розвиток кісткової системи нашого організму, то можна із впевненістю зазначити, що цей процес значною мірою контролюється жиророзчинним вітаміном D [1, 12].

Вітамін D (кальциферол, антирахітичний вітамін) відноситься до жиророзчинних вітамінів. Нині відомі вітаміни D2 (ергокальциферол) і D3 (холекальциферол), а також активні метаболіти вітаміну D. Незважаючи на те, що візуальні прояви недостатності вітаміну D відомі дуже давно і згадуються ще в працях СоранаЕфеського (98-138 р. н.е.) і Галена (131-211 р. н.е.), його клінічний та патологоанатомічний опис дав англійський ортопед Ф.Гліссон у 1650 році. Після цього минуло аж понад 170 р. до того часу, коли вперше з рослинних масел, після впливу ультрафіолетових променів довжиною хвилі 280-310 нм., А.Гесс і М.Вейншток отримали вітамін D1 (ергостерин) (1924 р.). У 1937 році А.Віндаус виділив з поверхневих шарів шкіри свині 7-дегідрохолестерин, який при дії ультрафіолетового опромінення перетворюється в активний вітамін D3. Іншим джерелом вітаміну D в організмі, що надходить з їжею, є вітамін D2. В останні роки стало відомо, що близько 50% вітаміну D синтезується у шкірі [14].

Недостатній рівень вітаміну D в організмі, спричинений зниженою інсоляцією чи змінним всмоктуванням у кишечнику, тісно взаємопов'язаний з порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну (рахіт у немовлят або остеомаліяція у підлітків і дорослих), розвитком раннього неонатального сепсису; знижує функціональні можливості імунної системи у новонароджених; сприяє виникненню гострої інфекційної бронхолегеневої патології: пневмонії, грипу, інших форм інфекційних захворювань, спричинених ВІЛ, вірусом гепатиту С, метицилін-стійким золотистим стафілококом та респіраторних алергозів; асоціюється з розвитком цукрового діабету I типу, функціональними порушеннями серцево-судинної та травної систем [3, 4, 9, 10, 11]. У дослідженнях на

тваринах було показано, що дефіцит вітаміну D під час вагітності сповільнює розвиток головного мозку (кількість звивин, їх глибину, а також зменшує розміри бокових шлуночків) [2]. Вітамін D3 відіграє суттєву роль в абсорбції кальцію і фосфатів з кишечника, у транспорті мінеральних солей і в процесі кальцифікації кісток, регулює виведення кальцію і фосфатів нирками. Концентрація іонів кальцію впливає на ряд важливих біохімічних процесів, що зумовлюють підтримку тону м'язів скелетної мускулатури, бере участь у проведенні нервового збудження та впливає на згортання крові. Вітамін D3 впливає на утворення лімфоцитів, що важливо для функціонування імунної системи.

Вітамін D3 – це активний антирахітичний фактор. Найважливішою функцією вітаміну D3 є регулювання метаболізму кальцію та фосфатів, що сприяє правильній мінералізації і росту скелета. Вітамін D3 – це природна форма вітаміну D, що утворюється у тварин і людей. Порівняно з вітаміном D2 характеризується більшою високою активністю (на 25 %). Холекальциферол (cholecalciferol; вітамін D3) утворюється у шкірі під дією ультрафіолетового опромінення і перетворюється в біологічно активну форму в два етапи. Холекальциферол перетворюється в печінці в гідроксильноактивну форму 25-гідроксиколекальциферол, а далі перетворюється у нирках на 1,25-гідроксиколекальциферол. Біологічно активна форма вітаміну D3, яка складає основу фармацевтичних препаратів, що містять вітамін D, легко всмоктується в тонкому кишечнику, стимулює проникнення кальцію в остеод і бере участь у формуванні кісткової тканини.

Використання препаратів вітаміну D3, насамперед серед вагітних та годуючих матерів, визначається тим, що протягом останніх десяти років суттєво змінився набір продуктів харчування та напоїв у дітві вагітних жінок та годуючих матерів, який провокує розвиток недостатнього поступлення в організм продуктів багатих вітаміном D, кальцієм, фосфором, магнієм, цинком, повноцінним білком, вітамінами групи А і В, що беруть активну участь в остеогенезі.

Протягом останніх років спостерігається зниження споживання молока вже з дитячих років,



що продовжується до дорослого віку. За даними Американської академії педіатрії [12], у 2011 році тільки 14,9% школярів пили 3 або більше порцій молока в день, з них 9,3% були дівчатка. Зменшення споживання молока пов'язане зі збільшенням споживання газованих напоїв. У середньому, дівчатка-підлітки споживають тільки 876 мг кальцію в день, що становить 67% від їх добової норми. Менше 15% дівчаток-підлітків забезпечують добову норму кальцію. Багато дівчаток-підлітків вважають молоко продуктом, що буде збільшувати їхню вагу, хоча така думка хибна, адже склянка знежиреного молока не містить жиру і має лише близько 80 ккал, приблизно таку ж калорійність має яблуко. На відміну від цього, склянка солодкого газованого напою може забезпечувати 140 ккал. Крім того, молоко містить білок і низку важливих поживних речовин, відмінних від кальцію, у тому числі, вітаміну D, фосфору і магнію, які важливі для здоров'я кісток.

Ще одним важливим аспектом додаткового профілактичного застосування препаратів вітаміну D вважається недостатність продуктів, збагачених вітаміном D, у Європі. У випадках дефіциту вітаміну D засвоюється тільки 10-15% кальцію, що надходить з їжею. До прикладу: молоко та інші молочні продукти, як правило, забезпечують від 70% до 80% кальцію в добовому раціоні. Склянка молока забезпечує 300 мг кальцію, так само, як склянка кефіру або 1,5 столові ложки сиру. Зелені листкові овочі, боби, горіхи, фруктові соки і деякі вітамінізовані каші для сніданку також містять кальцій, однак, незважаючи на високий вміст кальцію у цих продуктах, його біодоступність з овочів не завжди висока через присутність значної кількості оксалатів в деяких овочах, у тому числі шпинаті, зелених бобах. Зниженому рівню кальцію також може сприяти низький вміст білка у щоденному харчуванні [10, 11].

На сьогодні найбільш вивченою клінічною проблемою у дітей, пов'язаною з вітаміном D, вважається рахіт, розвиток якого - результат дефіциту вітаміну D. [1]. Недостатнім вважається рівень вітаміну D у грудних дітей нижчий за 50 нмоль/л, якщо рівень вітаміну D є меншим, ніж 25 нмоль/л, це - критерій важкого дефіциту вітаміну D [6, 12].

Недостатній рівень вітаміну D може спостерігатись вже при народженні дитини. У поперечному дослідженні, що проводилось у Бостонському медичному центрі, в якому взяли участь 376 здорових новонароджених і 433 породіль, було показано, що дефіцит вітаміну D, 25(OH) D (менше 20 нг/мл) спостерігався у 58,0% дітей і 35,8% матерів загалом. Важкий дефіцит 25(OH) D <15 нг/мл розвинувся у 38,0% дітей і 23,1% матерів. Чинниками ризику розвитку недостатності вітаміну D у новонароджених були аліментарний дефіцит вітаміну D [СШ 5,28; 95% ДІ (2,90 - 9,62)], вагітність у зимову пору року, [СШ, 3,86; 95% ДІ (1,74 - 8,55)], чорна раса [СШ 3,36; 95% ДІ (1,37 - 8,25)], материнський індекс маси тіла 35 кг/м<sup>2</sup> і вище [СШ, 2,78; 95% (ДІ 1,18 - 6,55)] [7].

У цьому ж дослідженні було показано, що використання вітамінів протягом другого і третього триместрів вагітності було пов'язано з більш низьким ризиком розвитку для дитини дефіци-

ту вітаміну D (СШ 0,30; 95% ДІ (0,16 - 0,56)) і використання вітаміну D п'ять або більше разів на тиждень під час третього триместру вагітності асоціювалось з більш низьким ризиком дефіциту вітаміну D для матері [СШ, 0,37; 95% (ДІ 0,20 - 0,69)]. Разом з тим, більше 30% жінок, що приймали вітамін D під час вагітності, мали його дефіцит під час пологів [5, 6].

Які ж добові потреби вітаміну D у дітей дозволять уникнути розвитку його дефіциту? Відомо, що середня профілактична добова доза вітаміну D для немовлят, які знаходяться на грудному або змішаному вигодовуванні, становить 400 МО щоденно. Разом з тим, можливі коливання добової дози вітаміну D. Діти, які годуються грудним молоком матерів, що мають недостатність вітаміну D в організмі, можуть потребувати від 600 до 6000 МО віт D за добу. Якщо дитина знаходиться на штучному вигодовуванні, то профілактична доза вітаміну D забезпечується тоді, коли добовий об'єм суміші досягне 1 л.

