



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

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T. VI, № 3(21), 2016



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



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

Том VI, №3(21), 2016

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

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

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

Журнал включений у каталоги та наукометричні бази: "Українські наукові журнали", Національна бібліотека імені
В.І.Вернадського, "Международная редакция", Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "УРАН", Open
Journal Systems (OJS), Google Scholar, WorldCat, eLIBRARY, Science library index, Directory of Research Journals
Indexing, SmartPress, VuzLib

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медичинський научно-практичний журнал NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

Key title: Neonatologîa, hirurgiâ ta perinatal'na medicina (Online)

Abbreviated key title: Neonatol. hir. perinat. med. (Online)

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

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 і гінекології
НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», заслужений лікар України
Бойчук Тарас Миколайович – д.м.н., професор, ректор Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний
медичний університет»

Заступники головного редактора:

Іващук О.І. – д.м.н., професор, проректор з наукової роботи та міжнародних відносин Вищого державного навчального за-
кладу України «Буковинський державний медичний університет»
Годованець Ю.Д. – д.м.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного
навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

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 репро-
дукції 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»
Шунько С.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 – **Лосев О.О.**, д.м.н., професор
акушерство та гінекологія – **Юзько О.М.**, д.м.н., професор
перинатальна 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:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Коржинський Ю.С. (м. Львів, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
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)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Караваєва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Кривченя Д.Ю. (м. Київ, Україна)
Лосєв О.О. (м. Одеса, Україна)
Македонський І.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Немілова Т.К. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)
Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)
Венцківський Б.М. (м. Київ, Україна)
Воробйова І.І. (м. Київ, Україна)
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)
Паращук 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)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)

Кривопустов С.П. (м. Київ, Україна)
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)
Поліщук М.І. (м. Чернівці, 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)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

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.С. (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:

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)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)
Тіщенко В.А. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Чуйко М.М. (м. Львів, Україна)
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

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

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Косула Р.Б. (м. Чернівці, Україна)
Регеда 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 Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
Протокол №1 від 29 серпня 2016 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: neonatologya@mail.ru

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

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2,
Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»
д.м.н., професору Годованець Ю.Д.

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

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

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

Усі статті рецензовані. Розмноження та копіювання опублікованих матеріалів допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.



Шановні читачі – науковці і лікарі!

2016 рік ознаменований багатьма важливими кроками у реформуванні галузі охорони здоров'я України. Відрадно, що редакційна колегія часопису та аудиторія читачів є активними учасниками процесу розвитку та становлення напрямку перинатальної медицини. На сторінках часопису продовжується обговорення нагальних питань неонатології та неонатальної хірургії, педіатрії й медичної генетики, питань патофізіології, патоморфології та фармакології. Маємо сподівання, що матеріали, представлені в часописі, слугують розширенню кругозору, сприяють підвищенню кваліфікації медичних фахівців, а головне – спрямовані на удосконалення медичної допомоги новонародженим.

Шановні викладачі вищих медичних навчальних закладів України! Вітаємо Вас із початком нового навчального року! Бажаємо успіхів у Вашій щоденній благородній праці, адже Ви виконуєте подвійну місію – лікуєте і навчаєте лікувати. Поважаючи Вас за професіоналізм, працелюбність, високе служіння ідеалам лікаря і педагога, бажаємо Вам невичерпної енергії для досягнення професійних висот!

Головний редактор
Ректор Вищого державного навчального закладу
України «Буковинський державний медичний
університет»
доктор медичних наук, професор
Бойчук Тарас Миколайович

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



ЗМІСТ

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ
ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ

НЕОНАТОЛОГІЯ

<i>А. Куртяну</i> РЕЗУЛЬТАТИ РОЗВИТКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З ВІСК І ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНА ЛЕЙКОМАЛЯЦІЯ.....	5
<i>А.О. Меньшикова, Д.О. Добрянський</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ.....	13
<i>П.С. Русак, С.П. Лапоног, Ю.Р. Вайсберг, І.А. Сергейко, Л.І. Моренець, В.Г. Рижук, Н.П. Русак</i> ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ РОЗВИТКУ НЕКРОТИЗУЮЧОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ В УМОВАХ ОБЛАСНОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ.....	19
<i>О. В.Мазулов</i> ВМІСТ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ В У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЯК МАРКЕР УРАЖЕННЯ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ.....	25
<i>Ю.Д. Годованець, О.С. Годованець, О.В. Курік, Т.А. Дроник</i> РЕЗУЛЬТАТИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ЗАГИНУЛИ ВНАСЛІДОК ПЕРИНАТАЛЬНИХ ПРИЧИН.....	30
<i>М.О.Гончарь, Т.О.Тесленко, І.Ю.Кондратова, А.Д.Бойченко</i> СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СУДОМНИМ СИНДРОМОМ.....	37

ПЕДІАТРІЯ

<i>І.М. Ячник</i> ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ІL-2, ІL-6, ІL-8, TNFA ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСА ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ	41
--	----

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

<i>О.М. Горбатюк</i> СИНДРОМ КОРОТКОЇ КИШКИ У НЕМОВЛЯТ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ЗА ДАНИМИ ЛІТЕРАТУРНОГО ОГЛЯДУ І ВЛАСНОГО ДОСВІДУ	48
<i>К.Т. Беріун</i> ОПТИМІЗАЦІЯ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З СИНДРОМОМ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З УРАХУВАННЯМ МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛЕГЕНЬ.....	56

ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<i>І.Р. Ніцович, А.В. Семеняк</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ У ВАГІТНИХ.....	61
<i>О.А. Ночвіна</i> КОРЕКЦІЯ ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИХ СТАНІВ У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ.....	65

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>С.В Білецька., Ю.Б. Гречаніна, О.Я. Гречаніна</i> РОЛЬ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ.....	72
--	----

CONTENTS

RESULTS THESIS
AND SCIENTIFIC - RESEARCH

NEONATOLOGY

<i>A. Curteanu</i> NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES IN PRETERM INFANTS WITH INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE AND PERIVENTRICULAR LEUKOMALACIA.....	5
<i>A.O. Menshykova, D.O. Dobryansky</i> THE COURSE OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PRETERM INFANTS DEPENDING ON THE TYPE OF RESPIRATORY SUPPORT.....	13
<i>P.Rysak, S.Laponog, Y.Vaysberg, I.Sergeyko, L.Morenec, V.Rizhyk, N.Rysak</i> NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORN. DEFINITION OF "MARKERS" FOR THE DEVELOPMENT NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS OF REGIONAL PERINATAL CENTER.....	19
<i>O.Mazulov</i> SURFACTANT PROTEIN B LEVEL IN SERUM OF PRETERM NEONATES AS MARKER OF DAMAGE OF RESPIRATORY TRACT.....	25
<i>Y.D. Hodovanets, O.S. Godovanets., O.V. Kouric, T.A. Dronyk</i> THE RESULTS OF PATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN NEWBORNS WHO DIED IN PERINATAL CAUSES.....	30
<i>M.Gonchar, T.Teslenko, I.Kondratova, A.Boychenko</i> CONDITION OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN NEWBORNS WITH CONVULSIONS.....	37

PEDIATRICS

<i>I.M. Yachnyk</i> THE DIAGNOSTIC VALUE OF THE ІL-2, ІL-6, ІL-8, TNFA FOR DIAGNOSIS OF SEPSIS AND ITS COMPLICATIONS IN CHILDREN.....	41
--	----

NEONATAL SURGERY AND ANESTHESIOLOGY

<i>O.M.Gorbatyuk</i> SHORT BOWEL SYNDROME IN INFANTS: MODERN VIEWS ON PROBLEM ACCORDING TO LITERATURE AND OWN EXPERIENCE.....	48
<i>K.T.Bertsun</i> OPTIMIZATION MECHANICAL VENTILATION BY STUDYING THE MECHANICAL PROPERTIES OF THE LUNGS IN NEWBORNS WITH THE SYNDROME OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION.....	56

PERINATAL MEDICINE

<i>I.R. Nitsovyeh, A.V. Semenyak</i> FEATURES AND TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS IN WOMEN.....	61
<i>O.A. Nochvina</i> CORRECTION OF NEUROPSYCHIATRIC STATES IN WOMEN WITH CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME.....	65

ANALYTICAL REVIEWS

<i>S.V. Beletskaya., Y.B Grechanina, O.J. Grechanina</i> THE ROLE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN THE ETIOPATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS.....	72
--	----

<i>Д.О.Добрянський</i> МІКРОБІОМНА РЕВОЛЮЦІЯ І НЕОНАТОЛОГІЯ.....	76
<i>Г.О.Яновська</i> ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТ В ПЕРИНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ.....	87

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>Н.М. Казицька І, Н.В. Дупленко</i> МАНІФЕСТАЦІЯ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗУ (ХВОРОБИ БУРНЕВІЛЛЯ-ПРИНГЛА) У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ.....	93
<i>М.С.Фесенко, В.І.Похилько, О.А.Шербань, Л.В. Крикотенко, Ю.Л. Степченко</i> КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДИНАМІКОЮ ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ ФОРМИ АРТРОГРИПОЗУ У ДИТИНИ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ.....	99
<i>М. М. Чуйко</i> ПРИРОДЖЕНА ГІДРОЦЕФАЛІЯ. ЯК ДІЯТИ НЕОНАТОЛОГУ ПОЛОГОВОГО БУДИНКУ, ЯКЩО ВАДА НЕСУМІСНА ІЗ ЖИТТЯМ?.....	103

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

<i>І.О. Коленко</i> МІСЦЕВА ЗВОЛОЖУЮЧА ТЕРАПІЯ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ – ЗАПОРУКА УСПІШНОГО ПРОТИРЕЦИДИВНОГО ЛІКУВАННЯ.....	107
--	-----

ПРАКТИЧНІ СИМУЛЯЦІЙНІ ТРЕНІНГИ В НЕОНАТОЛОГІЇ

СИМУЛЯЦІЙНИЙ ТРЕНІНГ З РЕАНІМАЦІЙНОЇ ТА ПІСЛЯРЕАНІМАЦІЙНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ НА БАЗІ ПОЛТАВСЬКОГО ОБЛАСНОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ.....	114
---	-----

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА».....	115
---	-----

<i>D.O.Dobryanskyy</i> MICROBIOME REVOLUTION AND NEONATOLOGY.....	76
<i>A.A. Yanovska</i> DEFECTS OF THE EXCHANGE OF AMINO ACIDS IN THE PERINATAL PERIOD.....	87

CASE STUDIES

<i>N.M. Kazytska, N.V. Duplenko</i> THE MANIFESTATION OF TUBEROUS SCLEROSIS (DISEASE BOURNEVILLE-PRINGLE) IN NEWBORN CHILD.....	93
<i>M.Ye. Fesenko, V.I. Pokhylko, O.A.Scherban', L.V. Krykotenko, Y.L. Stepchenko</i> CLINICAL OBSERVATION OF THE DYNAMICS IN GENERALIZED FORM OF ARTHROGRYPOSIS IN THE INFANT OF THE FIRST YEAR OF LIFE.....	99
<i>M.M. Chuyko</i> CONGENITAL HYDROCEPHALUS. WHAT TO DO NEONATOLOGIST OF MATERNITY HOSPITAL IF THE DEFECT INCOMPATIBLE WITH LIFE?.....	103

RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN PRACTICE

<i>I.O. Kolenko</i> USING THE TOPICAL MOISTURIZING AGENT IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS IS THE CORNERSTONE OF THE SUCCESSFUL PREVENTIVE TREATMENT.....	107
--	-----

PRACTICAL TRAINING SIMULATION IN NEONATOLOGY

SIMULATION TRAINING ON RESUSCITATION AND HELP POSTRESUSCITATION NEWBORN AT THE POLTAVA REGIONAL PERINATAL CENTER.....	114
--	-----

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC- PRACTICAL JOURNAL «NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE».....	115
---	-----

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК:[616.831-005.1-053.31-036]:
[616.813.38-005.1-053.32-073.432.19]

Ala Curteanu

Mother and Child Institute
(Chisinau, Republic of Moldova)

NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES IN PRETERM INFANTS WITH INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE AND PERIVENTRICULAR LEUKOMALACIA

Summary

Neonates commonly present with multiple insults, which, probably, increase the likelihood of neurological impairment.

The aim of the study was to determine the incidence of brain injuries (IVH and PVL) and the survival due to these conditions in preterm infants, as well as shorter long-term neurodevelopment outcome in these newborns.