Американська академія педіатрії і канадська педіатрична асоціація рекомендують давати дітям грудного віку 400 МО (10 мкг) вітаміну D на добу, що дозволяє підтримувати концентрацію 25-гідроксिवітаміну D (25 [ОН] D) в діапазоні від 75 до 150 нмоль/л (30- 60 нг/мл). Дітям, які проживають у холодних кліматичних умовах така сама доза вітаміну D, за даними медичного інституту Північної Америки, забезпечує рівень 25 (ОН) D (від 40 до 50 нмоль/л [16 - 20 нг/мл]), тому її можна збільшувати у двічі.

Важливий вплив на вибір оптимальної профілактичної дози вітаміну D належить віку дітей та чинникам ризику, які сприяють розвитку дефіциту вітаміну D. Зокрема, рекомендоване профілактичне застосування вітаміну D для новонароджених та немовлят (0-12 місяців) є таким [1, 6, 8]: недоношені новонароджені: вітамін D призначається у добовій дозі 400-800 МО/добу (10-20 мкг/добу) з перших днів життя при задовільному засвоєнні їжі до досягнення скорогованого гестаційного віку 40 тижнів; після цього слід дотримуватись рекомендацій, встановлених для доношених новонароджених.

Дітям, які народились вчасно, вітамін D необхідно вводити з перших днів життя, незалежно від виду вигодовування (грудне або/та штучне, адаптованими сумішами) в дозі 400 МО/добу (10,0 мкг добу) до 6-ти місячного віку. Після піврічного віку призначати 400-600 МО/добу (10,0-15,0 мкг/добу) вітаміну D до 12-місячного віку в залежності від добової дози вітаміну D в раціоні харчування.

Вищі від попередніх дози вітаміну D використовують, керуючись показниками концентрації 25 (ОН) D в сироватці крові. Якщо концентрація 25 (ОН) D в крові нижче за 20 нг/мл (50 нмоль/л), то доза вітаміну D для новонароджених дітей становить 1000 МО/добу (25 мкг/день); при концентрації 25 (ОН) D нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л) доза вітаміну D для немовлят у віці 1-12 місяців коливається від 1000-3000 МО/добу (25-75 мкг/добу), враховується маса тіла.

Важливо пам'ятати, що профілактика рахіту вітаміном D буде успішною лише тоді, коли забезпечується потреба дитини в кальції, без кальцію не відбуваються повноцінні



анаболічні процеси розвитку скелету дитини.

Згідно з рекомендаціями Американської академії педіатрії і комітету з харчування [12, 13], рекомендований щоденний прийом кальцію від народження до віку 6 місяців становить 200 мг за добу з наступним збільшенням дози до 260 мг/добу з 6 до 12 місячного віку, незалежно від виду вигодовування дитини. Діти від 1 до 3 років мають отримувати 700 мг кальцію щодня зі збільшенням до 1000 мг/добу від 4 до 8 років, у подальшому - з 9 до 18 років добова потреба у кальції становить 1300 мг. Рекомендації з переліку продуктів, що містять кальцій та їх добова потреба прописані

ні в наказі МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р.

Які ж препарати вітаміну D існують нині на фармацевтичному ринку України, що можна призначати з періоду новонародженості та якому з них надавати перевагу? Для практикуючих лікарів важливою інформацією, що впливатиме на призначення того або іншого препарату вітаміну D одними з важливих характеристик вважаються протипоказання до застосування, побічні дії (табл. 1), за кількістю яких можна робити висновки про безпечність препарату. Не менш важливими на сьогоднішній день є вартість препарату та його доступність в аптечній мережі.

Таблиця 1

**Протипоказання до застосування та побічні дії препаратів вітаміну D3, призначених до використання у дітей з періоду новонародженості, зареєстрованих в Україні\***

Торгова назва препарату	Протипоказання, побічні дії
1	2
<p>Препарат (АКВАДЕТРИМ® ВІТАМІН D3 (AQUADETRIMVITAMINUMD3) COLECALCIFEROLUMA11CC05 PolpharmaMedanaPharmaS. A. Складіформа випуску: р-н д/перорал. застос. водн. 15000 МЕ/мл фл. з крапельницею 10 мл Колекальциферол 15000 МЕ/мл № UA/9205/01/01 от 16.06.2011 до 16.06.2016 Орієнтовна ціна за флакон станом на березень 2015 р 115,45- 285 грн.</p>	<p>Препарат (АКВАДЕТРИМ® ВІТАМІН D3 (AQUADETRIMVITAMINUMD3) COLECALCIFEROLUMA11CC05 PolpharmaMedanaPharmaS. A. Складіформа випуску: р-н д/перорал. застос. водн. 15000 МЕ/мл фл. з крапельницею 10 мл Колекальциферол 15000 МЕ/мл № UA/9205/01/01 от 16.06.2011 до 16.06.2016 Орієнтовна ціна за флакон станом на березень 2015 р 115,45- 285 грн. Протипоказання: не застосовують у дітей віком до 4 тижнів через можливе виникнення підвищеної чутливості до бензилового спирту, гіперчутливість до компонентів препарату, гіпервітаміноз D, гіперкальціємія, гіперкальціурія, сечокам'яна хвороба, саркоїдоз, ниркова недостатність, нефролітіаз.</p> <p><b>Побічні дії:</b> як правило, не виникають при застосуванні препарату в рекомендованих дозах. У разі індивідуальної підвищеної чутливості до вітаміну D3, що відзначається рідко, може проявитися гіпервітаміноз D. З боку травного тракту: втрата апетиту, нудота, блювання, закрел, сухість у роті. З боку ЦНС: головний біль, порушення психіки, депресія. З боку сечовидільної системи: підвищення рівня кальцію в крові та / або в сечі, сечокам'яна хвороба та кальцифікація тканин, поліурія. З боку шкіри: алергічні реакції, в тому числі кропив'янка, шкірний висип, свербіж. З боку опорно-рухової системи: біль у м'язах і суглобах.</p> <p><b>Інші ефекти:</b> зменшення маси тіла.</p>
<p>АКВАВІТ-Д3 (Aquavit-D3) COLECALCIFEROLUM A11C C05 Технолог р-р оральний 375 мкг / млфл. 10 мл, № 1 № UA / 13453/01/01 від 13.02.2014 до 13.02.2019 Орієнтовна середня ціна за флакон станом на березень 2015 р 114,4 грн.</p>	<p><b>Протипоказання:</b> вік до 4-х тижнів гіперкальціємія і / або гіперкальціурія, період вагітності</p> <p><b>Побічні реакції</b> У разі індивідуальної підвищеної чутливості до вітаміну D3, що відзначається рідко, або у разі застосування надто високих доз протягом довготривалого періоду може проявитися гіпервітаміноз вітаміну D. З боку травного тракту: втрата апетиту, нудота, блювання, запори, сухість у ротовій порожнині. З боку нервової системи: головний біль, порушення психіки, депресія. З боку сечовидільної системи: підвищення рівня кальцію в крові і/або в сечі, сечокам'яна хвороба та кальцифікація тканин, поліурія. З боку шкіри: алергічні реакції, у тому числі кропив'янка, висипання, свербіж. З боку скелетно-м'язової системи: м'язовий і суглобовий біль.</p> <p><b>Інші ефекти:</b> втрата маси тіла. Побічні реакції, як правило, не спостерігаються при застосуванні препарату у рекомендованих дозах.</p>

## Продовження таблиці 1

<p>Вігантол (VIGANTOL) COLECALCIFEROLUM A11C C05 Merck KGaA Склад лікарського засобу: р-р масл. Д / перорал. Прим. 200000 МО фл. 10 мл, № 1 Холекальциферол (вітамін D3) 0,5 мг / мл № UA / 7625/01/01 від 25.04.2013 до 25.04.2018 Орієнтовна ціна за флакон станом на березень 2015 р. 60,56- 82,93 грн.</p>	<p><b>Протипоказання:</b> гіперчутливість до компонентів препарату, гіперкальціємія та / або гіперкальційурія, гіпервітаміноз вітаміну D, нефролітиаз. <b>Побічна дія:</b> частоту виникнення побічних реакцій не можна визначити за наявними даними. Метаболізм і порушення травлення: гіперкальціємія, гіперкальційурія. З боку травного тракту: запор, метеоризм, нудота, біль у животі, діарея. З боку шкіри та підшкірних тканин: реакції гіперчутливості, у тому числі свербіж, висипи, кропив'янка.</p>
<p>Біо Гая Протектіс з вітаміном D3 кап.д / перорал. прим. фл. 5 мл Склад: Lactobacillus Reuteri DSM 17938 (L.Reuteri Protectis™) (100 млн. життєздатних бактерій в 5 краплях), Вітамін D3 (10 мкг (400 МО) в 5 краплях); допоміжні речовини: соняшникова олія, середньо-ланцюгові ТГ (МСТ-олія), двоокис кремнію. Без ГМО. Чи не містить лактозу и Білки молока. Без консервантів. № 05.03.02-03 / 22157 від 01.04.2014 до 31.03.2019. Орієнтовна ціна за флакон станом на березень 419,10 грн - 462. 00 грн.</p>	<p><b>Протипоказання:</b> підвищена чутливість до компонентів, що входять до складу продукту. <b>Побічна дія</b> не встановлена.</p>
<p>D-VITUM для дітей від народження (вітамін D для немовлят). Виробник: OleofarmSp. z o.o., ul. Mokronoska 8, 52-407 Wrocław, Польща. Дистриб'ютор: ТОВ «ЕкоКідс», Київ, Україна. Добова доза (одна капсула): Енергетична цінність 6,7 кДж / 1,6 ккал Жири, в тому числі 0,18 г - жирні кислоти насичені 0,18 г (кислоти насичені) Вуглеводи, в тому числі 0 г -цукор 0 г Клітковина 0 г Білки 0 г Сіль 0 г Вітамін D3 10 мкг (400 МО). Орієнтовна ціна за флакон станом на березень 2015 р.120,08-217,89 грн.</p>	<p><b>Протипоказання:</b>індивідуальна непереносимість компонентів препарату. <b>Побічна дія</b> не зазначена.</p>
<p>КРОХА Д3 Краплі д / перор. застосування по 10 мл у флак., Біотіком (Польща) Олія середньо-ланцюгових тригліцеридів, вітамін D3 (холекальциферол). 1 краплямістить: 250 МО вітамінаD3 (6,25 мкг холекальциферолу). Поживна (харчова) та енергетичнацінність (калорійність) на 100 мл: білки - 0 г, вуглеводи - 0 г, жири - 92,85 г,вітамін D3 - 4,46 мг; 3305 кДж (790,5 ккал); в 1 краплі: білки - 0 г, вуглеводи - 0 г, жири - 0,13 г, вітамін D3 - 6,25 мкг; 4,51 кДж (1,08 ккал). Орієнтовна ціна за флакон станом на березень 2015 р.134,0-225,0 грн.</p>	<p><b>Протипоказання:</b> підвищена чутливість до будь-якого з компонентів. <b>Побічна дія</b> не зазначена.</p>

**Примітка:** \* - інформація взята із сайту: <http://www.morion.ua/>

Проаналізувавши дані окремих фармакологічних характеристик препаратів вітаміну D (табл. 1), що присутні в аптеках України, видно, що не всі препарати можна ви-

користувати з перших днів життя новонародженої дитини, існують певні труднощі у точності застосування сучасних рекомендованих профілактично-лікувальних доз вітаміну D. Викликають

застереження при призначенні окремих препаратів вітамінів D протипоказання до застосування, можливі побічні реакції, ціна препаратів, не всім дітям потрібно штучно застосовувати пробіотики.

Серед препаратів вітаміну D, які доступні для використання у дітей України, з'явилась нова олійна форма вітаміну D - препарат D-Vitum (OleofarmSp. z o.o.), Польща, що міститься у капсулах, які винятково зручно застосовувати, а саме вміст однієї капсули дозволить забезпечити рекомендовану профілактичну дозу вітаміну D (400 МО) вже з перших днів життя дитини, а точний вміст вітаміну D у капсулі з легкістю дозволяє збільшувати дозу препарату D-Vitum, відповідно від 0 до 6-ти річного віку дитини для профілактики недостатності вітаміну D (рахіту) та патологічних станів, асоційованих з нею, враховуючи при цьому добову потребу вітаміну D, що надходить з їжею та рівень 25 (ОН) D у сироватці крові. Препарат D-Vitum може бути рекомендований для дітей із синдромом мальабсорбції жиру, оскільки вітамін D доводять до суспензії середньо-ланцюговими тригліцеридами, які гідролізуються без участі ліпази і жовчі, а у шлунково-кишковому тракті уповільнюють провідність, що збільшує час контакту вітаміну D із слизовою оболонкою, поліпшуючи його всмоктування слизовою оболонкою кишечника.

Препарат D-Vitum має простий та зручний спосіб застосування. Перед застосуванням препарату D-Vitum необхідно ретельно вимити руки, прокип'ятити ложечку, призначену для давання їжі грудній дитині протягом 3-5 хв., дати їй охолонути. Зцідити у ложечку грудне молоко або налити в неї будь-яку іншу рідку їжу, призначену для немовляти. Капсулу препарату D-Vitum взяти пальцями руки відкрити та відірвати вузький кінчик, далі

витиснути вміст капсули у ложечку з рідкою їжею і дати дитині безпосередньо під час годування.

Різницю між побічними ефектами та протипоказаннями до застосування препаратів вітаміну D3 можна пояснити відмінностями властивостей допоміжних речовин, що входять до складу того або іншого препарату. Наприклад, олійний розчин вітаміну D3 (D-Vitum) рідко призводить до алергічних реакцій, порівняно з іншими препаратами жиророзчинного вітаміну D3, який за своїми хімічними властивостями розчиняється у жирі, спирті, ефірі, а у воді лише розводиться до потрібної концентрації.

Важливо також пам'ятати, що протипоказанням до профілактичного, лабораторно необгрунтованого, застосування вітаміну D3 вважаються: гіпоксія, внутрішньочерепна пологова травма, ядерна жовтяниця й малі розміри великого тім'ячка [1]. Застереження при застосуванні олійного розчину вітаміну D3 (D-Vitum): індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. Не застосовувати одночасно з препаратами, що містять вітамін D. Якщо дитина вигодовується адаптованою сумішшю – враховувати вміст вітаміну D у добовому об'ємі суміші при призначенні препарату D-Vitum.

Таким чином, олійний розчин вітаміну D3 препарат D-Vitum (Польща), за результатами порівняльного аналізу складу препарату, розвитку побічних реакцій та протипоказань до застосування, точності дозування й легкості використання абсолютно відповідає сучасним потребам, що дозволять запобігти розвитку дефіциту вітаміну D та порушенням кальцієвого-фосфорного обміну, асоційованого з недостатністю вітаміну D в організмі дітей різного віку, починаючи з перших днів життя.

## Література

1. Педиатрия: Учебник для студентов высших мед. учеб. заведений III-IV уровней аккредитации. – 2-е изд., испр. И доп. / В. Г. Майданник; Художник-оформитель В. А. Садченко. – Харьков: Фолио. 2004. – 1125 с.
2. Maternal vitamin D deficiency alters fetal brain development in the BALB/c mouse / JENhawes, D. Tesic [et al] // *Behav Brain Res.* - 2015. Mar 6. pii: S0166-4328(15)00152-7. doi: 10.1016/j.bbr.2015.03.008.
3. Effect of Vitamin D Supplementation on Glucose Control and Inflammatory Response in Type II Diabetes: A Double Blind, Randomized Clinical Trial / ME Al-Sofiani, A. Jammah [et al] // *Int J Endocrinol Metab.* - 2015. - Jan 10;13(1):e22604. doi: 10.5812/ijem.22604. eCollection 2015.
4. Watkins R.R. An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases / R.R. Watkins, T. L. Lemonovich, R.A. Salata // *Can J Physiol Pharmacol.* - 2015 Jan 26:1-6.
5. Maternal Vitamin D Supplementation During Pregnancy Prevents Vitamin D Deficiency in the Newborn: An Open Label Randomised Controlled Trial / C.P Rodda, J.E. Benson [et al] // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Mar 2. doi: 10.1111/cen.12762.
6. Pinto K. Vitamin D in preterm infants: A prospective observational study / K. Pinto, C.T. Collins, R.A. Gibson, C.C. Andersen // *J Paediatr Child Health* 2015 Feb 12. doi: 10.1111/jpc.12847.
7. Larkin A. Vitamin D deficiency and acute lower respiratory infections in children younger than 5 years: identification and treatment. / A. Larkin, J. Lassetter // *J Pediatr Health Care.* 2014 Nov-Dec; 28(6):572-82; quiz 583-4. doi: 10.1016/j.pedhc.2014.08.013.
8. Can vitamin D status be assessed by serum 25OHD in children? M.A. Alonso, Z.F. Pallavicini [et al] // *Pediatr Nephrol.* 2015 Feb; 30 (2): 327-32. doi: 10.1007/s00467-014-2927-z.
9. Nisha Nigil Haroon. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies / Nisha Nigil Haroon, Ammeppa Anton, Jisha John, Madhukar Mittal // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* (2015) 14:3 DOI 10.1186/s40200-015-0130-9.
10. Eshani Marasinghe BS Micronutrient status and its relationship with nutritional status in preschool children in urban Sri Lanka / Eshani Marasinghe BSc1, Sureka Chackrewarthy, Chrisantha Abeysena, Shaman Rajindrajith // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2015. -V.24(1). P.144-151.
11. Vitamin D in Pregnancy and Early Life. The Right Target for Prevention of Allergic Disease? Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study / N. Weisse, M. K Tulic [et al]. – *Allergy.* 2013. – P. 220–228.
12. Question 2: What is the Ideal Dose of Vitamin D Supplementation for Term Neonates? / Chike Onwuneme, Aoife Carroll [et al] // *Arch Dis Child.* - 2012. - V. 97(4). - P. 387-389.
13. Wall C. R. Vitamin D Status of Exclusively Breastfed Infants Aged 2–3 Months / C. R. Wall, C. C. Grant, I. Jones // *Arch Dis Child.* 2013;98(3):176-179.
14. Lower Vitamin D Levels Are Associated With Increased Risk of Early-Onset Neonatal Sepsis in Term Infants / M Cetinkaya, F Cekmez [et al] // *J Perinatol.* – 2015. – V.35, T.1. – P. 39-45.