Materials and methods. *We have analyzed morbidity with IVH among infants born preterm from statistical forms of MoH and of Mother and Child Institute (MCI) for the period 2000-2014. We also have analyzed the MCI records to determine the IVH incidence in premature babies and the survival rate of children who suffered from IVH. Furthermore, a retrospective study of 99 preterm babies who suffered from IVH and PVL and were followed up by using Bayley-III tool was performed.*

Results. *According to MoH statistics for the 2002-2014 period, an oscillatory incidence of IVH has been observed with two peaks: in 2003 (46,6/1000) and 2009 (48,8/1000). The largest number of children with IVH has been recorded at MCI in 2006 (130 children - 23,55% cases) and in 2008 (134 children – 22,55% cases). An IVH incidence steady decline has been noticed by the year 2012. 90 (22,01%) of 409 followed up children had IVH and 9 (2,20%) – PVL. Newborns with IVH degree 3 and PVL had more often early sepsis and meningitis.*

Conclusions. *During this time period we have found a decrease of 39,8% of IVH incidence in the Republic of Moldova and a decrease of 27,76% in the MCI. At the age of 2 years of life, children who suffered during neonatal period from grade 3 IVH and PVL are suffering mostly from motor neurodevelopmental impairment (in 42,86% and 66,67% cases, respectively) and from severe neurological pathology in 40-60%.*

Keywords: *premature newborn, intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL), neurodevelopment, disability, Bayley tool.*

Neurodevelopmental disability in prematurely born infants remains a very significant problem worldwide. While there have been significant improvements in the survival of preterm infants, this has not been matched by improvements in morbidity. Indeed, there is some evidence that disability has increased, with a moderate rise in the childhood prevalence of cerebral palsy (CP). [1] Children born preterm in the early years have high rates of neurodevelopmental impairment including CP, mental retardation and sensory impairments. [2]

Intrauterine and neonatal insults as preterm birth complications, intrapartum-related factors such as hypoxic-ischemic encephalopathy, infections (notably sepsis and meningitis) and other conditions, such as jaundice and congenital TORCH infections substantially affect the global burden of disease, measured in the Disability Adjusted Life Years (DALY). All these insults contribute to both premature mortality and long-term disability. [3]

According to the Global Burden of Disease Study (GBD), neonatal conditions, including preterm birth complications, represent 202 million or 8.1% of all DALY worldwide. [4] GBD report estimates that neonatal causes, mainly preterm birth complications and neonatal encephalopathy, are among the most important causes of intellectual impairment, and that intellectual disability from preterm birth complications increased by 129.6% compared to 1990.

Mwaniki MK et al. [5] reported that the incidence of impairment after preterm birth alone was 28% and that of infants with prematurity complicated by sepsis was 49%. GBD report estimated that in 2010, 2,84 million deaths occurred in the neonatal period and that years of life lost (YLLs) contribute 96% of preterm, 88% of intrapartum-related conditions, and nearly 100% of neonatal sepsis DALYs. [4] The total YLDs are estimated to be increased from 1990 to 2010 by 29,3% on account of preterm births complications due to the increase in number of live births.

Almost half of extremely premature children develop central nervous system organic lesions of hypoxic-ischemic origin in the form of intraventricular hemorrhage (IVH) of different degree of severity, as well as ischemic foci and periventricular leukomalacia (PVL).

The aim of the study was to determine the incidence of brain injuries (IVH and PVL) and the survival due to these conditions in preterm infants, as well as shorter long-term neurodevelopment outcome in these newborns.

Material and methods

We have analyzed morbidity with non-traumatic intracranial hemorrhages among infants born preterm from statistical yearbooks of the Ministry of Health (MoH), as well as from the statistical Form 32a Report on health care provided to pregnant women and young mothers, section "Diseases and causes of newborns

death” in the Republic of Moldova and in the Mother and Child Institute (MCI) for the period 2000-2014. We also have analyzed the MCI neonatal intensive care unit (NICU)’s records for the period 2000-2012 to determine the IVH incidence in premature babies with very low birth weight (VLBW) - less than 1500g and the survival rate of children who suffered from IVH.

Furthermore, the article includes data of retrospective study of 99 preterm babies who suffered from IVH and PVL and were followed up at the Follow up Centre of the MCI during the period 2008-2014. This cohort is part of a larger cohort of 409 children, who have finalized the Follow up program. Data were collected from the Follow up Center database, composed of the following compartments: a) epidemiological data, b) child's condition after birth, c) child's condition in the NICU, d) data on care and treatment in NICU, e) data at discharge and follow-up visits data. After selecting the children who had all visits done up to 2 years of corrected age (c.a.), data were coded and grouped for computer analysis.

Neurodevelopmental evaluation of cognitive functioning, language, motor, social-emotional and adaptive skills has been performed in children by Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd Edition (BSID-III) standardized tool [6]. Bayley average score is 100 with a standard deviation of ±15. The evaluation was performed by a trained neonatologist according to the scores of development: less than 70 – severe impairment, 70-85 – impairment or area requiring intensive supervision; >85 – normal development. The classical neurological examination

has been performed by a neuro pediatrician and brain ultrasound examination performed with Doppler at Esaote MyLab 50 machine. Neurological pathology was classified in three grades according to its severity: mild (disorders of muscle tone, minimal brain dysfunctions), medium severe and severe (CP, mental retardation, epilepsy, sensorial impairments). IVH was graded 1 to 4 according to the system of Papile et al. [7], and grades 3 and 4 were considered "severe" IVH. PVL was graded 1 to 4 according to the classification of de Vries [8]. According to the national protocol, IVH screening is performed at 1, 7, 14 and 28 day of life, and PVL – at 0-5 days to 2 weeks, at 3rd week, and weekly up to 40 weeks and monthly to monitor ventriculomegaly.

Unifactorial analysis of variance (ANOVA) and calculation of F statistics were performed for quantitative variables. For qualitative results there have been calculated and applied the chi-square statistic (χ^2) or Fisher Exact test with 95% confidence intervals, depending on a case. For analysis there have been used rates (P), standard errors; significance of results obtained was determined by the test of significance (t-student) and significance level (p).

Results

According to data from the MoH Statistical Yearbooks for the period 2002-2014 period, an oscillatory incidence of IVH has been observed with two peaks in 2003 (46,6/1000) and 2009 (48,8/1000). Starting from 2012 there has been a continuous decrease in IVH cases, figure 1.

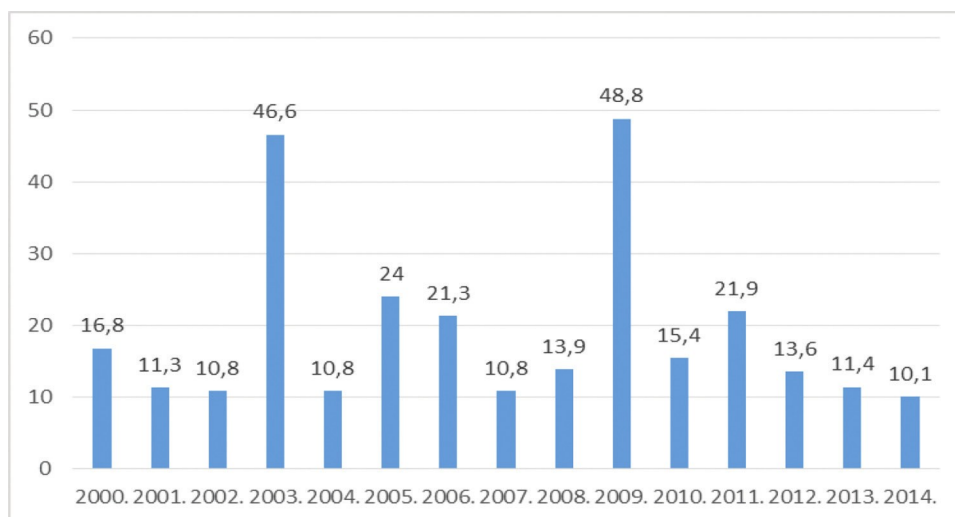


Figure 1. Incidence of IVH per 1000 live born premature babies in maternity hospitals, in the 2000-2014 period, according to data of the MoH

Table 1 shows that along with the improvement of the referral system functioning with the better transfer of mothers with high risk of preterm birth to the 3rd level of care – the Mother and Child Institute – the number of children with VLBW has increased by 34,87%. The largest number of children with IVH has been recorded in two time periods: 2006 (130 children - 23,55% cases) and in 2008 (134 children –

22,55% cases). By the year 2012 there has observed an IVH steady decline (58 – 9,91% children). In the period 2000-2008, when babies born at 28 weeks of gestation and weighing 1000g were cared for, the % of premature babies who suffered from IVH and who have survived is higher than after 2008, making up 2/3 of all children who have suffered from IVH. After 2008, the survival of these children decreases by 50%.

Table 1.

**Number and % of premature babies with birth weight below 1500g,
born and transported to the MCI between 2000-2012, who have suffered
from IVH and who have survived IVH**

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Number of preterm babies, m<1500g	204	253	237	281	403	603	552	442	594	596	626	524
overall IVH, abs.	28	31	32	38	71	98	130	70	134	113	93	79
overall IVH, %	13,72	12,25	13,5	13,52	17,61	16,25	23,55	15,83	22,55	18,95	14,85	15,07
Number of babies survived after IVH	20	20	21	25	55	68	90	49	81	63	58	42
% of babies survived after IVH	71,42	64,51	65,62	65,78	77,46	69,38	69,23	70	60,44	55,75	62,36	53,16

Number and % of premature babies with birth weight below 1500g, born and transported to the MCI between 2000-2012, who have suffered from IVH and who have survived IVH

In Table 2, children with brain injuries, included in the retrospective study, are presented according to the degrees of prematurity. Thus, 90 (22,01%) of 409 children had IVH and 9 (2,20%) – PVL. 1st and the 2nd degrees IVH have prevailed in extremely preterm (26,76%) and very preterm babies (20,99%) compared to those with

g.a. of 32-37 weeks (7,37%), $c2\ 22,098, p=0,001$. A. With statistical difference we have determined the absence of IVH and PVL in babies with gestational age (g.a.) 32-37 weeks in 91,58% cases, compared to the babies with g.a. less than 28 weeks (63,38%) and 28-31 weeks of gestation (73,25%), $c2\ 22,098, p=0,001$.

Table 2.

**Brain injuries associated with prematurity according to gestational age
in 99 out of 409 followed up babies**

Nosologies	Group A, < 28 weeks		Group B, 28-31 weeks		Group C, 32-37 weeks		Total	
Without IVH and PVL	45	63,38	178	73,25	87	91,58**A,B	310	75,79
IVH 1+2 degrees	19	26,76**C	51	20,99**C	7	7,37	77	18,83
IVH 3 degree	3	4,23	9	3,70	1	1,05	13	3,18
PVL	4	5,63	5	2,06	0	0,00	9	2,20
Total	71	100,00	243	100,00	95	100,00	409	100,00

** $p<0,01$ – statistically significant difference between the groups

We have found no statistical difference between pregnancy and birth complications in mothers who gave birth to premature babies who developed PVL and those who gave birth to preterm children without PVL ($c2\ 12,08; p=0,357$). We have revealed statistically significant difference between accelerated birth in children with grade 2 IVH (8,86%) compared to children without IVH (1,58%), ($c2\ 36,90; p=0,024$, Fisher's Exact Test 0,004). We have additionally analyzed pregnancy and birth complications per ages of gestation in children with IVH of different degree. Mothers of children with 1 and 2 grade IVH with g.a. below 28 weeks have had such complications more frequently than mothers of children with g.a. of 28-31 weeks (70% and 36,8%, ($c2\ 57,47; p=0,0001$, Fisher's Exact Test 0,007)).

We have found no statistical difference when comparing steps for resuscitation of children with varying degrees of HIV and PVL ($c2\ 12,55; p=0,403$). Statistical tests obtained when comparing Apgar scores of 0-3 points, 4-6 points and 7 and more points at 1, 5 and 10 minutes of life showed statistically significant difference only for the steps B (ventilation) and C (cardiac massage) of resuscitation in the

10th minute of life ($c2\ 10,204; p=0,037$) in newborns, who were appreciated by 0-3 points after Apgar.

Children from the study groups have had other comorbidities, which have resulted in a more serious evolution of brain pathology. In most cases no statistical difference was determined regarding the prevalence of other comorbidities in groups of children with IVH of any degree and PVL, except early sepsis, meningitis, sepsis with meningitis and patent ductus arteriosus (PDA), data for these pathologies being included in Table 3. Thus, newborns with the 3rd degree IVH were more frequently diagnosed with early sepsis (53,85%), compared to newborns with IVH degree 1 (9,52%) and IVH degree 2 (14,29%), $c2\ 16,140; p=0,001$. The same situation was revealed also for meningitis. In addition, newborns who suffered from PVL had meningitis, sepsis with meningitis more often (33,33%) than newborns with IVH degree 2 (2,86%), $c2\ 27,930; p=0,000$ and $c2\ 19,284; p=0,023$, respectively. Also, newborns who suffered from PVL (33,33%) were diagnosed with sepsis and meningitis more often than children with IVH degree 2. A similar situation was revealed for PAD.

Table 3.

Comorbidities associated to brain injuries in preterm babies in neonatal period

		Group A, IVH 1 degree		Group B, IVH 2 degree		Group C, IVH 3 degree		Group D, PVL		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Early onset sepsis	0	38	90,48	30	85,71	6	46,15	5	55,56	79	79,80
	Early onset sepsis	4	9,52	5	14,29	7	53,85**A,B	4	44,44	20	20,20
	Total	42	100,00	35	100,00	13	100,00	9	100,00	99	100,00
Meningitis	0	40	95,24	34	97,14	6	46,15	6	66,67	86	86,87
	Meningitis	2	4,76	1	2,86	7	53,85**A,B	3	33,33**B	13	13,13
	Total	42	100,00	35	100,00	13	100,00	9	100,00	99	100,00
Sepsis	Without infection	13	30,95	9	25,71	2	15,38	1	11,11	25	25,25
	Infections (without sepsis)	24	57,14	20	57,14	4	30,77	3	33,33	51	51,52
	Sepsis	3	7,14	5	14,29	4	30,77	2	22,22	14	14,14
	Sepsis + Meningitis	2	4,76	1	2,86	3	23,08	3	33,33**B	9	9,09
	Total	42	100,00	35	100,00	13	100,00	9	100,00	99	100,00
PDA	0	40	95,24	29	82,86	13	100,00	6	66,67	88	88,89
	PDA	2	4,76	6	17,14	0	0,00	3	33,33**A	11	11,11
	Total	42	100,00	35	100,00	13	100,00	9	100,00	99	100,00

** p<0,01 – statistically significant difference between the groups

Children who suffered from grade 3 IVH have had at 2 years of life more frequently severe cognitive impairment (in 35,71%), expressive impairment (in 35,71% cases) and, especially, motor impairment (in 42,86% cases) compared to children who did not have IVH. In contrast, children with scores of neurodevelopment higher than 85 or with the development close to normal on three studied functions have not suffered from IVH or had grade 1 IVH, compared to children with IVH of grade 3 (Figure 2). Children, who have been diagnosed with IVH grade 1 and

2, showed neurodevelopmental results similar to those of children without IVH.