**ОБОСНОВАННОСТЬ НЕОБХОДИМОСТИ  
ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ  
РАЗНОГО ВОЗРАСТА. КАКОЙ ИЗ ПРЕПАРАТОВ  
ПРЕДПОЧЕСТЬ?**

*М. Н. Чуйко*

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

**Резюме.** В статье приведены современные данные о важности витамина D в формировании полноценного здоровья детей и взрослых. Проанализированы отдельные фармакологические характеристики и цены препаратов витамина D, которые предназначены для профилактики и лечения D-витаминной недостаточности у детей грудного возраста, зарегистрированных в Украине. Показаны преимущества капсульной формы препарата D-Vitum (Польша) при применении у детей от 0 до 6 лет с целью профилактики дефицита витамина D и коррекции D-витаминной недостаточности.

**Ключевые слова:** витамин D, препараты витамина D, новорожденные, дети.

**THE VALIDITY OF THE APPLICATION  
NEEDS OF VITAMIN D IN CHILDREN  
OF DIFFERENT AGES.  
WHICH DRUG TO CHOOSE?**

*M. M. Chuyko*

**Danila Galitzkiy  
Lviv National Medical University  
(Lviv, Ukraine)**

**Summary.** The paper presents the modern data of the importance of vitamin D in the formation of proper health of children and adults. There were analyzed specific pharmacological properties and prices of vitamin D, which were registered in Ukraine and intended for the prevention and treatment of vitamin D-deficiency in infants. Advantages of capsule form of the drug D-Vitum (Poland) applying in children 0 to 6 years to prevent vitamin D deficiency and correction of vitamin D-deficiency were shown.

**Keywords:** vitamin D, infants, children.



## ЗВІТ ПРО РОБОЧУ ПОЇЗДКУ ЧЛЕНІВ АСОЦІАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

### ЗВІТ

про участь української делегації лікарів неонатологів  
у 6-му Міждисциплінарному Медичному Балкан Форумі з неонатології  
«Інноваційні технології в охороні здоров'я»



6-7 березня 2015 року у м. Тбілісі (Грузія) проходив 6-й Міждисциплінарний Медичний Балкан Форум з неонатології «Інноваційні технології в охороні здоров'я», у роботі якого приймала участь, на чолі з президентом Асоціації неонатологів України професором Знаменською Т.К., група українських лікарів. Конференція була присвячена організації та створенню єдиних стандартів лікування, зокрема сурфактантної терапії, харчування, догляду за передчасно народженими дітьми, методам неінвазивної терапії та паліативному догляду. Організатором поїздки була компанія «Chiesi», яка є партнером Асоціації неонатологів України.

Конференцію відкрив д.мед.н., начальник Департаменту дитячого та материнського здоров'я м. Тбілісі (Грузія) Давід Цибадзе.

На форумі з лекцією виступила д.мед.н., почесний консультант-неонатолог лікарні Хіллінгдон, м. Лондон (Великобританія) **Мерран Томсон**. У лекції «Міжнародні/національні керівні принципи ведення новонароджених – розуміння того, як найкращим чином реалізувати їх у своїй практиці» йшла мова про необхідність дотримання неонатологами та неонатальними медсестрами керівних принципів. Доказова медицина повинна сприяти поліпшенню неонатальних результатів, однак це не може бути повністю гарантовано. Було представлено декілька ілюстраційних прикладів того, як місцеві фактори впливають на безпечну та ефективну реалізацію керівних принципів ведення новонароджених.

На семінарі виступив професор **Віргіліо П. Карніеллі**, завідувач відділення неонатальної медицини лікарні Г. Салезі, Політехнічний університет Марче, м. Анкона, (Італія) на тему «Парентеральне і ентеральне харчування для передчасно народженої дитини: Коли недостатньо і коли занадто». У виступі були розглянуті проблеми парентерального харчування,

внутрішньовенного введення ліпідів, амінокислот, метаболічні ускладнення, програмне забезпечення парентерального харчування, ентеральне харчування, прогресування ентерального харчування, фактори зростання та розвитку нервової системи передчасно народженої дитини.

**Ангеліка Бергер** - професор, завідувач кафедри неонатології, педіатрії, інтенсивної терапії та нейропедіатрії Віденського медичного університету (Австрія) у своїй презентації «Управління змінами – як ввести нові ідеї у відділення інтенсивної терапії» доповіла про результати двох проєктів, що реалізуються в неонатальному відділенні Віденського медичного університету, зокрема: «Зниження рівня нозокоміального сепсису» і «Введення стратегії вільного відвідування у відділеннях інтенсивної терапії», а також про основні аспекти управління змінами в організаціях.

Особливий інтерес викликала доповідь професора **Рангасамі Раманатан**, завідувача відділення неонатології Медичного центру LAC + USC м. Лос-Анджелес (США) «Ретинопатія новонароджених та зміни сатурації кисню». Під час доповіді обговорювалися питання, патофізіології ретинопатії новонароджених, глобального впливу патології на здоров'я, проблеми, що виникають при використанні різних концентрацій кисню, нових методів лікування для попередження ретинопатії за допомогою біологічних агентів, таких як інсуліноподібний фактор росту.

З доповіддю «Ранні інфекції та внутрішньолікарняні інфекції новонароджених у відділення інтенсивної терапії» на форумі виступив д.мед.н. **Олег Іванов**, завідувач відділення інтенсивної терапії Науково-дослідного центру акушерства, гінекології та перинатології ім В.І. Кулакова Міністерства охорони здоров'я Росії (м. Москва, Росія). У доповіді, зокрема, представлені аспекти діагностики та лікування ранніх інфекцій новонароджених, а також профілактики, діагностики і лікування внутрішньолікарняної інфекції у відділеннях інтенсивної терапії.

**Олексій Мостовий**, д.мед.н., Інститут післядипломної освіти Ярославського державного медичного університету (Росія), виступив з доповіддю: «Пологова палата. Навчання і практика – ланки одного ланцюга». У виступі йшла мова про застосування на практиці знань, отриманих під час симуляційного навчання. Представлені ідеї для оптимізації знань та навичок, які використовуються в практиці неонатолога.

Практичні аспекти щоденної роботи медичної сестри щодо підтримки розвитку пе-

редчасно народжених дітей були представлені медсестрою відділення інтенсивної терапії новонароджених, департаменту неонатології Центральної лікарні м. Відня (Австрія) **Деборою Маларек**.

Досить цікавою була доповідь **доктора Мерран Томсон**, почесного консультанта-неонатолога лікарні Хіллінгдон, м. Лондон (Великобританія) на тему: «Паліативне неонатальне лікування, чи надається цей тип лікування у моєму неонатальному відділенні?» У доповіді вона зазначила, що паліативна терапія – це не відмова від неонатального лікування, а перенаправлення лікування з метою поліпшення якості життя дітей, чия тривалість життя є короткою та участі членів їх сімей у догляді.

Завідувачем відділення інтенсивної терапії обласної дитячої лікарні № 1, директором міжнародного центру медичної інформації м. Єкатеринбург, (Росія), д.мед.н. **Марком Пруткіним** був проведений семінар на тему: «Оптимізація штучної вентиляції легень у новонароджених в залежності від патогенезу захворювання». Під час даного семінару обговорювали питання фізіології дихання, механіки зовнішнього дихання та лікування сурфактантом. Також на форумі М. Пруткіним була представлена доповідь: «Сучасні технології виживання передчасно народжених дітей, враховуючи розвиток мозку».

Доцент **Катрін Клебермасс-Шрехоф**, д.мед.н., старший неонатолог кафедри неонатології, дитячої інтенсивної терапії та нейропедіатрії Віденського медичного університету у своїй доповіді «Дозрівання мозку у дітей з вкрай низькою масою тіла при народженні» висвітлила концепції розвитку підтримуючої терапії від пологового залу до виписки. Зупинилася на моментах, що саме можна зробити для підтримки та оптимізації дозрівання мозку в немовлят.

Неінвазивній вентиляції, методиці INSURE, стабілізації новонароджених при проведенні респіраторної підтримки, вимогам до канюлі високого потоку та постійного позитивного тиску при НШВЛ була присвячена доповідь професора **Бориса В. Крамера** з медичного центру Університету Маастрихта, (Нідерланди) «Уникнення механічної вентиляції».

Доповідь неонатальної медсестри вищої категорії **Кеті Меллор** «Поліпшення неонатальних результатів – розширення спектру можливостей медсестер» з «BirthLink NGO» госпіталю м. Лондон (Великобританія) була зосереджена на ролі та відповідальності медсестри під час моніторингу та оцінки стану дитини, а також ряду необхідних заходів, у тому числі, роботі з різним обладнанням відділення інтенсивної терапії новонароджених. Зокрема вона зазначила, що медсестра має вирішальне значення у догляді за дитиною протягом двадцяти чотирьох годин на добу.

Під час проведення форуму менеджером-консультантом з клінічного маркетингу **Торстеном Юнгом** проводилися консультативно-практичні заняття по роботі з апаратами ШВЛ (AVEA) та неінвазивної вентиляції (Infant Flow SiPAP).

06.03.2015 року відбулася зустріч Президента Асоціації неонатологів України д.мед.н. професора Знаменської Т.К. з міністром охорони здоров'я Грузії Сергєнком Д.М. Під час зу-

стрічі були обговорені питання підписання меморандуму про подальшу співпрацю Асоціації з медичними та науковими організаціями Грузії, намічені плани щодо проведення конференцій, семінарів-тренінгів, обговорювалася можливість спільної наукової та клінічної роботи.



На фото: Президент Асоціації неонатологів України д.мед.н, професор Знаменська Т.К., міністр охорони здоров'я Сергєнко Д. Н., завідувач кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗУ «УМСА», д.мед.н, професор Похилько В.І.

В рамках поїздки відбулася зустріч Президента Асоціації неонатологів України д.мед.н, професора Знаменської Т.К. з кантрі-менеджером по країнам СНД компанії «Chiesi» Т.Романовою. Під час зустрічі були обговорені подальші наукові та навчально-практичні плани спільної співпраці.



На фото: Президент Асоціації неонатологів України д.мед.н, професор Знаменська Т.К., кантрі-менеджер по країнам СНД компанії «Chiesi» Т. Романова під час ділової зустрічі



Відкриття конференції



Делегація України на 6-у Міждисциплінарному Медичному Балкан Форумі з неонатології



Фото учасників 6-го Міждисциплінарного Медичного Балкан Форуму з неонатології «Інноваційні технології в охороні здоров'я» з професором Рангасамі Раманатаном, директором ВТН, науково-дослідних програм з неонатології та респіраторної служби медичного центру округу Лос-Анжелес та Університету Південної Каліфорнії (США)

*Мультимедійні презентації доповідей будуть представлені на сайті Асоціації неонатологів України після надання їх компанією – партнером «Chiesi».*





ЗВІТ

про робочу поїздку делегації Асоціації неонатологів України до м. Кишинєва, Республіки Молдова з метою ознайомлення з організацією роботи тренінгових центрів Державного університету медицини та фармації ім. Миколи Тестеміцану та Медико-санітарного публічного закладу «Інститут матері та дитини»

7-8 квітня 2015 року делегація Асоціації неонатологів України у складі: д.мед.н., професора Батмана Ю.А. (ДУ «Інститут педіатрії акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ); д.мед.н., професора Похилько В.І. (ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава); д.мед.н., професора Годованець Ю.Д. (Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці); к.мед.н, доцента Плеханової Т.М. (ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія», м. Дніпропетровськ) ознайомилася з роботою тренінгових центрів Державного університету медицини та фармації ім. Миколи Тестеміцану та Інституту матері і дитини (м. Кишинєв, Республіка Молдова). Візит здійснено за запрошенням колег з Молдавії, за підтримки Правління Асоціації неонатологів України.

Між МСПЗ «Інститут матері та дитини» (м. Кишинєв, Республіка Молдова) та ДУ «Інститут педіатрії акушерства та гінекології НАМН України» і ВГО «Асоціація неонатологів України» були підписані угоди про наукову, дослідницьку та методичну співпрацю.



Фото 1. Підписання договору з директором МСПЗ «Інститут матері та дитини» (м. Кишинєв, Республіка Молдова) Ш.В. Гацканом

Під час візиту члени делегації прийняли участь у проведенні симуляційного курсу з реанімації новонароджених на базі тренінгового центру МСПЗ «Інститут матері та дитини».







Фото 2. Практичні заняття та дебрифінг під час тренінгу

Делегація фахівців з України мала змогу ознайомитися з організацією роботи Університетського навчально-наукового центру симуляційної тренінгової медицини «CUSIM» у Державному університеті медицини та фармації імені Миколи Тестемічану (м.Кишинев, Республіка Молдова).

Тренінговий центр університету розпочав свою роботу у

2013 році в рамках Програми прикордонного міжнародного співробітництва. Керівництвом університету проведено комплекс організаційних, матеріально-технічних та навчальних заходів, що дозволило здійснити заходи щодо створення сучасного методичного центру з використанням останніх світових тенденцій підготовки медичних фахівців.



Фото 3. Університетський Центр симуляційної тренінгової медицини «CUSIM». Українська делегація під час відвідування тренінгового центру

У Центрі впроваджено сучасні методології відпрацювання практичних навичок шляхом тренування, тестування у програмах до дипломної та безперервної післядипломної освіти, а також проведення дебрифінгу на основі розбору зафіксованих на відео систематичних та технічних помилок.

Практична підготовка в Центрі забезпечується з урахуванням програм «стандартизованого пацієнта», моделювання практичних навичок з урахуванням фахового профілю для впровадження сучасних лікувально-діагностичних методів у медичну практику. У Центрі створені умови для лікарів спеціалістів (інтернів, резидентів) щодо відпрацювання навичок командного мультидисциплінарного підходу надання допомоги пацієнтам у критичних ситуаціях. Фахівцями Центру створено різноманітні навчальні модулі та програми з урахуванням

особливостей спеціальностей. Під час навчання використовуються наступні модельовані технології:

- Методика «стандартизованого пацієнта» з використанням тренажерів для базової підготовки оволодіння практичними навичками в системі загальної освітньої медичної підготовки.
- Стандартизація «формата інтерв'ю» для відпрацювання навичок збору анамнезу, миття рук медичним персоналом, фізикального обстеження хворого тощо.
- Оцінка практичних навичок, спілкування та навчання роботи в команді бакалаврів, магістрів та лікарів в системі післядипломної освіти.
- Стандарти надання невідкладної допомоги хворим при критичних ситуаціях з урахуванням фаху.
- Співпраця з постачальниками медичних послуг та установ, що приймають участь в медико-санітарній допомозі, з



метою підвищення безпеки медичної допомоги пацієнтам.

- Розробка та впровадження науково-дослідних проєктів у галузі освіти, оцінка підготовки медичних кадрів,

впровадження системи безпеки пацієнтів.

- Навчання методам екстреної допомоги на догоспітальному етапі для молодшого медичного персоналу.

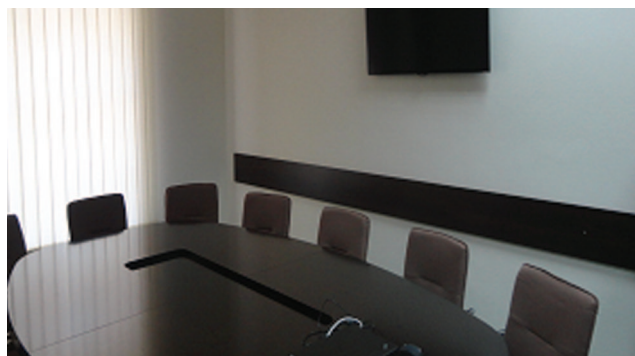


Фото 4. Тренінгові зали та кімната для проведення дебрифінгу зі слухачами тренінгового центру





Фото 5. Пологова зала з відповідним обладнанням та манекенами

Слід зауважити, що питання надання допомоги новонародженим у сучасних перинатальних центрах потребують відповідного удосконалення підготовки фахівців із залученням можливостей симуляційного навчання. Це зумовлено потребою у висококваліфікованих кадрах в області неонатології, педіатрії, анестезіології, акушерства та гінекології, у тому числі, для кращого оволодіння мануальними навичками та відпрацювання алгоритмів надання допомоги при критичних станах і взаємодії при роботі у міждисциплінарних командах. Вважається, що саме такий підхід надає змогу фахової

підготовки для забезпечення повного обсягу високваліфікованої медичної допомоги вагітним, породіллям, породіллям та новонародженим дітям. Використання методології стимуляційного навчання необхідно також з урахуванням впровадження принципів біоетики в контакт з пацієнтами. Удосконалення підготовки фахівців на рівні додипломної та післядипломної освіти, із залученням можливостей симуляційних тренінгових центрів, надасть змогу забезпечити основні принципи безпеки пацієнтів, актуальність та доцільність впровадження яких активно обговорюється медичною спільнотою України.



## НАРИСИ З ІСТОРІЇ



## ПАМ'ЯТАЄМО НАШИХ ВЧИТЕЛІВ!

«Успіх слід вимірювати не стільки положенням, якого досягла людина в житті, скільки тими труднощами, які вона пододала, досягаючи успіху»...