PVL, compared to grade 3 IVH, seen in VLBW infants profoundly affects neurological development. In those 9 children, who suffered from PVL, the most deeply was affected the motor function (66,67% cases) compared to cognitive and expressive functions (each in 44,44% cases), figure 2. Vice versa, babies without PVL have had normal cognitive, motor and expressive functions in 8 to 9 cases out of 10 cases.

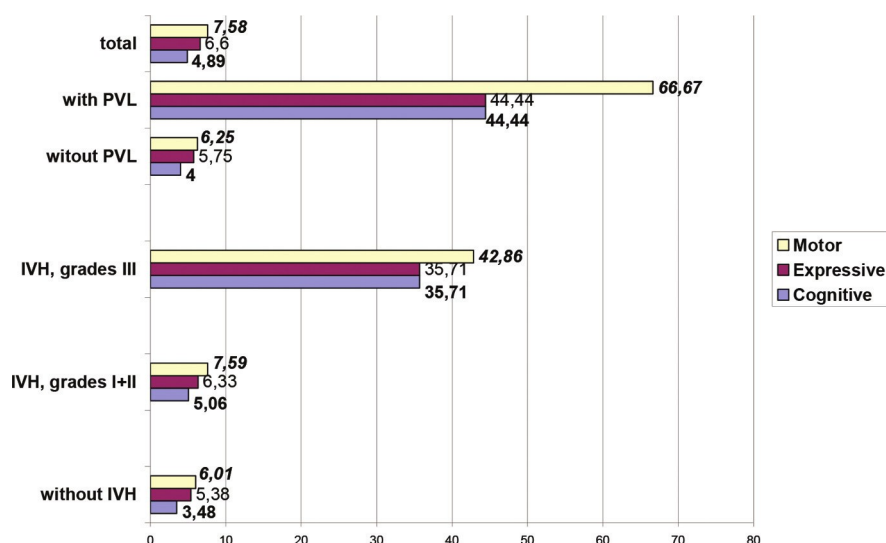


Figure 2. The severe degree of impairment of neurodevelopmental functions (cognitive, expressive and motor) at the age of 2 years in children who suffered from IVH and PVL

In 42,86% of cases, newborns who suffered from grade 3 IVH have developed a severe neurological pathology at the age of 2 years, compared to 35,71% at the age of 12 months and to 35,71% at the age of

18 months. 2/3 (64,87%) of children without IVH were healthy at 12 months of age, with their number increased (79,62%) by 24 months (figure 3). PVL conditions the development of severe neurological pathology in every second (55%) child at 2 years of life (figure 3).

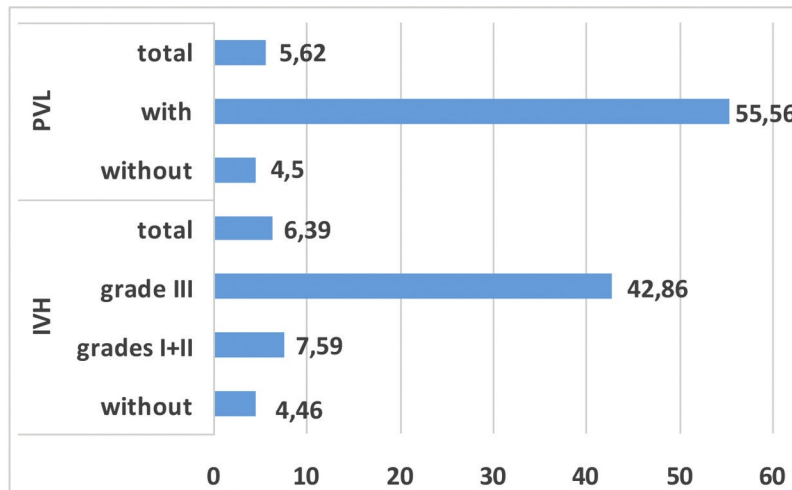


Figure 3. Severe neurological pathology at the age of 2 years in children who suffered from IVH and PVL (%)

Discussion

PVL is a severe brain injury in premature baby, second by incidence (7-22%) after IVH (35-55%), both pathologies being major causes for early death in the neonatal period and later motor and cognitive deficits. The overall IVH incidence has decreased in the last 30 years from 40-70% to fewer than 10% in some European countries. [9,10] In developing countries the IVH incidence was 44,7%. [11] In the last 10 years no decrease in the incidence of grade 4 and 3 IVH has been noticed, a fact that is explained by the use of advanced and invasive treatment technologies and by a lack of antenatal IVH prevention interventions. [12] The short term outcome is closely related to the severity of IVH. [13] The long term outcome of infants who survive of IVH, worsens with increasing severity of IVH and decreasing g.a.. Mortality caused by IVH reaches 27-50%. [14]

PVL is considered today a "disease of periventricular white matter" together with post-hemorrhagic hydrocephalus and periventricular hemorrhagic infarction, being characterized by focal necrosis and diffuse injury. [15] Incidence of PVL reported in some countries was 19,8 to 34,1% for overall PVL [16,17] and 2,5 to 23% for cystic PVL. [18,19,20] Non-cystic diffuse white matter injury is a main pathological type of PVL. [21,22] Most substantial neurodevelopmental impairments occur in 62-100% in cystic forms and 8-17% - in diffuse forms. [23,24]. In the multicenter investigation for brain injury in premature infants at g.a. < 34 weeks conducted in ten big hospitals in China was showed that the number of the overall IVH and severe IVH were 19,7% and 4,6% and the incidence of the overall PVL and cystic PVL were 5,0% and 0,8% [15]. Synnes AR. et al [25] reported an incidence of severe IVH of 2%-20,5% in 17 NICUs. According to the Australian and New Zealand Neonatal Network data the incidence of severe IVH was 2,9%-21,4% [26].

In Moldova, during 2000-2014, according to the official statistics data, the average IVH incidence made up 19,16/1000. There are two peaks of IVH incidence in 2003 and 2009, as a possible explanation for the statistical reporting related to the transition in 2003 from the administrative-territorial structure based on counties (judets) to the one based on rayons, and in 2009, with the adoption of new life birth definition (LBD) and starting to care for extremely preterm babies, and possibly with initial difficulties in using in practice some new methods of ventilation (hFOV).

Peaks of IVH, registered at the MCI, correspond to two time periods: in 2006 (23,55% cases) coincides with practical implementation of new methods of respiratory support (CPAP, mechanical ventilation) and in 2008 (22,55% cases) with the adoption of new LBD, respectively, by starting intensively caring for preterm babies with BW of 500g and g.a. of 22 weeks, who were referred from country maternities "in utero" or postnatal. Average survival of premature babies, who have suffered from IVH in the years 2000-2008 made up 69,17%, and in 2008-2012 – 56,34%, which is explained by the use of the old LBD that dates from the former Soviet Union era and usually by an intensive care for babies with BW \geq 1000g and g.a. of 28 weeks in the first period, and in the second period by a care for babies with BW \geq 500g and g.a. of 22 weeks.

As a result, for 14 years there has been observed a decrease of 39,8% of IVH incidence in the Republic of Moldova and a decrease of 27,76% in the MCI, with a remark that in 2008 the WHO live birth definition was adopted, which resulted in caring for extremely preterm babies. Similar to the world's development tendency, the incidence of IVH decreases significantly in Moldova. PVL data are not available in the official statistics. Since 2001 and 2007, once with the

endowment of two NICUs from the MCI with cranial ultrasound machines and improvement of ultrasound diagnosis, the diagnostics of IVH and PVL has increased, since 2012 a bedside cranial ultrasound has been used. National protocol regarding neuroimaging examination of premature babies was elaborated with its implementation in practice in 2008.

PVH and IVH mostly affect preterm babies with g.a. below 34 weeks and VLBW. PVL is caused by a series of factors additional to prematurity: infection, respiratory diseases and therapy thereof, asphyxia and hypoxia, hypotension, and IVH – by peculiarities of germinal matrix, lack of self-regulation and fluctuations of cerebral blood flow, maternal infection/exposure to cytokines, perinatal hypoxia, metabolic acidosis, as well as vitamin K deficiency, i.v. rapid boluses, etc. [27] PVL is the main cause of cognitive behavioral, motor and sensory impairments found in children born before 32 weeks of g.a.. [28] IVH has a negative impact on the neurodevelopmental outcome and is due not only to the direct consequences of IVH but also associated lesions, such as posthemorrhagic hydrocephalus (PHH) and PVL. [29]

Posthemorrhage hydrocephalus (PHH), periventricular hemorrhagic infarction (PVHI), and PVL are the most important sequelae of IVH. The first occurs in approximately 25% of infants with IVH and usually it begins within one to three weeks after the brain bleeding. [30]

It is known that preterm delivery is a major risk factor for CP, being a cause of approximately 35% of all cases of PC, and the risk increases the lower the viable g.a.. [31] PVL and IVH are associated with adverse cognitive and motor outcomes. Infants with severe IVH or PVL had lower MDI and PDI scores and a higher incidence of CP. In contrast, infants with grades 1-2 of brain injury had similar neurodevelopmental outcomes at age 2 years to those without brain injury, except for grade 2 PVL, which was associated with an increased risk of CP. [32] Long term prognosis for infants with IVH varies considerably depending on the severity of IVH, complications or other brain lesions such PVL, the most lower birth weight and g.a. add to others significant illness will determinate the outcome. Studies have suggested that preterm infants with grade 1-2 IVH have an increased risk of CP and cognitive impairment compared who those without. [33] Infants with the mayor complications, like PVHI and PHH are at much higher risk of permanent neurologic impairments like CP than dose with IVH alone. [34]

References

1. Wilson-Costello D., Friedman H., Minich N. et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115(4):997-1003.
2. Saroj Saigal, Lex W Doyle. An overview on mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood, *Preterm Birth* 3. www.thelanvct.com, Vol. 371, January 19, 2008.
3. WHO. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2001.
4. Blencowe Hannah, Vos Theo, Lee Anne CC. et al. Estimates of neonatal morbidities and disabilities at regional and global levels for 2010: introduction, methods overview, and relevant findings from the Global Burden of Disease study. *Pediatric Research*, Volume 74, number s1. December 2013, p. 4-16.
5. Mwaniki MK, Atieno M., Lawn JE, et. Al. Long term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012; 379:445-52. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61577-8

Our research on neurodevelopment of premature babies is complying with the scientific literature data, which indicate that in addition to gestational age insults from intrauterine and neonatal periods worsen neurological development of such babies. Major brain injuries associated with CP and cognitive impairment in premature infants are presented by the injury of periventricular white matter. PVL causes impairment of motor function in 2/3 (66%) of children and the development of severe neurological pathology in every second baby (55%) at 2 years of life. In case of grade 3 IVH severe neurological pathology and severe impairment of neurodevelopment have been maintained in 42% of cases at the age of 2 years.

Conclusions:

1. Average IVH incidence during 2000-2014, according to official statistics data, made up 19,16/1000. At the MCI, level III of perinatal care, the average % of IVH in the years 2000-2012 made up 15,96%. During this time period we have found a decrease of 39,8% of IVH incidence in the Republic of Moldova and a decrease of 27,76% in the MCI.
2. Peaks of IVH growth both in the republic and in the MCI were related to the caring for extremely premature babies (BW 500g and g.a. of 22 weeks) and the difficulties met by specialists at the beginning of using new methods of respiratory support.
3. At the age of 2 years of life, children who suffered during neonatal period from grade 3 IVH and PVL are suffering mostly from motor neurodevelopmental impairment (in 42,86% and 66,67% cases, respectively) and from severe neurological pathology in 40-60%.
4. Neonates commonly present with multiple insults, which, probably, increase the likelihood of neurological impairment. Such newborns with IVH degree 3 had more often early sepsis and meningitis, and newborns who suffered from PVL – had more frequently sepsis with meningitis, as well as PDA, compared to children who had less severe degrees of IVH.

Perspectives of future research

We plan to follow the neurodevelopmental outcome of preterm babies with different intrauterine and neonatal insults for middle-term period (5-7 years). In this regard we will collaborate with rehabilitation centers within the country. Another area of our scientific interest is the immunohistochemical analysis of brain tissue in babies who suffered from IVH and died before discharge.

6. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2006
7. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34. [PubMed]
8. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992; 49: 1-6.
9. Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med* 2000;28:104-110.
10. Vergani P, Locatelli A, Doria V, Assi F, Paterlini G, Pezzullo JC, et al. Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants. *Obstet Gynecol* 2004;104:225-231.
11. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1086-1090.
12. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix hemorrhage. In: *Neurology of the Newborn*. 5th. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:403-463.
13. Kusters CD, Chen ML, Follett PL, Dammann O. "Intraventricular" hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: how are they related? *J Child Neurol.* 2009 Sep;24(9):1158-70. doi: 10.1177/0883073809338064.
14. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics.* 2009 Mar;123(3):1037-44. doi: 10.1542/peds.2008-1162.
15. Hui-Jin Chen, Ke-Lun Wei, Cong-Le Zhou et al. Incidence of brain injuries in premature infants with gestational age ≤34 weeks in ten urban hospitals in China. *World J Pediatr*, 2013, vol 9 N 1, pages 17-23.
16. Subspecialty Group of neonatology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association and the Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Diagnostic suggestions for periventricular-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in premature infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2007;45:34-36.
17. Tioseco JA, Aly H, Essers J, Patel K, El-Mohandes AA. Male sex and intraventricular haemorrhage. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:40-44.
18. Maria A, Gupta A, Aggarwal R, Sreenivas V, Paul VK, Deorari AK. Incidence of periventricular leukomalacia among a cohort of very low birth weight neonates (<1500g). *Indian Pediatr* 2006;43:210-216.
19. Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr* 2003;143:477-483.
20. Hernandez-Cabrera MA, Flores-Santos R, Garcia-Quintanilla J F, Hernandez-Herrera RJ, Alcalá-Galvan LG, Castillo Martinez NE. Periventricular leukomalacia prevalence in premature newborn. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;47:147-150.
21. Brunssen SH, Harry GJ. Diffuse white matter injury and neurologic outcomes of infants born very preterm in the 1990s. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007;36:386-395.
22. Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke* 2007;38(2 Suppl):724-730.
23. Shalak F Lina, Periman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. *Current concepts. Clin Perinatol*, 2002, 29:745-763
24. Yoon BH, Romero R, Perk JS et al. Fetal exposure to an intraamniotic inflammation and development of cerebral palsy at age of three years, 2000. *Am J Obstet Gynecol*, 182:675-681.
25. Synnes AR, Macnab YC, Qiu Z, Ohlsson A, Gustafson P, Dean CB, et al. Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. *Med Care* 2006;44:754-759.
26. Simpson JM, Evans N, Gibberd RW, Heuchan AM, Henderson Smart DJ; Australian and New Zealand Neonatal Network. Analysing differences in clinical outcomes between hospitals. *Qual Saf Health Care* 2003;12:257-262.
27. Ognean Maria Livia, Cucerea Manuela, Silaghy Nora. Corelații între aspectele anatomopatologice și cele ultrasonografice ale leucomalaciei periventriculare și importanța acestora. *Neonatologia*, volumul 1, numerele 36 și 37, 2006, p. 10-21
28. Volpe, J. J. (2003). Cerebral white matter injury of the premature infant - more common than you think. *Pediatrics*, Vol.112, No.1 Pt 1, (July 2003), pp. (176-180), ISSN 0031-4005.
29. Mauricio Barria and Ana Flande. Parenchymatous Brain Injury in Premature Infants: Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia. *Brain Injury in Preterm Infants. Neonatal Care.* P. 87-102
30. Murphy, B. P., Inder, T. E., Rooks, V., Taylor, G. A., Anderson, N. J., Mogridge, N. et al. (2002). Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, Vol.87, No.1, (July 2002), pp. F37-F41, ISSN 1359-2998.
31. Stanley F., Blair E., Alberman E. Et al. Cerebral palsies: epidemiology and causal pathways. Vol. 151. London, United Kingdom: MacKeith Press. 2000
32. Hiroyuki Kidokoro, Peter J. Anderson, Lex W. Doyle, Lianne J. Woodward, Jeffrey J. Neil, Terrie E. Inder. Brain Injury and Altered Brain Growth in Preterm Infants: Predictors and Prognosis. *Pediatrics.* August 2014, VOLUME 134 / ISSUE 2
33. Sherlock, R. L., Anderson, P. J., & Doyle, L. W. (2005). Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Human Development*, Vol.81, No.11, (November 2005), pp. (909-916), ISSN 0378-3782.
34. de Vries, L. S., Groenendaal, F., van Haastert, I. C., Eken, P., Rademaker, K. J., & Meiners, L. C. (1999). Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular haemorrhagic infarction: an early predictor of hemiplegia. *Neuropediatrics*, Vol.30, No.6, (December 1999), pp. (314-319), ISSN 0174-304X.

**РЕЗУЛЬТАТЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО
РАЗВИТИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ
И ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНУЮ
ЛЕЙКОМАЛЯЦИЮ***Алла Куртяну***Институт Матери и Ребенка,
(г. Кишинев, Республика Молдова)**

Резюме. Новорожденные обычно имеют множественные заболевания, которые, возможно, увеличивают вероятность неврологических нарушений.

Цель исследования состояла в том, чтобы определить частоту повреждений головного мозга (ВЖК и ПВЛ) в общем, в том числе, у выживших недоношенных детей, а также результаты неврологического развития у этих новорожденных в возрасте 2 лет жизни.

Материалы и методы: Мы проанализировали заболеваемость ВЖК среди недоношенных новорожденных из статистических ежегодников Министерства здравоохранения, а также из статистической формы 32а в Республике Молдова и в Институте Матери и Ребенка (ИМР) за период 2000-2014 гг. Мы также проанализировали журналы отделения интенсивной терапии новорожденных ИМР, чтобы определить частоту ВЖК у недоношенных детей и выживаемость детей, которые перенесли эту патологию. Кроме того, было проведено ретроспективное исследование 99 недоношенных детей, которые перенесли ВЖК и ПВЛ и наблюдались в катамнезе.

Результаты. Согласно статистике Министерства Здравоохранения за период 2002-2014 гг., наблюдалось колебание частоты ВЖК с двумя пиками: в 2003 г. (46,6/1000) и 2009 г. (48,8/1000). Наибольшее число детей с ВЖК было зарегистрировано в ИМР в 2006 году (130 детей - 23,55% случаев) и в 2008 году (134 детей - 22,55% случаев). С 2012 года отмечается устойчивое снижение заболеваемости ВЖК. 90 (22,01%) из 409 наблюдаемых в катамнезе новорожденных имели ВЖК и 9 (2,20%) - ПВЛ. Новорожденные с ВЖК 3-й степени и ПВЛ чаще имели сепсис с ранним началом и менингит.

Выводы. За исследованный период времени мы обнаружили снижение на 39,8% заболеваемости ВЖК в республике и на 27,76% в ИМР. В возрасте 2-х лет жизни, дети, которые перенесли в неонатальном периоде 3-ю степень ВЖК и ПВЛ, страдают в основном от двигательных нарушений (в 42,86% и 66,67% случаев, соответственно), а также от тяжелой неврологической патологии в 40-60% случаев.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), неврологическое развитие, инвалидность, инструмент Бэйли.

**РЕЗУЛЬТАТИ НЕВРОЛОГІЧНОГО РОЗВИТКУ
У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ,
ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВІ
КРОВОВИЛИВИ
І ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНУ
ЛЕЙКОМАЛЯЦІЮ***Алла Куртяну***Інститут Матері і Дитини,
(м. Кишинів, Республіка Молдова)**

Резюме. Новонароджені зазвичай мають множинні захворювання, які, можливо, збільшують ймовірність неврологічних порушень.

Мета дослідження полягала в тому, щоб визначити частоту ушкоджень головного мозку (ВШК і ПВЛ) в загальному, у тому числі у тих, що вижили, недоношених дітей, а також, оцінити результати неврологічного розвитку в цих новонароджених у віці 2 роки життя.

Матеріали і методи: Ми проаналізували захворюваність ВШК серед недоношених новонароджених на основі статистичних щорічників показників Міністерства охорони здоров'я, а також з статистичної форми 32а в Республіці Молдова і в Інституті Матері і Дитини (ІМР) за період 2000-2014 рр. Ми також проаналізували журнали відділення інтенсивної терапії новонароджених ІМР, щоб визначити частоту ВШК у недоношених дітей і виживання дітей, які перенесли цю патологію. Крім того, було проведено ретроспективне дослідження 99 недоношених дітей, які перенесли ВШК і ПВЛ, і спостерігалися в катамнезі.

Результати. Згідно зі статистикою Міністерства охорони здоров'я, за період 2002-2014 рр., спостерігалось коливання частоти ВШК з двома піками: у 2003 р. (46,6 / 1000) та 2009 р. (48,8 / 1000). Найбільше число дітей, у яких діагностовано ВШК, було зареєстровано в ІМР у 2006 році (130 дітей - 23,55% випадків) і в 2008 році (134 дітей - 22,55% випадків). З 2012 року відзначається стійке зниження захворюваності на ВШК. 90 (22,01%) з 409 спостережуваних в катамнезі новонароджених мали ВШК і 9 (2,20%) - ПВЛ. Новонароджені з ВШК 3-го ступеня і ПВЛ частіше мали сепсис з раннім початком і менингіт.

Висновки. За досліджуваній період часу ми виявили зниження на 39,8% захворюваності на ВШК в республіці і на 27,76% в ІМР. У віці 2-х років життя діти, які перенесли в неонатальному періоді 3-ттю ступінь ВШК і ПВЛ, страждають, в основному, від рухових порушень (у 42,86% і 66,67% випадків відповідно), а також від тяжкої неврологічної патології в 40-60% випадків.

Ключові слова: недоношені новонароджені, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК), перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ), неврологічний розвиток, інвалідність, інструмент Бейлі.

УДК: 6616.24-008.4-053.32-036-085.816

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ

А.О. Меньшикова^{1,2}, Д.О. Добрянський¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹;
Львівська обласна клінічна лікарня, відділення інтенсивної терапії недоношених новонароджених (м.Львів, Україна)²

Резюме. Респіраторний дистрес-синдром (РДС) є провідною причиною дихальних розладів у недоношених новонароджених, що може призвести до розвитку ускладнень та смерті. У ретроспективному клінічному дослідженні оцінювали залежність між видом дихальної підтримки в поєднанні з терапією сурфактантом і особливостями перебігу та наслідками РДС у недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебували 92 глибоконедоношених дитини з РДС. Критеріями включення у дослідження були маса тіла при народженні ≤ 1500 г, термін гестації ≤ 32 тиж, наявність РДС і потреба ШВЛ. Діти, які не були заінтубовані відразу після народження (знаходились на СРАР або отримували вільний потік кисню), але потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ) в динаміці, склали основну групу дослідження (41 дитина). Новонароджені, які потребували інтубації трахеї у комплексі заходів первинної реанімаційної допомоги і наступної апаратної ШВЛ, увійшли до групи порівняння (51 дитина). Важкість РДС визначали за рентгенологічною стадією. У сформованих групах порівнювали смертність, частоту бронхолегеневої дисплатії (БЛД) й інших ускладнень.

Результати. Між групами не було виявлено відмінностей за важкістю РДС. РДС 3-4 стадії було встановлено у 17 випадках (41,46 %) в основній групі проти 17 випадків (33,33 %) у групі порівняння ($p > 0,05$). Тривалість початкової ШВЛ та загальна тривалість ШВЛ були більшими у дітей, які потребували інтубації відразу після народження (відповідно 19 [5-64] год проти 9 [1-50] год; $p < 0,01$ і 25 [5-271] год проти 11 [1-152] год; $p < 0,05$). В основній групі пізніше вводили сурфактант (відповідно 5,5 [2-17] год проти 4,5 [0,2-16] год; $p < 0,05$). Частота БЛД за клінічним визначенням була вищою в основній групі, але відмінність не була статистично вірогідною (відповідно 14 випадків (34,15 %) проти 9 випадків (17,65 %); $p > 0,05$). За частотою інших ускладнень РДС групи не відрізнялись.

Висновки. Важкість РДС у дітей з дуже малою масою при народженні не залежить від потреби інтубації трахеї і ШВЛ в перші хвилини життя. Застосування неінвазивної дихальної підтримки (НДП) у цієї категорії пацієнтів після народження запобігає розвитку важких стадій РДС та скорочує тривалість використання ШВЛ, не впливаючи на загальну тривалість НДП і не зменшуючи частоти БЛД та смертності.

Ключові слова: респіраторний дистрес-синдром, дихальна підтримка, інтубація після народження, самостійне дихання під постійним позитивним тиском, сурфактантна терапія, новонароджені з дуже малою масою тіла при народженні.

Вступ

Найпоширенішою причиною дихальних розладів у недоношених новонароджених, що визначає потребу їх дихальної підтримки, є респіраторний дистрес-синдром (РДС). Як відомо, це захворювання спричинюється незрілістю легенів і дефіцитом сурфактанту [1, 2]. Європейські експерти визначають його як стан легеневої недостатності, яка виникає одразу або невдовзі після народження і підсилюється впродовж перших двох днів життя за відсутності лікування [3]. Однак, з практичної точки зору сучасний діагноз РДС у недоношених новонароджених є досить неточним, оскільки залежить від того, яку допомогу надають дитині відразу після народження. Наприклад, у центрах, які зазвичай інтубують новонароджених з дуже малою масою і розпочинають штучну вентиляцію легень (ШВЛ), практично у всіх випадках діагностують РДС [4]. На відміну від цього, вже в одному з перших масштабних досліджень клінічної ефективності раннього застосування постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (СРАР), тільки 46 % дітей цієї вагової категорії на тлі використання цього неінвазивного методу дихальної підтримки потребували введення сурфактанту, хоча деякі з них і мали РДС, контрольований лише за

допомогою СРАР [5]. Якщо немовлята отримують сурфактант невдовзі після народження, то діагноз РДС взагалі може бути сумнівним. У контексті профілактичного і раннього лікувального застосування сурфактанту, РДС можна розглядати як результат неефективного лікування сурфактантом [6, 7]. Отже, сучасний діагноз РДС й особливості перебігу цього захворювання значною мірою залежать від ранніх постнатальних профілактичних і лікувальних утручань, зокрема дихальної підтримки і сурфактантної терапії. Більше того, РДС, пов'язаний з недоношеністю в результаті передчасних пологів невідомого походження, відшарування плаценти, елективного народження у випадках важкої прееклампсії або хоріоамніоніту може не бути одним і тим самим захворюванням. Ці діти з абсолютною різницею анамнезом вагітності можуть мати різну ступінь структурної «зрілості» легень, сурфактантної системи, а також інших систем, які впливають на функції дихальної системи, - наприклад, запальних або серцево-судинних реакцій [8].

Важкість РДС залежить від синергічної дії перинатальних чинників ризику, наявного хоріоамніоніту, особливостей розвитку плода, якості акушерського спостереження за його станом, антенатального застосування кортикостероїдів,

особливостей надання початкової і реанімаційної допомоги тощо. Зокрема, затримка росту плода, яка виникла внаслідок порушень, пов'язаних з прееклампсією, є стресовим чинником, що може впливати на розвиток легень плода. Потужним інгібітором синтезу сурфактанту є гіпоксія, яка виникає під час відшарування плаценти або інших ускладнень вагітності і пологів. У дослідженнях на тваринах було показано, що дія запальних реакцій на плід є сильним стимулюючим фактором дозрівання структур легень та сурфактанту [7,9]. За умови сучасного раннього лікування класичні ознаки РДС можуть не виявлятися [3,10]. Своєчасне застосування СРАР після народження, сприяючи утворенню функціональної залишкової ємності легень (ФЗЄЛ), може запобігати розвитку важких стадій РДС [5,7,11]. У двох мультицентрових дослідженнях, в яких порівнювали ефективність СРАР з інтубацією після народження або інтубацією в поєднанні з введенням сурфактанту встановлено, що раннє застосування СРАР у глибоконедоношених новонароджених зменшує потребу використання механічної вентиляції, однак, вірогідно не запобігає БЛД у 36 тиж скорігваного віку (СВ), і не забезпечує істотно кращих показників виживання [5,12]. Проте, згідно з даними мета-аналізу усіх виконаних досліджень, в яких раннє застосування СРАР порівнювали зі ШВЛ, початкова неінвазивна дихальна підтримка таки знижувала частоту БЛД у СВ 36 тиж, частоту БЛД/смерті, потребу у механічній вентиляції та сурфактантній терапії [13]. Також продемонстровано переваги раннього застосування СРАР у поєднанні з лікувальним введенням сурфактанту щодо зниження частоти БЛД, внутрішньощлуночкових крововиливів (ВШК), сепсису, синдрому виотку повітря та зменшення потреби ШВЛ [14,15]. Згідно з останніми американськими рекомендаціями застосування СРАР одразу після народження з наступним вибірковою введенням сурфактанту у недоношених немовлят можна розглядати як альтернативу рутинній інтубації з профілактичним або раннім введенням сурфактанту. Якщо виникає потреба у ШВЛ, то раннє введення сурфактанту із швидкою екстубацією має переваги порівняно із тривалішою вентиляцією [16]. Водночас, у частини дітей застосування СРАР після народження таки є неефективним і вони потребують інтубації трахеї і ШВЛ, а також введення екзогенного сурфактанту. 34-83% немовлят з дуже малою масою тіла, які перебували на СРАР після народження, можуть потребувати інтубації трахеї й інвазивної вентиляції [17]. Тому останніми роками все більше використовується неінвазивна вентиляція (НВ) – метод дихальної підтримки (ДП), який поєднує СРАР з періодичними апаратними вдихами, дозволяючи одночасно підтримати вентиляцію й уникнути інвазивних утручань. Застосування НВ як початкової ДП зменшує потребу інвазивної ШВЛ в перші дні життя [18,19,20], не впливаючи на ризик виникнення БЛД [16]. У дослідженні Kugelma та співавт. застосування НВ як початкової ДП недоношених новонароджених, зменшувало захворюваність на БЛД і потребу ШВЛ, але у це дослідження були залучені діти з гестаційним віком > 30 тиж і відповідно меншим ризиком роз-

витку БЛД [21]. Водночас, результати останнього мультицентрового рандомізованого міжнародного дослідження засвідчили відсутність відмінностей за частотою виживання без БЛД у групах дітей, які знаходились на НВ або на СРАР [17].

Отже, оскільки оптимальний метод початкової дихальної підтримки дітей з ризиком розвитку або наявним РДС залишається невідомим, актуальним є вивчення особливостей перебігу цього захворювання залежно від використання різних варіантів ДП і застосування препаратів екзогенного сурфактанту.

Мета роботи

Оцінити залежність між видом дихальної підтримки в поєднанні з терапією сурфактантом і особливостями перебігу та наслідками РДС у недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 92 глибоконедоношених дитини зі встановленим діагнозом РДС. Діагноз РДС встановлювали за наявності ознак дихального дистресу, який виникав одразу або невдовзі після народження, і потреби призначити кисень, щоб підтримати рівень $PaO_2 > 50$ мм рт. ст. в комбінації з типовими рентгенографічними змінами [3]. Критеріями включення у дослідження були маса тіла при народженні ≤ 1500 г, термін гестації ≤ 32 тиж, наявність РДС і потреба ШВЛ. Діти, яких не інтубували відразу після народження (знаходились на СРАР або отримували вільний потік кисню), але які вимагали стандартної ШВЛ в динаміці, склали основну групу дослідження (41 дитина). Новонароджені, які потребували інтубації трахеї у комплексі заходів первинної реанімаційної допомоги і відразу були переведені на апаратну ШВЛ, увійшли до групи порівняння (51 дитина).

Важкість РДС визначали за рентгенологічною стадією. Брало до уваги особливості застосування препаратів екзогенного сурфактанту. У групах порівнювали частоту найважливіших перинатальних чинників ризику, антенатального призначення стероїдів, гестаційний вік, масу тіла, стать, оцінку за шкалою Апгар на 1 і 5 хв., надання первинної реанімаційної допомоги, важкість стану після народження. Важкість загального стану в першу добу госпіталізації стандартизовано оцінювали за шкалою SNAPPE-II [22]. Враховували тривалість ШВЛ, неінвазивної дихальної підтримки (НДП) й оксигенотерапії, порівнювали частоту бронхолегеневої дисплазії (БЛД) і найважливіших захворювань (ускладнень), пов'язаних з РДС і передчасним народженням. Діагноз БЛД встановлювали у СВ 36 тиж згідно з консенсусними рекомендаціями Національного інституту здоров'я у модифікації Walsh та співавт. (2003), розрізняючи клінічне і фізіологічне визначення цього захворювання [23]. Відкриття артеріальної протоки (ВАП) підтверджували за допомогою доплер-ехокардіографії, наявність ВШК та перивентрикулярної лейкомаляції – нейросонографічно та за даними автопсії.

У всіх новонароджених використовували стандартні протоколи ДП з моніторингом газового складу крові та спостереження за станом житте-

вих функцій. Протягом лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених здійснювався безперервний моніторинг насичення гемоглобіну киснем (SpO_2), ЧСС. Кожні 3 години або відповідно до потреби частіше вимірювали артеріальний тиск і температуру тіла, оцінювали діурез.

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

Результати

Сформовані групи не відрізнялись за масою тіла і гестаційним віком при народженні; а також

частотою антенатального призначення стероїдів і народження шляхом кесарського розтину. Діти, які увійшли до групи порівняння, мали нижчу оцінку за шкалою Апгар на 1 хв. і на момент залучення у дослідження їх загальний стан був важчим ($p < 0,01$). Вони також були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії у пізнішому віці ($p < 0,05$). Сурфактантну терапію частіше застосовували у немовлят, які склали основну групу, але в пізнішому віці, ніж у дітей із групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 1). Водночас між групами не було відмінностей за частотою введення другої дози сурфактанту, - її отримали 4 дітей (9,76 %) в основній і 5 дітей (9,8 %) у групі порівняння ($p = 0,99$). 37 (90,2 %) дітей з основної групи були заінтубовані в перші 6 год після народження, а 4 (9,8 %) – до 12 год після народження. Тривалість початкового періоду ШВЛ у групі порівняння була більшою і діти потребували вищої концентрації кисню у газовій суміші (табл. 2).

Таблиця 1

Перинатальна характеристика пацієнтів

Показник	Основна група (n=41)	Група порівняння (n=51)	p
Маса тіла, г ¹	1125,85 (178,84)	1138,03 (228,17)	>0,05
Гестаційний вік, тижні ¹	28,68 (1,54)	28,74 (2,11)	>0,05
Чоловіча стать ²	20 (48,78)	26 (50,98)	>0,05
Діти, замалі для гестаційного віку ²	2 (4,88)	5 (9,8)	>0,05
Антенатальна стероїдопрофілактика ²	22 (53,66)	31 (60,78)	>0,05
Кесарський розтин ²	23 (56,1)	28 (54,9)	>0,05
Оцінка за Апгар на 1 хв. ³	6 [2-7]	4 [1-6]	<0,01
Оцінка за Апгар < 4 балів на 5 хв. ²	1 (2,44)	3 (5,88)	>0,05
Вік на момент госпіталізації у ВІТН, год. ³	3 [1-25]	5 [1-41]	<0,05
Оцінка важкості стану за шкалою SNAPPE-II, бали ³	18 [0-41]	23 [5-75]	<0,01
РДС 3-4 стадії ²	17 (41,46)	17 (33,33)	>0,05
Тривалість початкового періоду ШВЛ, год ³	9 [1-50]	19 [5-64]	<0,01
Сурфактант (принаймні одна доза) ²	39 (95,12)	41 (80,39)	<0,05
Вік введення першої дози сурфактанту, год ³	5,5 [2-17]	4,5 [0,2-16]	<0,05

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

2 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки;

3 – зазначено медіану у дужках – [мінімальне - максимальне значення].

Таблиця 2

Порівняльні параметри вентиляції під час початкової ШВЛ

Параметри вентиляції	Основна група (n=41)	Група порівняння (n=51)	p
$FiO_2 > 40\%$ ²	30 (73,17)	34 (66,67)	>0,05
$FiO_2 > 60\%$	3 (7,32)	11 (21,57)	>0,05
$FiO_2 = 100\%$	0	6 (11,76)	<0,05
$PIP > 17$ см H ₂ O ³	37 (90,24)	38 (74,51)	>0,05
$PIP \geq 20$ см H ₂ O	11 (26,83)	13 (25,49)	>0,05

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

2 – FiO_2 – частка кисню у дихальній газовій суміші;

3 – PIP – піковий тиск на вдиху.

Повторної інтубації трахеї упродовж перших 72 год вторинної НДП потребували 16 дітей (39,02 %) в основній групі проти 11 дітей (21,57 %) у групі порівняння ($p=0,06$). Кількість повторних інтубацій не відрізнялась між групами (1 [1-4] в основній групі проти 1 [1-5] у групі порівняння; $p>0,05$). У групі порівняння тривалішим був загальний період ШВЛ (відповідно 25 [5-271] год проти 11 [1-152] год; $p<0,05$). Тривалість періоду НДП фактично не відрізнялась між групами (117 [19-645] год в основній групі проти 109 [10-576] год у групі порівняння; $p>0,05$).

Частота гострих інфекційних захворювань під час вагітності була вищою у матерів із групи порівняння (відповідно 26 (50,98 %) проти 6 (14,63 %) випадків; $p<0,01$). Крім того, лише у матерів трьох дітей (5,88 %), які увійшли до групи порівняння, було клінічно діагностовано хоріоамніоніт ($p=0,11$) та гарячку в пологах (2 випадки – 3,92 %; $p=0,19$). Проте, статистично вірогідної відмінності за частотою раннього неонатального сепсису та природженої пневмонії між групами не було виявлено (табл. 3).

Прееклампсія ускладнювала перебіг вагітності у матерів 12 дітей (29,27 %) в основній групі й 11 немовлят (21,57 %) у групі порівняння ($p=0,39$). Кровотечі в першому триместрі вагітності були тільки у матерів із групи порівняння – 4 (7,84 %) випадки ($p=0,06$); у тре-

тьому триместрі – у 3 матерів в основній групі (7,32 %) і 4 матерів (7,84 %) у групі порівняння ($p=0,92$). Не було виявлено статистично вірогідних відмінностей за частотою відшарування плаценти між групами (6 (14,63 %) в основній проти 12 (23,53 %) випадків у групі порівняння; $p=0,28$) та розвитком фетального дистресу (відповідно 7 (17,07 %) проти 8 випадків (15,69 %); $p=0,85$).

Загальна частота ВШК, ВШК 3-4 ступеня та перивентрикулярної лейкомаляції у групах також не відрізнялась. Між ними також не було виявлено статистично вірогідних відмінностей за частотою ВАП, пневмотораксів та легеневої кровотечі в ранній неонатальний період, а також за частотою артеріальної гіпотензії і метаболічного ацидозу ($pH < 7,25$) в перші 3 доби життя (табл. 3).