Б. Вашингтон

Вчитель... Його роль у житті кожної людини важко переоцінити. Дійсно, вдумайтесь: у кожний вагомий період життя поруч з нами завжди є людина, яка готова дати пораду і необхідне наукове та життєве спрямування - ми можемо лише запевнити себе та інших в особистій самостійності та виключній життєвій мудрості. Вчитель, як близька людина, явно чи скритно, але завжди поряд з нами - хоча б допоки ми готові вчитися...

Вчитель у житті людини відіграє 4 основних функції: визнання, заохочення, спів дія та розширення наших можливостей. Завдяки життєвому досвіду, тільки Вчитель серед інших талантів знайде саме ту індивідуальну «родзинку», той напрям, який у подальшому здатен розвиватися та удосконалюватися. Вчитель підтримує внутрішні сили, здатні підняти людину, коли та вже готова опустити руки. На шляху до успіху Вчитель завжди поруч. Підбадьорюючи нас, він «піднімає нашу стелю», крок за кроком допомагає досягати мети, яка здавалася нам недосяжною. Вчителем є фахівець у школі чи в університеті. Ним може бути колега по роботі чи рідна людина, якій ми довіряємо і яка любить нас та завжди готова допомогти.

Можна ще продовжувати перераховувати та вивчати функції Вчителя, розмірковувати про відмінності його від наставника, але інколи людина так і не зустріне свого Вчителя, і тоді ним стає саме життя. І тоді залишається покладатися тільки на свою інтуїцію, а навчання проходить болісно і деколи радикально.

А надалі я хочу продовжити свої роздуми на прикладі Видатних Особистостей – корифеїв науки і практики Буковинського державного медичного університету.

На однойменній сторінці з нагоди 70-річчя Буковинського державного медичного університету на сайті наукової бібліотеки відкрито сторінку, на якій представлено інформацію про 42 видатних особистостей, які в різні часи працювали на базі нашого навчального закладу.

Із історії... Восени 1944 року закінчилися бойові дії на території Буковини. Наркомат охорони здоров'я у серпні 1944 року звернувся до Ради Народних Комісарів УРСР із проханням поновити діяльність 2-го Київського медінституту з передислокацією його в місто Чернівці, яке майже не зазнало руйнувань під час бойових дій і мало всі необхідні умови для розташування та забезпечення повноцінної діяльності вищого медичного навчального закладу. Архівні документи засвідчу-

ють, наскільки не просто було за умов ведення війни поновлювати діяльність інституту. Але з цим складним завданням з честю справилися і зробили вагомий внесок у справу підготовки медичних кадрів та розвиток медичної науки на Буковині видатні науковці тих років, такі як завідувачі кафедр, професори:

– **Савенко Сергій Миколайович**, який у квітні 1945 р. був призначений завідувачем кафедри нервових хвороб і працював до 1973 р. (з 1973 по 1976 рік – науковий консультант кафедри).

Під керівництвом доктора медичних наук, професора С.М. Савенко виконано і захищено 4 докторських та 26 кандидатських дисертацій. С.М. Савенко був талановитим неврологом та вченим, наукові інтереси якого охоплювали майже всі розділи неврології. Кафедра, якої він був заст. зав., зараз носить його ім'я.

– **Туркевич Микола Гарвасійович** - з 1956 по 1970 рік працював завідувачем кафедри анатомії людини. Ним була створена перша на Буковині школа анатомів-ембріологів. Під його керівництвом було захищено 2 докторських та 8 кандидатських дисертацій.

– **Новіков Микола Павлович**, засновник кафедри топографічної анатомії та оперативної хірургії, працював завідувачем з 1946 по 1960 рік. Під його керівництвом захищено 5 кандидатських дисертацій.

– **Теодор Людвіг Борисович** - очолював кафедру акушерства та гінекології з 1948 р. по 1963 рік, був одним із засновників цієї кафедри та керівником 1 докторанта та 13 кандидатів медичних наук.

– **Шінкерман Наум Мойсейович** - засновник кафедри патологічної анатомії, працював завідувачем з 1945 по 1969 рік. Був першим на Буковині організатором прозекторської роботи у всіх її напрямках. Під керівництвом професора Шінкермана Н.М. були підготовлені й захищені 6 докторських та 8 кандидатських дисертацій.

– **Закривидорога Степан Петрович**, засновник кафедри фармакології, очолював її з 1946 по 1967 рік. Під керівництвом професора Закривидороги С.П. підготовлено та захищено 3 докторських та 8 кандидатських дисертацій.

– **Калина Георгій Платонович** - очолював кафедру мікробіології, вірусології та імунології з 1947 по 1955 рік, підготував 8 кандидатів наук, які стали відомими вченими на теренах Радянського Союзу.

– **Щупак Натан Борисович** очолював кафедру



факультетської терапії з 1949 по 1966 рік. Ним проведена значна робота з організації навчальної роботи, під його керівництвом захищено 2 докторські та 14 кандидатських дисертацій. З 1994 року в Буковинському державному медичному університеті засновано щорічну студентську стипендію ім. проф. Н.Б.Щупака.



– **Радзіховський Борис Леонідович** з 1945 по 1964 рік працював завідувачем кафедри очних хвороб, був засновником та організатором цієї кафедри. Ним була проведена величезна робота з організації офтальмологічної служби та зниження очної захворюваності на Буковині. Під керівництвом

проф. Радзіховського Б.Л. захищено 1 докторська та 9 кандидатських дисертацій.

Саме ця когорта науковців під керівництвом директорів Д.С. Ловлі (1945-1951) і М.Б. Маньковського (1951-1954) започаткувала діяльність медінституту в перші десять років існування у м.Чернівці.

**Ловля Дмитро Сергійович** – директор Чернівецького медичного інституту впродовж 1945-1955 рр. був талановитим організатором, керівником визначного багаточисельного колективу, уважним до його потреб і запитів, сердечним і чуйним по відношенню до кожного співробітника. Він мав винятковий талант дослухатися до кожного – чи до професора, чи до студента - вчорашнього солдата. Поза увагою не залишалися неопалювальні навчальні приміщення і студентські гуртожитки, побут і матеріальні труднощі.

Високий авторитет Дмитра Сергійовича Ловлі в колективі Харківського медичного інституту сприяв тому, що до Чернівецького медичного інституту разом з ним перейшли працювати багато вчених з Харкова: Олена Іларіонівна Самсон, Галина Антонівна Троян, Володимир Кузьмич Патрагій та інші представники харківської медичних наукової школи. Дмитро Сергійович працював на посаді директора медичного інституту до грудня 1950 року.

Після його виходу на заслужений відпочинок у 1951 році Міністерство охорони здоров'я України призначило на посаду директора Чернівецького медінституту 37-річного **Микиту Борисовича Маньковського**, який очолював заклад до 1954 року.

Без сумніву, в нього був природний дар організатора і вченого-клініциста. Незважаючи на молодий вік, за його плечима вже був великий організаційний досвід. Під його керівництвом нового змісту набуває клінічна підготовка молодих лікарів, виробнича практика, впроваджуються реконструктивні хірургічні втручання.

М.Б.Маньковський, у тісній співпраці з практичною охороною здоров'я, організовує епіде-



міологічні наукові експедиції в передгірські та гірські райони області. І завжди його слово було вагомим, поради були доречними, висновки виваженими.

Наші корифеї – порядні, цілеспрямовані, високопрофесійні лікарі, більшість з яких пройшли випробування війною і, незважаючи на вік, не зупинялися на досягнутому. Вони проводили наукові пошуки, захищали дисертації, писали монографії, користувалися великим авторитетом і повагою серед студентів.

Життєвим кредо професорів Гржебіна Зіновія Наумовича, Венцківського Михайла Каспаровича, Новикова Миколи Павловича, Ловлі Дмитра Сергійовича, Гладкова Олександра Олександровича, Хенкіна Валентина Львовича, Кіршенבלата Якова Давидовича, Касько Ювеналія Семеновича, Юхимця Олексія Дем'яновича та багатьох інших була впевненість, що сама щоденна науково-практична діяльність включає в собі найвищу нагороду. Необхідно діяти, створювати, вступати у боротьбу з життєвими обставинами, перемагати їх – саме у цьому радість людського життя.

Корифеї науки університету, навіть після війни, після репресій та арештів, які, здавалося, неможливо пережити і пробачити, повернулися до життя і роботи. Вони знали, що від усіх неприємностей, від усіх бід порятунку можна знайти тільки у роботі, і тоді запас надії в серці людини – невичерпний.

Яскравий приклад: дивовижна людина, надзвичайно талановитий науковець, автор 15 монографій, 15 навчальних посібників, 29 методичних рекомендацій та інформаційних листів, завідувач кафедри нервових хвороб та психіатрії 1981-1992 рр. (з 1992 року - професор кафедри) Чернецький **Василь Кирилович**. Під час війни у складі 1-го Українського фронту він брав участь у жорстоких боях на території України, Румунії, Польщі та Німеччини. Спочатку як командир відділення протитанкової роти, а потім - мінометник. За звільнення Польщі був нагороджений двома орденами: «Вітчизняної війни» та «Червоної Зірки».

13.02.1945 р., у день оточення м. Бреслау Василь Кирилович був важко поранений. Впродовж 7 місяців він лікувався в госпіталі м. Тбілісі, а згодом був мобілізований. Півтора року рана не загоювалася, тому Василь Кирилович був визнаний інвалідом Вітчизняної війни II групи з втратою працездатності. Не дивлячись на такі суворі випробування, у 1946 році Василь Кирилович Чернецький вступає до Одеського медичного інституту, після закінчення якого розпочинає лікарську діяльність.

За воєнні заслуги та багаторічну успішну наукову і лікарську діяльність професора В.К. Чернецького було відзначено 24 урядовими нагородами, в т.ч. – 5 орденами та 19 медалями.

Ще одна неймовірна подія сталася в житті Василя Кириловича у листопаді 2011 року. На сайті «podvignaroda. ru» він побачив інформацію з військового архіву про його участь у боях з німецькими загарбниками 1941 - 1945 рр., у т.ч. в електронному варіанті накази про його нагородження бойовими орденами і медалями. Яке ж було здивування, коли він прочитав наказ про нагородження «Орденем Слави» за останній бій 13 лютого 1945

року під Ротсюрбеном, де він разом з побратимами знищив укріплення ворога і де його було важко поранено. Цей орден так і залишився в архіві, напевне, вважаючи його мертвим. Але нагорода знайшла героя, але нажалі, вже помертво.



Орден Слави та посвідчення радником російського консульства у Львові В.В. Басинським передані дружині – Нінель Василівні



Портрет Василя Кириловича Чернецького, орден Слави та посвідчення

Надзвичайні піднесення та гордість викликає у серцях читачів бібліотеки БДМУ віртуальна виставка до Дня Перемоги, яка представляє нариси та фотодокументи зі сторінок сайту «Корифеї науки БДМУ». (<http://medlib.bsmu.edu.ua>)



Ветерани війни – корифеї науки БДМУ

Проступають сльози і прокидається почуття патріотизму і вдячності до людей, які здійснили великий подвиг в тяжкі воєнні 1941-1945 роки. Тому молодь завжди повинна пам'ятати про людей, які подарували нам мирне життя. Ці видатні люди відносилися до покоління, яке не думало, як стати щасливими. Вони лише думали, як стати гідними цього щастя...

Яскравий приклад спадкоємності поколінь - зміна керівників кафедри анатомії Буковинського державного медичного університету.

Професор **Малішевська Вікторія Антонівна**, навчаючись у Харківському



медичному інституті, була ученицею всесвітньо-відомого професора Синельникова Р.Д. - автора «Атласу анатомії людини» і під його керівництвом у 1952 році успішно захистила кандидатську дисертацію. У 1956 р. Вікторія Антонівна переїжджає в

м. Чернівці і спочатку працює господарським асистентом на кафедрі анатомії людини в медінституті. Своєю діяльністю вона багато корисного зробила для якісного забезпечення навчального процесу.

У 1967 році під керівництвом проф. Туркевича Миколи Гарвасійовича Вікторія Антонівна успішно захистила докторську дисертацію і в цьому ж році була переведена на посаду професора кафедри анатомії людини, а у 1970 році посіла посаду завідувача кафедри анатомії людини, на якій працювала до 1986 року. Її учнями були: професор Круцяк В.М., професор Проняєв В.І., професор Ахтемійчук Ю.Т. та професор Макар Б.Г. Всі вони певний час працювали завідувачами кафедри анатомії людини та кафедри топографічної анатомії та оперативної хірургії, продовжуючи навчати та виховувати молодих вчених наступних поколінь. У 2000 році Вікторія Антонівна Малішевська повертається на посаду завідувача кафедри анатомії людини, щоб підтримати та підготувати ще трьох молодих пошукачів. Вікторія Антонівна розпочала працювати над темами дисертаційних робіт. Працювала зягтато і зосереджено, ходячи між грою об'єктивних тенденцій і суб'єктивних факторів, між сумнівами та надіями, між затуханням і сподіванням... У своїх наукових роздумах вона – неперевершена, увесь свій професіоналізм намагалася передати нам – учням... «Вона для мене була і залишається сяючою зорею, яка освітлює шлях всім, хто живе біля неї...» - так зазначив в своєму «Слові подяки Вчителю» теперішній завідувач кафедри анатомії топографічної анатомії та оперативної хірургії професор **Слободян Олександр Миколайович**. І справа Вчителя живе і вдосконалюється у науковій та педагогічній діяльності його учнів подальших років. Залишилися його наукові праці, музей та студентська іменна стипендія. І портрет на стіні робочого кабінету на кафедрі, яка носить ім'я засновника – професора Туркевича Миколи Гарвасійовича.

І нехай люди не можуть вічно бути живими, після таких Вчителів залишаються учні, які продовжують його справу. А щасливою людиною буде той, чие ім'я наступні покоління завжди будуть пам'ятати. Сьогодні студенти, які навчаються в Буковинському державному медичному університеті, повинні пам'ятати про своїх Вчителів та колег з минулого, їх наукові праці та наукові здобутки. Пам'ятати те, що з погляду сьогодення вже може здаватися загальновідомим, але в ті роки було предметом складних наукових пошуків та рішень.

Пам'ять про такі славетні постаті, як проф. Ельберг В.О., проф. Татаренко Н.П., проф. Тео-

дор Л.Б., проф. Маліс Г.Ю., проф. Гудзенко П.М., проф. Сокол О.С., проф. Самсон О.І., проф. Пісько Г.Т., проф. Клочкова Л.С. та інші повинні залишатися в умах і серцях тих, хто працює і навчається в нашому університеті. Адже, за вислівом М. Рильського, «...хто не шанує видатних людей свого народу, той сам не годен пошани».

Саме тому впродовж багатьох років співробітники наукової бібліотеки БДМУ проводять науково-пошукову роботу. Ми зосереджуємо свою увагу на вчених, які пройшли свій яскравий славетний життєвий шлях, у повній мірі виконали свій професійний обов'язок, і життя підтвердило вагомість і фаховість їх наукових досліджень.

Нариси про корифеїв науки БДМУ мають узагальнюючий формат, який вміщує: портрет вченого, коротка вступна частина про життєвий та науковий шлях, науковий доробок, список підготовлених кандидатів та докторів науки, фотографії в колі колег, друзів, під час роботи конференцій, симпозіумів, публікацій, статті-спогади колег та учнів, а також, фотогалерею з сімейних альбомів.

Слід відзначити, що біографічний жанр –

дуже цікавий напрямок історико-бібліографічних робіт, який на даний час активно розвивається. Величезний інтерес до біографічних праць та активізація біографічних досліджень в Україні за останні роки робить все більш актуальними проблеми інформаційно-бібліографічного забезпечення цього напрямку вітчизняної науки, а використання сучасних технологій надає можливість вирішити цю нагальну проблему на якісно новому рівні. Робота з наповнення сторінки на сайт наукової бібліотеки БДМУ (<http://medlib@bsmu.edu.ua>) «Корифеї науки БДМУ» продовжується.

Від цієї науково-пошукової роботи в душах співробітників бібліотеки домінує задоволення та відповідальність за виховання у наступних поколінь почуття поваги та вдячності до своїх Вчителів. Молодь повинна знати, що в нас живуть праця, сили тих, хто жив до нас. Нехай же, у свою чергу, наступні покоління підтримують здобутки нашої праці, піднімуть на найвищий щабель наукові і практичні результати професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету - лише у цьому випадку буде достойно виконано наше призначення!

**В.І.Цимбал**

*Директор наукової бібліотеки  
Буковинського державного медичного університету*



**НЕКРОЛОГ****ПАМ'ЯТІ КУЩА МИКОЛИ ЛЕОНТІЙОВИЧА**

14 липня 2015 виповнилося б 80 років з дня народження великого вченого, талановитого педагога, чудового дитячого хірурга Миколи Леонтійовича Куща, організатора дитячої хірургії Донбасу. Цій постаті влучно відповідає крилата фраза: "Велике бачиться на відстані ...".

М.Л. Куш народився 14 липня 1935 в селі Андріївка Старобешівського району Донецької області в селянській родині: мати працювала дояркою, батько - механізатором. Микола Леонтійович з дитячих років був привчений до праці. Здатність працювати з повною віддачею в подальшому відзначалася у Куща М.Л. на всіх етапах його життєвого шляху. Після закінчення середньої школи в 1953 р. він вступив на педіатричний факультет Донецького державного медичного інституту ім. М. Горького, який закінчив в 1959 р. Студентом, він виявляв значний інтерес до хірургії та наукових досліджень, неодноразово виступав з науковими доповідями на студентських конференціях. У 1958 р на III Всесоюзній студентській конференції з дитячої хірургії у Саратові член-кореспондент АМН СРСР С.Д. Терновський звернув увагу на чудову доповідь допитливого студента і передбачив йому прекрасне майбутнє.