Сумарна частота БЛД за клінічним та фізіологічним визначеннями статистично вірогідно не відрізнялась в обох групах, але частота БЛД за клінічним визначенням була вищою у дітей з основної групи ($p>0,05$). Випадків важкої форми БЛД не було в жодній із груп. Сумарна частота БЛД/смерті статистично не відрізнялась між групами (табл. 3). Провідною причиною смерті в обох групах було важке ураження ЦНС. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (9 [1-49] діб в основній групі проти 11 [2-34] діб у групі порівняння; $p=0,67$) та загальна тривалість госпіталізації були майже однаковими (відповідно 60 [1-119] діб проти 61 [2-114] доби; $p=0,68$).

Таблиця 3

Порівняльні захворюваність і смертність у групах

Захворювання	Основна група (n=41)	Група порівняння (n=51)	P
Внутрішньошлуночкові крововиливи	16 (39,02)	24 (47,06)	>0,05
Внутрішньошлуночкові крововиливи 3-4 ст.	5 (12,2)	3 (5,88)	>0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція	2 (4,88)	3 (5,88)	>0,05
Ранній неонатальний сепсис	10 (24,39)	12 (23,53)	>0,05
Вроджена пневмонія	32 (78,05)	44 (86,27)	>0,05
Відкрита артеріальна протока	11 (26,83)	13 (25,49)	>0,05
Пневмоторакс	2 (4,88)	1 (1,96)	>0,05
Легенева кровотеча в ранній неонатальний період	2 (4,88)	2 (3,92)	>0,05
Частота БЛД (за фізіологічним визначенням) ¹	2 (4,88)	2 (3,92)	>0,05
Частота БЛД (за клінічним визначенням) ¹	14 (34,15)	9 (17,65)	>0,05
Сумарна частота смерті/БЛД ¹	18 (43,9)	14 (27,45)	>0,05
Померли	4 (9,76)	5 (9,8)	>0,05

Примітки: 1 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Обговорення

Отже, ми не виявили істотних відмінностей за важкістю перебігу РДС у глибоконедоношених немовлят залежно від виду ДП, яку надавали після народження. На кінцеві результати лікування цих дітей у нашому дослідженні істотно не впливала і початкова важкість їхнього загального стану. В обох групах переважали легкі стадії РДС, однак, відповідно до критеріїв включення у дослідження всі діти в комплексі лікувальних заходів потребували ШВЛ. У більшості немовлят РДС розвивався на фоні пневмонії. Інфекційні чинники в анамнезі частіше визначались у матерів дітей із групи порівняння, однак, це не впливало на частоту раннього неонатального сепсису і пневмонії. Тривалість початкової ШВЛ та загальна тривалість ШВЛ були меншими у новона-

роджених, які отримували початкову неінвазивну ДП. Переваги раннього застосування СРАР щодо зменшення тривалості ШВЛ підтверджено і в дослідженнях інших авторів [5,12]. Тривалість загального періоду НДП не відрізнялась між групами. В основній групі спостерігалась тенденція до зростання БЛД. За частотою інших ускладнень РДС не було виявлено статистично вірогідних відмінностей між групами. Діти з основної групи частіше отримували сурфактант, але пізніше, ніж немовлята із групи порівняння. У період залучення пацієнтів у дослідження препарати екзогенного сурфактанту не завжди були в наявності, отже, не всі діти з групи порівняння мали можливість своєчасно отримати відповідну терапію, незважаючи на наявність показань. Крім того, лікувальне введення сурфактанту в пізнішому віці в основній групі було об'єктивно пов'язаним з початко-

вим застосуванням НДП. Отже, тенденція до зростання частоти БЛД у таких дітей могла частково визначатись саме цим чинником, оскільки раннє застосування сурфактанту поєднується з нижчою частотою БЛД [14,15,24]. У дослідженні А.В. Те Рас та співавт. недоношені новонароджені, які не були заінтубовані одразу після народження і потребували в подальшому інтубації і ШВЛ, мали нижчу частоту БЛД, ніж діти, які були заінтубовані одразу після народження. Водночас, у цьому дослідженні, як і в нашому, не було виявлено відмінностей за частотою інших ускладнень залежно від виду ДП [25].

Раннє застосування СРАР може супроводжуватись вищою частотою пневмотораксів [5]. Проте, початковий тиск СРАР у відповідному дослідженні становив 8 см H₂O; крім того, як показання для введення сурфактанту використовувалась висока концентрація кисню. Було встановлено також, що у дітей, в яких початкова НДП виявлялась неефективною, порівняно з немовлятами, які були одразу заінтубовані після народження, частіше розвивався некротизуючий ентероколіт [26], однак, ці дані не підтвердили інші автори [25].

Неефективність початкових заходів, спрямованих на стабілізацію респіраторного статусу новонароджених у нашому дослідженні, могла бути пов'язана з тим, що майже половина – 18 дітей (43,9 %) – одразу після народження отримували вільний потік кисню, а не СРАР. П'ятеро з цих дітей в подальшому були переведені на

ДП (СРАР або ШВЛ), а решта – заінтубовані. Враховуючи умови і специфіку лікувального процесу в лікарнях І і ІІ рівня, методика СРАР не завжди своєчасно застосовується для дітей з масою тіла при народженні < 1500 г.

Таким чином, відповідно до отриманих результатів обидва варіанти надання ДП після народження були прийнятними, але у групі дітей, які не були заінтубовані відразу після народження і в подальшому потребували ШВЛ та введення екзогенного сурфактанту, відмічалась тенденція до зростання частоти БЛД. Тому важливим є своєчасне визначення потреби застосування сурфактанту й інтенсифікації ДП. З іншого боку, початкова НДП може бути недостатньо ефективною щодо зменшення ризику БЛД у дітей, які в подальшому таки потребують ШВЛ. Водночас, наші дані свідчать, що застосування НДП після народження може зменшувати тривалість застосування інвазивної ШВЛ і пов'язані з цим ризику і видатки.

Висновки

Важкість РДС у дітей з дуже малою масою при народженні не залежить від потреби інтубації трахеї і ШВЛ в перші хвилини життя. Застосування неінвазивної дихальної підтримки (НДП) після народження у цієї категорії пацієнтів запобігає розвитку важких стадій РДС та скорочує тривалість використання ШВЛ, не впливаючи на загальну тривалість НДП і не зменшуючи частоти БЛД та смертності.

Література

1. Kim So Young. Neonatal respiratory distress: recent progress in understanding pathogenesis and treatment outcomes / So Young Kim // *Korean J. of Pediatrics* – 2010. – Vol.53. – P. 1-6.
2. Does sustained lung inflation at resuscitation reduce lung injury in the preterm infant? / A. E. Harling, M. V. Beresford, G. S. Vince [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – Vol.90. – P.406-410.
3. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update / D. G. Sweet, V.C. Carnielli, G. Greisen [et al.] // *Neonatology* – 2013. – Vol.103. – P. 353-368.
4. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants / M. Laughon, E.N. Allred, C. Bose [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – V.123. – P.1124-1131.
5. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants / C. J. Morley, P. G. Davis, L.W. Doyle [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V.358. – P. 700-708.
6. Bancalari E. H. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology/ E. H. Bancalari, A. H. Jobe // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol.161. – P. 585-588.
7. Jobe A. H. What is RDS in 2012? / A. H. Jobe // *Early Human Development*. – 2012. – Vol.88. – P.42-44.
8. Jobe A.H. Chorioamnionitis, surfactant, and lung disease in very low birth weight infants/ A.H. Jobe, S.G. Kallapur // *J. Pediatr.* – 2010. – V.156. – P.3-4.
9. Jeenakeri R. Management of respiratory distress syndrome / R. Jeenakeri, M. Drayton // *Paediatrics and Child Health*. – 2009. – Vol.19 (4). – P.158-164.
10. Hermansen C. L. Respiratory distress in the newborn / C. L. Hermansen, K. N. Lorah // *American Family Physician*. – 2007. – Vol.76. – P. 987-994.
11. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates / M. S. Dunn, J. Kaempf, A. de Klerk [et al.] // *J. Pediatrics* – 2011. – V.128. – P. 1069-1076.
12. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants / N. N. Finer, W. A. Carlo, M. C. Walsh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – V.362. – P. 1970-1979.
13. Subramaniam P. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants / P. Subramaniam, J. J. Ho, P. G. Davis // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2016 – Issue 6: CD001243.
14. Nasal CPAP versus mechanical ventilation in 28 to 32-week preterm infants with early surfactant administration / L. A. Perez, D. M. Gonzalez, K. M. Alvarez, L. A. Diaz-Martinez // *Biomedica*. – 2014. – V.34. – P. 612-623.
15. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome / T. P. Stevens, E. W. Harrington, M. Blennow, R. F. Soll // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2007– Issue 4: CD003063.
16. Carlo W. A. Respiratory support in preterm infants at birth / W. A. Carlo, R. A. Polin // *Pediatrics* – 2014. – V.133. – P. 171-174.
17. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants / H. Kirpalani, D. Millar, B. Lemyre [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – V.369. – P. 611-620.
18. Meneses J. Nasal intermittent positive pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome / J. Meneses, V. Bhandari, J. G. Alves // *Arch Pediatr. Adolesc. Med.* – 2012. – V.166. – P. 372-376.
19. Kishore S. S. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome / S. S. Kishore, S. Dutta, P. Kumar // *Acta Paediatr.* – 2009. – V.98. – P. 1412-1415.
20. A prospective, randomized, controlled study of NIPPV versus nCPAP in preterm and term infants with respiratory distress syndrome / Y. Shi, S. Tang, J. Zhao, J. Shen // *Pediatr. Pulmonol.* – 2014. – V.49. – P. 673-678.
21. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study / A. Kugelmann, I. Feferkorn, A. Riskin // *J. Pediatr.* – 2007. – V.150. – P. 521-526.

22. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risks cores / D. K. Richardson, J. D. Corcoran, G. J. Escobar, S. K. Lee // *J. Pediatr.* – 2001. – V.138. – P. 92-100.
23. Jobe A. H. Bronchopulmonary dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – V. 163 (7). – P. 1723-1729.
24. Bahadue F.L. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome / F.L. Bahadue, R. Soll // *Cochrane Database Systematic Reviews.* – 2012– V. 14(11): CD001456.
25. Early respiratory management of respiratory distress syndrome in very preterm infants and bronchopulmonary dysplasia: a case – control study / A. B. Te Pas, E. Lopriore, M. J. Engbers [et al.] // *PLoS One* – 2007. – V.7; 2. – P. e 192.
26. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? / H. Aly, A. N. Massaro, K. Patel [et al.] // *Pediatrics* – 2005. – V.115. – P. 1660-1665.

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ДЫХАТЕЛЬНОЙ
ПОДДЕРЖКИ**

А. А. Меньшикова^{1,2}, Д. А. Добрянский¹

Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого¹;
Львовская областная клиническая больница²
(г.Львов, Украина)

Резюме. Респираторный дистресс-синдром (РДС) является основной причиной дыхательных расстройств у недоношенных новорождённых, что может привести к развитию осложнений и смерти. В ретроспективном клиническом исследовании оценивали зависимость между видом дыхательной поддержки в сочетании с сурфактантной терапией и особенностями течения и исходов РДС у недоношенных детей с очень малой массой тела при рождении.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 92 глубоко недоношенных детей с РДС. Критериями включения в исследование были масса тела при рождении ≤ 1500 г, срок гестации ≤ 32 недель, установленный диагноз РДС и необходимость искусственной вентилиации легких (ИВЛ). Младенцы, которые не были интубированы сразу после рождения (находились на СРАР или получали свободный поток кислорода), но нуждались в ИВЛ в динамике, вошли в основную группу (41 ребёнок). Новорождённые, которые в комплексе мероприятий первичной реанимационной помощи нуждались в интубации трахеи с последующей ИВЛ, составили группу сравнения (51 ребёнок). Тяжесть РДС определяли в соответствии с рентгенологической стадией. В образованных группах сравнивали смертность, частоту бронхолегочной дисплазии (БЛД) и других осложнений.

Результаты. Между группами не было отличий по тяжести РДС. РДС 3-4 стадии был установлен в 17 случаях (41,46 %) в основной группе против 17 случаев (33,33 %) в группе сравнения ($p > 0,05$). Продолжительность начальной искусственной вентилиации легких (ИВЛ) и общая продолжительность ИВЛ была большей у детей, нуждавшихся в интубации после рождения (соответственно 19 [5-64] часов против 9 [1-50] часов; $p < 0,01$ и 25 [5-271] часов против 11 [1-152] часов; $p < 0,05$). В основной группе позже вводили сурфактант (соответственно 5,5 [2-17] часов против 4,5 [0,2-16] часов; $p < 0,05$). Частота БЛД по клиническому определению была выше в основной группе, но отличие не было статистически достоверным (соответственно 14 (34,15%) против 9 случаев (17,65%); $p > 0,05$). По частоте других осложнений РДС группы не отличались.

Выводы. Тяжесть РДС у детей с очень малой массой при рождении не зависит от необходимости интубации трахеи и ИВЛ в первые минуты жизни. Применение неинвазивной дыхательной поддержки (НДП) у этой категории пациентов после рождения предотвращает развитие тяжёлых стадий РДС и сокращает продолжительность использования ИВЛ, не влияя на общую длительность НДП и не уменьшая частоты БЛД и смертности.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром, дыхательная поддержка, сурфактант, новорождённые с очень малой массой тела при рождении.