Після завершення медичної освіти Микола Леонтійович пройшов всі сходи клінічного вдосконалення - ординатора, завідувача дитячим хірургічним відділенням, асистента і доцента курсу дитячої хірургії при кафедрі факультетської хірургії, яку очолював професор Смоляк Л.Г. Великий вплив на його становлення як клініциста надали його вчителі проф. Смоляк Л.Г. і проф. Сніжко Л.І, яких він часто і тепло згадував. Микола Леонтійович глибоко цінував своїх вчителів і цим прикладом виховував співробітників клініки в дусі збереження високих моральних традицій.

Микола Леонтійович втілював у собі чудові якості лікаря-хірурга, педагога-вихователя і талант ученого. У 1963 р. він захистив кандидатську дисертацію "Лікування хвороби Фаваллі-Гіршпрунга у дітей операцією Дюамеля". У 1964 р. він був обраний на посаду доцента та завідувача курсом дитячої хірургії, а в 1967 р. захистив докторську дисертацію "Хронічні закрепи у дітей, викликані вадами розвитку товстої кишки". У цьому ж році курс дитячої хірургії був перетворений в самостійну кафедру дитячої хірургії Донецького медичного інституту, яку у віці 32 років Микола Леонтійович очолював за конкурсом і керував нею до

кінця свого життя.

Особливе значення проф. Куш М.Л. надавав лікувальній роботі, був чуйний до хворих, безвідмовний в наданні допомоги всім хто її потребував. Відмінно володіючи мистецтвом хірурга, він був невтомний у хірургічній діяльності: особисто виконав більше 16 тисяч операцій (переважно високої складності).

За, майже 24 роки самостійного існування, клініка дитячої хірургії Донецького медичного інституту вийшла на передові рубежі науки не тільки на Україні, але і в колишньому СРСР. З ініціативи молодого професора в Обласній дитячій клінічній лікарні, що стала базою кафедри дитячої хірургії, поряд з плановим і ургентними (гнійно-септичним) відділеннями, були розгорнуті урологічне відділення, відділення реанімації та інтенсивної терапії, відділення гіпербаричної оксигенації та лазеротерапії. Була проведена робота з підготовки кадрів з дитячої хірургії через субординатуру, інтернатуру, клінічну ординатуру та аспірантуру. Микола Леонтійович вмів створювати колектив співробітників клініки, робив ставку на молодих перспективних хірургів: було випущено більше 200 фахівців, які нині працюють у великих промислових містах України. За ініціативою М.Л. Куща були відкриті міжрегіональні дитячі хірургічні відділення у великих містах Донецької області - Маріуполі, Макіївці, Горлівці, Краматорську. Частина фахівців працює в Луганській, Запорізькій, Чернівецькій областях, в Криму та ін.

У клініці розроблялися і впроваджувалися в практику охорони здоров'я передові методи обстеження та лікування хворих, нові оперативні прийоми. Клініка стала науковим, методичним та організаційним центром східного регіону України. У клініці проводилася розробка функціональних методів лікування вад розвитку шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, хірургії легенів і плеври, гнійно-септичних захворювань у дітей, хірургії новонароджених, онкологічних захворювань, розроблена і впроваджена хірургічна корекція аномалій статевого розвитку, в тому числі пластика піхви, корекція статі й ін.

З ініціативи професора М.Л. Куща та доцента А.Д. Тимченко в клініці дитячої хірургії вперше на Україні (і в колишньому СРСР) в 1969 році була впроваджена лапароскопія у дітей з лікувальною і діагностичною метою. За даними американських



авторів (посилання мається на першій сторінці американської монографії з ендоскопічної хірургії у дітей: *Wax NM et al. Endoscopic Surgery in Children*. - Springer: New-York, 1999) слід вважати, що дана методика була використана в дитячій хірургічній практиці вперше в світі. Вона широко використовувалася в ургентній хірургії, онкології, урології.

М.Л. Куц володів великими організаторськими здібностями: в 1973 р. ним було організовано і відкрито друге на Україні онкологічне відділення (перше відділення дитячої онкології було створено в м. Києві в 1962 році). Микола Леонтійович брав активну участь у здійсненні будівництва і введення в експлуатацію нового операційного корпусу, де було розгорнуте відділення реанімації з інтенсивною терапією на 12 ліжок, 6 операційних залів, просторий навчальний блок з лекційної аудиторією для студентів. Як вчений, М.Л. Куц, вважав, що закінчена наукова робота повинна бути загальним надбанням.

Він був автором понад 500 наукових публікацій, серед яких велика кількість фундаментальних статей, 12 монографій, 10 глав і розділів в різних посібниках, 10 патентів на винаходи, понад 60 рацпропозицій. Був членом редакційної ради Великої медичної енциклопедії.

Більшість монографічних робіт стали першими виданнями як в Україні, так і в колишньому СРСР. Серед них "Хвороба Фаваллі - Гіршпрунга у дітей" (Київ, "Здоров'я", 1970), "Лапароскопія у дітей" (співавт. А.Д. Тімченко, Київ, "Здоров'я", 1973), "Нариси гнійної хірургії у дітей" (співавт. М.Л. Дмитрієв, А.Г. Пугачов, Москва, "Медицина", 1973), "Пошкодження органів черевної порожнини і заочеревинного простору у дітей" (співавт. Г.А. Баиров, Київ, "Здоров'я", 1975), "Закрепи у дітей" (Київ, "Здоров'я", 1976), "Хірургія вад нирок і сечовивідних шляхів у дітей" (співавт. А.Г. Пугачов, В.З. Москаленко, Київ, "Здоров'я", 1978), "Гострі гнійні захворювання легенів і плеври у дітей" (співавт. А.М. Шамсієв, Г.О. Сопов, Ташкент, "Медицина", 1981), "Кісти і кістоподібні утворення у дітей" (Київ, "Здоров'я", 1983), "Хірургія аномалій статевого розвитку у дітей" (співавт. В.П. Слепцов, Т.І. Куц, Ташкент, "Медицина", 1983), "Неспецифічний мезентеріальний лімфаденіт у дітей" (співавт. Л.І. Ткаченко, Київ, "Здоров'я", 1984). Ці видання стали настільними книжками для дитячих хірургів і педіатрів.

Співробітники клініки і кафедри під керівни-

цтвом М.Л. Куца брали активну участь у роботі з'їздів і конференцій самого різного рівня. Видатний вчений сам був учасником багатьох міжнародних симпозіумів з дитячої хірургії в різних країнах - Австралії, Австрії, Болгарії, Німеччини, Італії, Чехословаччини.

У характері Миколи Леонтійовича поєднувалися риси вимогливості і принциповості, доброти і приязні. У будинку М.Л. Куца його учні часто зустрічалися з видатними хірургами: акад. Ю.Ф. Ісаковим, акад. Г.В. Бондарем, чл.-кор. АМН Г.А. Баировим, проф. А.Г. Пугачовим, Е.А. Степановим, А.І. Льюнюшкіним, М.Л. Дмитрієвим, В.С. Топузовим та ін. Крім дружніх бесід, обговорювалися також проблеми розвитку дитячої хірургії.

За період наукової та практичної діяльності М.Л. Куц створив велику школу дитячих хірургів: ним було підготовлено 10 докторів і 42 кандидати медичних наук. Багато його учнів в даний час є керівниками різних медичних установ і кафедр в багатьох регіонах колишнього Радянського Союзу.

Микола Леонтійович постійно брав активну участь у громадському житті вузу, міста та області: був секретарем парткому медичного інституту, обирався депутатом Донецької міської та обласної ради, очолював постійну комісію Обласного відділу охорони здоров'я та багато працював над поліпшенням медичного обслуговування населення Донбасу.

За свою працю М.Л. Куц нагороджений орденом Трудового Червоного Прапора, знаком "Відмінник охорони здоров'я", знаком "Шахтарська слава" II ст., трьома медалями. Йому присвоєно високе звання "Заслужений діяч науки і техніки України", винахідник СРСР.

Хвороба перервала життя великого хірурга у віці 55 років, в період розквіту його творчості. Але багато учнів видатного хірурга продовжують і примножують розпочату ним справу. У пам'яті тих, хто його знав, Микола Леонтійович залишається надзвичайно скромною людиною, чарівним співрозмовником, доброзичливим і чуйним старшим товаришем, завжди готовим прийти на допомогу словом і ділом.

До 70-річчя з дня народження М.Л. Куца на хірургічному корпусі була встановлена меморіальна дошка, а дитячій хірургічній клініці було присвоєно його ім'я. Світла пам'ять про Миколу Леонтійовича Куца, талановитого вченого, чудового хірурга і вчителя назавжди залишиться в серцях його численних учнів і пацієнтів.

*Колектив кафедри та клініки дитячої хірургії ім. проф. М.Л. Куца  
Донецького національного медичного університету  
ім. М. Горького*

**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.slovyuk.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://neonatology.bsmu.edu.ua/> 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.