**THE COURSE OF RESPIRATORY
DISTRESS SYNDROME IN PRETERM
INFANTS DEPENDING
ON THE TYPE OF RESPIRATORY
SUPPORT**

A.O. Menshykova^{1,2}, D.O. Dobryanskyi¹

Danylo Halytsky Lviv National
Medical University¹,
Lviv Regional Clinical Hospital²
(Lviv, Ukraine)

Summary. Respiratory distress syndrome (RDS) is the main reason for the development of respiratory distress in premature newborns that can lead to complications and death. In retrospective clinical trial the dependence between the type of respiratory support combined with surfactant treatment and features of RDS course and outcomes in preterm infants with very low birth weight was studied.

Materials and methods. Ninety two very preterm infants with RDS were under observation. The study inclusion criteria were birth weight of less than 1500 g, gestational age of less than 32 weeks, and RDS presence. The infants that were not intubated immediately after birth (they were on CPAP or received free flow oxygen) but required subsequent mechanical ventilation (MV) comprised the main study group (41 newborns). The newborns that needed immediate intubation after birth in the course of primary resuscitation were attributed to the comparison group (51 newborns). The severity of RDS was estimated by its rentgenological stage. Mortality, the incidences of bronchopulmonary dysplasia and other complications were compared in the groups.

Results. No difference in RDS severity was found between the groups. RDS grade 3-4 was diagnosed in 17 cases (41.46 %) in the main group versus 17 cases (33.33 %) in the comparison group ($p > 0.05$). Duration of the initial MV (9 [1-50] h in the main group versus 19 [5-64] h in the comparison one; $p < 0.01$) and the total MV duration (11[1-152] h versus 25 [5-271] h respectively; $p < 0.05$) were longer in the comparison group. In the main group surfactant was administered later (5.5 [2-17] h versus 4.5 [0.2-16] h in the comparison group; $p < 0.05$). According to clinical definition BPD occurred more often in the main group but the difference was not statistically significant (14 cases (34.15 %) versus 9 cases (17.65%) respectively; $p > 0.05$). The groups were not different in terms of the other RDS complications.

Conclusions. Noninvasive respiratory support in preterm infants immediately after birth prevents severe RDS and shortens the duration of mechanical ventilation use, not reducing the incidence of BPD.

Keywords: respiratory distress-syndrome, respiratory support, surfactant, infants with very low birth weight.

УДК: 616.348 – 002.4 – 053.31 – 07 – 08

ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ РОЗВИТКУ
НЕКРОТИЗУЮЧОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ
В УМОВАХ ОБЛАСНОГО
ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ

П.С. Русак^{1,2}, С.П. Лапоног³,
Ю.Р. Вайсберг³, І.А. Сергейко³,
Л.І. Моренець³, В.Г. Рижук³,
Н.П. Русак⁴

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,

² Житомирська обласна клінічна дитяча лікарня,

³ Житомирський обласний перинатальний центр ОКУ «Житомирський обласний перинатальний центр» Житомирської обласної ради,

⁴ Вінницький Національний медичний університет ім.М.І. Пирогова

Резюме. Визначення маркерів некротизуючого ентероколіту (НЕК) у новонароджених на етапі перинатального центру має дуже важливу роль у стратегіях лікування даної когорти немовлят.

Мета. Вивчення особливостей перебігу НЕК у новонароджених дітей, які знаходились на базі перинатального центру III-го рівня надання медичної допомоги.

Матеріал і методи. Було проаналізовано 2436 історій хвороб новонароджених, які були госпіталізовані у ВІТН Житомирського ОПЦ протягом 2006 – 2015 рр. Дослідження ретроспективне, не рандомізоване, з історичним контролем. Загальна кількість немовлят, які мали ознаки НЕК ІА – ІІІ В ступеню, склала 30 новонароджених. Немовлята мали гестаційний вік $29,5 \pm 2,8$ тижнів, масу 1180 [740 - 2700] г.

Результати. Встановлений взаємозв'язок між меншою масою тіла дітей та вищою частотою летальних випадків внаслідок НЕК ($p = 0,007$). Не було знайдено взаємозв'язку між масою тіла та частотою перфорації кишківника при НЕК ($p = 0,55$), тривалістю безводного проміжку та перфорацією кишківника ($p = 0,23$), між шляхом положорозрішення та ступенем НЕК ($p = 0,43$). Не було знайдено асоціацій між рН пуповинної крові при народженні та летальністю немовлят з НЕК ($p = 0,31$) і частотою перфорації кишківника ($p = 0,85$). Не виявлено взаємозв'язку між терміном введення ентерального харчування та появою перфорації кишки при НЕК ($p = 0,18$). Не виявлено збільшення частоти ускладнень у вигляді перфорації кишківника у пацієнтів групи дослідження з НЕК при використанні пупкового катетеру ($p = 0,35$). Виявлено достовірну асоціацію між застосуванням компонентів крові та частотою перфорації кишки ($p = 0,014$).

Результати. Діти з екстремально-низькою вагою при народженні мають ризик щодо виникнення НЕК. Більш ранній початок ентерального харчування асоціюється з меншою частотою виникнення НЕК ІІІ в. Проведення гемотрансфузій може бути фактором ризику НЕК ІІІ в.

Вступ

Некротизуючий ентероколіт (НЕК) захворювання, яке проявляється пошкодженням різних відділів кишківника та більш часто зустрічається у немовлят з низькою вагою при народженні. Етіологічні аспекти виникнення та специфічні лікувальні заходи НЕК залишаються ще недостатньо визначеними. Залишаються високими захворюваність та летальність при НЕК у недоношених дітей [10].

Частота виникнення НЕК у немовлят з масою менше 1500 грамів складає 6-10% [25]. Має місце потужна кореляція між ступенем гестаційної зрілості та частотою випадків НЕК. Деякі публікації вказують на більшу частоту виникнення НЕК у хлопців у порівнянні з дівчатами [21]. Недоношені немовлята у 90 – 95% отримували ентеральне харчування, а клінічна картина НЕК розвинулася протягом 1-2 тижнів після початку ентерального харчування [10]. Серед дітей з НЕК частка доношених дітей складає 5 – 10% [27]. У цієї когорти немовлят виникнення НЕК асоціюється зі специфічними факторами ризику, такими як важкою асфіксією в пологах, затримкою внутрішньоутробного розвитку, поліцитемією, використанням у

лікуванні операції замінного переливання крові, використанням пупкового катетеру, гастрошизісом, вродженою вадою серця та судин, меєломенингоцеле. У всіх цих станах провідним патофізіологічним аспектом є ішемія кишкової стінки [10].

Клінічна маніфестація НЕК супроводжується появою наступних ознак: наявністю неперетравленого вмісту у шлунку, здуттям живота, апное та брадикардії, наявністю нейтропенії, тромбоцитопенії, метаболічного ацидозу, тахікардії, дихальної недостатності, шоку [26]. Відсутність толерантності до харчування є однією з передуючих ознак НЕК, яка притаманна більш недоношеним дітям, але даний маркер не є дуже специфічним [10].

При діагностиці НЕК наявність повітря у стінках кишківника, так званий pneumatosis intestinalis чи наявність вільного газу у системи v.porte, не завжди можна вчасно визначити, та наявність цих ознак завжди корелюється з важкими проявами НЕК. На даний час продовжує існувати класифікаційна схема стадій НЕК за М. Bell та М. Walsh [10]. Деякі вчені, J. Neo [15], взагалі рекомендують не використовувати систему оцінки НЕК за шкалою М. Bell та М. Walsh посилаючись на її низьку специфічність.

У лікуванні НЕК немає специфічних підходів, які б покращили виживання немовлят. Проведення комплексного лікування надає змогу стабілізувати новонародженого з ознаками НЕК, а саме: рідинна терапія, з корекцією електролітних порушень; відсутність харчування (NPO-статус) з гастро-інтестинальною декомпресією; призначення антибактеріальної терапії; корекція ацидозу, анемії, тромбоцитопенії та підтримка артеріального тиску. При підозрі на перфорацію кишківника необхідно розглянути питання щодо призначення препаратів з агресивною анаеробною активністю (кліндаміцин) [10]. Хірургічне лікування НЕК потребують від 30 до 50% немовлят з даною патологією, але питання часу проведення втручання, підготовки до операції, встановлення перитонеального дренажу та часу оперативного лікування, здійснюють низку серйозних дискусійних питань [1, 13, 20, 23].

Прогностично дуже важливі аспекти: 30% немовлят з рентгенологічними ознаками *pneumotosis intestinalis* мають середнього ступеню тяжкості перебіг НЕК, ще 30% немовлят помирають. Виживання дітей з НЕК має дуже високий ризик формування кишкових стриктур (25%). Деякі прооперовані пацієнти (11%) формують синдром короткої кишки [10].

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконувалось на базі Житомирського обласного перинатального центру з 2006 р. по 2015р. Загальна кількість дітей, які були залучені у дослідження становила 2436, з них 30 немовлят з НЕК.

Стабілізація новонароджених у пологовій залі проводилася згідно з вимогами Наказу МОЗ України № 225 від 28.03.2014 року. За відсутності дихання проводили вентиляційну підтримку з використанням Neoruff з T-конектором (Fisher&Payker, Healthcare, New Zealand). Проводили моніторинг SpO_2 у пологовій залі (Novametrics, Respironics, CA, USA). Проводили визначення газового складу крові відразу після народження з пуповинної вени («Medica Easy Start», USA). За остаточної стабілізації стану немовля вирішували питання щодо транспортування у транспортному інкубаторі (Атом, Токуо, Япон), за необхідності використовували вентиляційну підтримку (апарат Crossvent, Bio-Med). Протягом 20 – 30 хвилин після народження вирішували питання щодо проведення сурфактант-замісної терапії згідно вимог Наказу МОЗ України №484 від 21.08.2008 р. Ведення дітей з хірургічною патологією здійснювали згідно вимог Наказу МОЗ України № 88 від 23.03.2008 року та Наказу МОЗ України №1024 від 28.11.2013 року. Усі немовлята, які мали НЕК були консультовані хірургами Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні.

Оцінювали такі показники: кількість немовлят, які мали ознаки некротизуючого ентероколіту (НЕК), за класифікацією M.Bell, та M. Walsh [1], розподіл за статтю, оцінка за шкалою Апгар (на 1 і 5 хвилинах), шлях пологорозрішення, тривалість безводного проміжку, газовий склад крові після народження, гестаційний термін, летальність, тер-

мін безводного проміжку, термін введення годування, частота використання пупкового катетеру, частота застосування компонентів крові, частота використання симпатомиметичних препаратів, частота проведення дренування черевної порожнини.

Статистична обробка результатів передбачала обчислення середнього значення і стандартного відхилення (SD) у випадку нормального розподілу і визначення медіани, максимального та мінімального значень (M [min-max]) у випадку ненормального розподілу. Вірогідність відмінностей безперервних змінних оцінювали, використовуючи для незалежних вибірок з нормальним розподілом даних критерій Ст'юдента (t) або ANOVA; за наявності ненормального розподілу використовували тести Mann-Whitney або Kruskal-Wallis (H-тест). Дані щодо виживання, частоти формування перфорації кишківника оцінювали з використанням тесту Фішера. Суттєвою вважали відмінність, якщо p було $< 0,05$. Математично-статистичну обробку цифрового матеріалу здійснювали за допомогою програми MedCalc Software, Belgium, 2010, версія 11.4.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом у дослідження було залучено 2436 немовлят за період з 2006 по 2015 роки. Загальна кількість немовлят, які підлягали дослідженню та мали ознаки НЕК, становила 30 осіб. Загальна кількість дітей ваговою категорією від 500 до 1500 грамів з ознаками НЕК становила 23 дитини (табл. 1). Не було відмічено різниці у частоті випадків НЕК у ваговій категорії від 500 до 999 грамів проти вагової категорії 1000 – 1499 грамів: 10 (5,4%) та 13 (3,4%) відповідно ($p=0,36$). Серед дітей групи дослідження було 18 (60,0 %) хлопчиків і 12 (40,0%) дівчаток ($p = 0,19$). Гестаційний вік немовлят не перевищував 37 тижнів, середній гестаційний вік - $29,5 \pm 2,8$ тижня. Безводний проміжок становив $6,5 [0,5 - 144]$ години. Не знайдено асоціацій між тривалістю безводного проміжку та перфорацією кишківника при НЕК ($p = 0,23$, ANOVA, однобічний дисперсійно-варіаційний аналіз). Не встановлено суттєвої різниці у частоті пологорозрішення шляхом операції кесарського розтину 17 (56,7%) та через природні пологові шляхи 13 (43,3%), $p = 0,44$. Встановлено відсутність взаємозв'язку між шляхом пологорозрішення та летальністю (тест Фішера, $p = 1,0$).

Жодного зв'язку не встановлено між шляхом пологорозрішення та ступенем НЕК (тест Фішера, $p = 0,43$). Маса тіла всіх новонароджених становила $1180 [740,0 - 2700]$ (табл. 2). Діти з меншою вагою тіла мали більший відсоток летальності, $p = 0,007$ (рис. 1), не було знайдено взаємозв'язку між вагою тіла та частотою перфорації кишківника ($p = 0,55$, тест ANOVA). Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині становила $5 [3 - 7]$, на 5 хв.: $6 [5 - 8]$ балів. Вентиляційна підтримка була надана 30% новонародженим у пологовій залі. У відділенні 50% немовлят зазнали інвазивної респіраторної підтримки. Кількість дітей, які отримували симпатомиметичну терапію, становить 17%. Загальна кількість дітей з ознаками НЕК III В становила 23,3%.

Таблиця 1

Кількість немовлят та частота НЕК за період 2006 – 2015 р.р.*

Рік	500 – 999 г.	Частота НЕК	1000 – 1499 г.	Частота НЕК
2006	10	1 (10,0%)	17	0
2007	9	0	24	0
2008	16	1 (6,3)	36	1 (2,8)
2009	19	2 (10,5)	45	2 (4,4)
2010	15	0	44	2 (4,5)
2011	11	1 (9,1)	36	2 (5,6)
2012	23	1 (4,3)	40	3 (7,5)
2013	22	0	45	1 (2,2)
2014	36	1 (2,8)	49	1 (2,0)
2015	24	3 (12,5)	49	1 (2,0)

Примітки: - * зазначено кількість випадків, у дужках - відсотки

Таблиця 2

Характеристика групи дослідження

Характеристика	Значення
Гестаційний термін, тижні ¹	29,5 ± 5,8
Маса тіла, грами ²	1180 [740,0 – 2700]
Кількість немовлят від 500 до 999 грамів ³	10 (33,3)
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині ²	5 [3 – 7]
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині ²	6 [5 – 8]
Вентиляційна підтримка у пологовій залі ³	9 (30,0)
Хлопчики ³	18 (60,0)
Пологи шляхом кесарського розтину ³	17 (56,7)
Інвазивна респіраторна підтримка у відділенні ³	15 (50,0)
Кількість дітей, які отримували симпатомиметичну терапію ³	5 (16,7)
Кількість дітей, які померли від НЕК III В ³	5 (16,7)
Кількість дітей з НЕК III В ³	7 (23,3)
Кількість дітей з НЕК I – II А ³	16 (53,3)
Кількість дітей з НЕК II В ³	7 (23,3)
Загальна кількість померлих дітей ³	11 (36,7)

Примітки: - 1 – тут і далі зазначено середнє ± SD;

2 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – мінімальне і максимальне значення;

3 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Загальна кількість дітей, що померли у групі дослідження, складає 36,7%. Не знайдено суттєвої різниці у летальності та перфорації кишки при НЕК, між хлопчиками та дівчатами (рис.2 та рис. 3). Не було знайдено асоціацій між рН при народженні та летальності немовлят з НЕК ($p = 0,31$, тест ANOVA) та частотою перфорації кишківника ($p = 0,85$, тест ANOVA).

У нашому дослідженні ми не побачили взаємозв'язку між терміном введення харчування та появою перфорації кишки при НЕК ($p = 0,18$, тест ANOVA). Не виявлено збільшення частоти ускладнень у вигляді перфорації кишківника, у пацієнтів групи дослідження з НЕК, при використанні пупкового катетеру ($p = 0,35$, тест Фішера, рис. 4).

Виявлено достовірну асоціацію між застосуванням компонентів крові та частотою перфорації кишки ($p = 0,014$, тест Фішера, рис. 5).

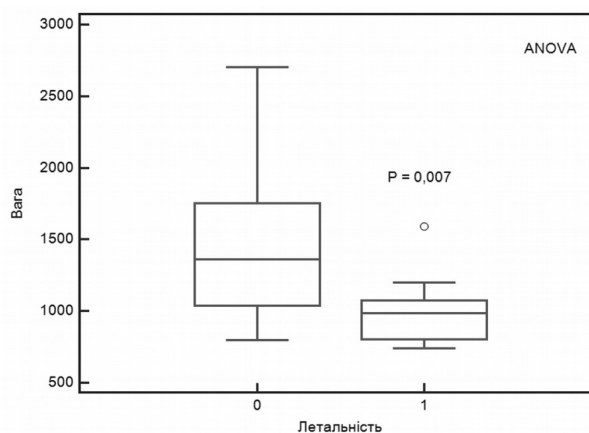


Рис. 1. Залежність між масою немовлят при народженні та летальністю.

На малюнку зображені прямокутники відображають значення з нижнім та верхнім квантилем (25 – 75 перцентилів), розділяючи лінії прямокутників – медіана. Горизонтальні лінії над прямокутниками – мінімальне та максимальне значення

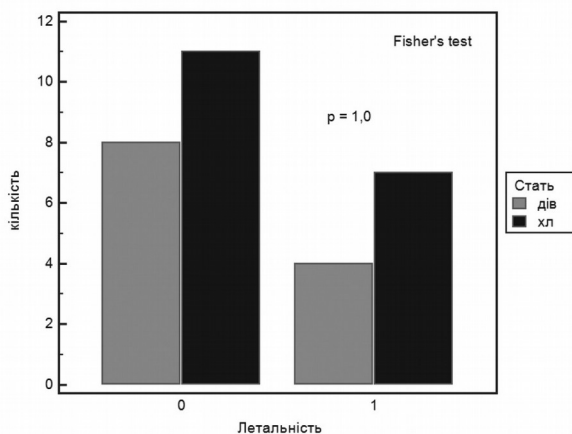


Рис. 2. Летальність новонароджених в залежності від статі (тест Фішера)

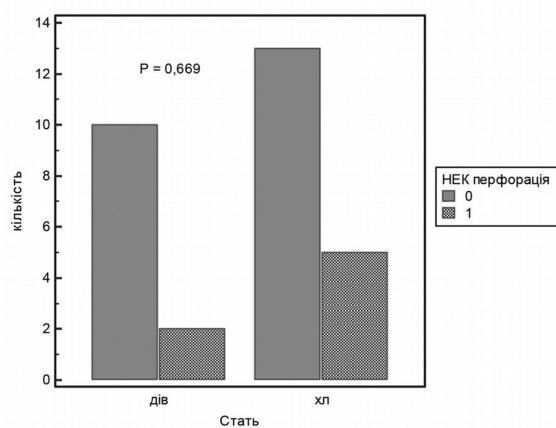


Рис. 3. НЕК, перфорація в залежності від статі (тест Фішера)

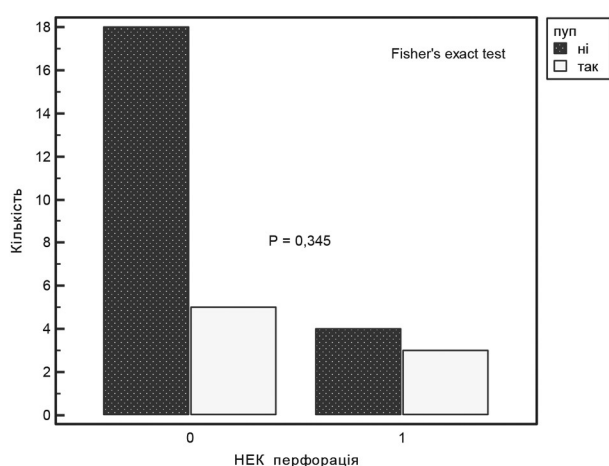


Рис. 4. НЕК, перфорація в залежності від використання пупкового катетеру (тест Фішера)

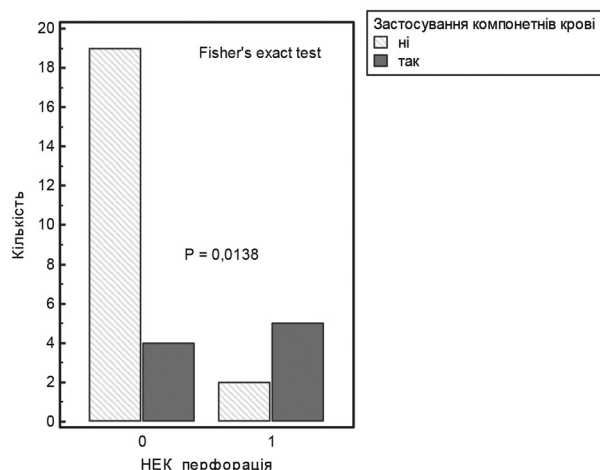


Рис. 5. НЕК, перфорація в залежності від застосування компонентів крові (тест Фішера)

Обговорення результатів дослідження

Частота випадків НЕК у дослідженнях [8, 9, 18, 19] діагностується у 11,5% у немовлят з масою тіла при народженні 500 – 750 грамів та у 6% немовлят з масою тіла 1000 – 1250 грамів, 4% з масою тіла 1250 – 1500 грамів. У нашому дослідженні була встановлена відсутність різниці у частоті виникнення НЕК у вагових категоріях немовлят 500 – 999 грамів (5,4%) та 1000 – 1499 грамів (3,4%). У нашому дослідженні не було знайдено асоціацій між тривалістю безводного проміжку та перфорацією кишківника. Ми не знайшли впливу способу пологорозрішення на летальність та частоту перфорації кишківника.

Ми не побачили взаємозв'язку між терміном введення харчування та появою перфорації кишківника. Деякі дослідження демонстрували, що відтермінування початку ентерального харчування у недоношених дітей може допомогти у запобіганні НЕК, але більшість досліджень не підтримують затримки призначення харчування з метою запобігання НЕК [2, 3, 5, 6, 7, 12, 14, 17, 22, 24]. Мінімальне трофічне живлення не збільшує ризик НЕК [7, 12, 14, 17].

Згідно літературних даних, наявність пупочного катетеру може бути фактором ризику розвитку НЕК [8, 9, 12, 16, 19]. У нашому ж дослідженні не було виявлено збільшення частоти перфорації

кишківника у дітей з НЕК при застосуванні пупочного катетеру.

У проведеному дослідженні було виявлено достовірну асоціацію між застосуванням компонентів крові та частотою перфорації кишківника. Переливання консервованої крові, пов'язано з поняттям трансфузійно-залежного НЕК [10, 11, 12], але питання достатньо дискусійне, так у дослідженні Mathew В. 2014 року [10, 11, 12] було показано відсутність асоціації між переливанням крові та формування НЕК.

Вважаємо, що основними обмеженнями нашого дослідження є невелика група обстеження. Серед позитивних моментів можна виділити запровадження пошуку асоціацій між факторами ризику НЕК та прогнозом. Перспектива вбачається у проведенні подальших різномасштабних проспективних досліджень.

Висновки

1. НЕК – хвороба новонароджених з екстремально-низькою вагою при народженні, які вижили.
2. Більш ранній початок ентерального харчування асоціюється з меншою частотою виникнення НЕК III в.
3. Проведення гемотрансфузій може бути фактором ризику НЕК III в.

Література

1. Blakely M.L., Lally K.P., McDonald S. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network / M.L. Blakely, K.P. Lally, S. McDonald // *Ann Surg.* – 2005. – 241: 984
2. Bombell S., McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. / S. Bombell, W. McGuire // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2009. – CD000504
3. Butte M., Linder U., Sauer H. Conservative enteral feeding policy and Necrotizing Enterocolitis among very low birth infants: A single Center Experience / M. Butte, U. Linder, H. Sauer // *J. Pediatrics Neonatal Care* – 2014. – 1(1): 00002
4. Coombs R.C., Morgan M.E. Abnormal gut blood flow velocities in neonates at risk of necrotizing enterocolitis / R.C. Coombs, M.E. Morgan // *J. Pediatr Gastroenterology Nutr.* – 1992; 15 (1): 13 – 19
5. Cossey V., Vanhole C. Pasterization of mother's own milk for preterm infants does not reduce the incidence of late-onset sepsis / V. Cossey, C. Vanhole // *Neonatology.* – 2013. – 103(3): 170 – 6
6. Downard C.D., Renaud E., Peter S. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review / C.D. Downard., E. Renaud, S. Peter // *Journal of Pediatric Surgery.* – 2012. – 47(11): 2111 – 2122
7. Fallon E.M., Nehra D., Potemkin A.K. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing enterocolitis. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of NeJPEN / E.M. Fallon, D. Nehra, A.K. Potemkin // *J. Parenter Enteral Nutr.* – 2012
8. Gordon P., Christensen R. Mapping the World of Necrotizing Enterocolitis / Gordon P., Christensen R. // *Rewiew and Opinion E.J. Neonatal Res.* – 2012; 2(4): 145 – 172
9. Maheshawari A., Corbin L. Neonatal necrotizing enterocolitis / A. Maheshawari, L. Corbin // *Research and reports in Neonatology.* – 2011; 1: 39 – 53
10. Martin R., Fanaroff Avroy A., Walsh M.C. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Clinical Observations, Pathophysiology and Prevention / R. Martin, Avroy A. Fanaroff, C. M. Walsh // *Neonatal-Perinatal Medicine. Disease of Fetus and Infant.* – 2011. – V2. – P.1431 – 1442
11. Mathew B. Red blood cells transfusion is not associated with Necrotizing enterocolitis. A Review of Consecutive Transfusion in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit / B. Mathew // *An International Symposium Honoring Prof. Tore Cursted. "VII Recent Advances in Neonatal Medicine"* 5 – 7 October. 2014. – Wurzburg, Germany
12. Mavropolo T.K., Makedons'kyi I.O. Nekrotychnyy enterokolit novonarodzhennykh [Necrotizing enterocolitis in newborn] / T.K. Mavropolo, I.O. Makedonskyi // *Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatal'na medytsyna.* – 2015. – T.IV., № 3(13). – S.110 – 120 in Ukrainian
13. Moss R.L., Dimmitt R.A., Barnhart D.C. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation / R.L. Moss, R.A. Dimmitt, D.C. Barnhart // *N.Engl.J.Med.* – 2006. – 345: 2225
14. Necrotizing Enterocolitis (NEC) Guideline, Cincinnati Children Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for Necrotizing Enterocolitis among very low birth infants. Pediatric Evidence based Care Guidelines, Cincinnati Children Hospital Medical Center 28. – 2010. – pages 1 – 10, October, 2010
15. Neo J. Necrotizing enterocolitis in infants / J. Neo // *An International Symposium Honoring Prof. Tore Cursted. "VII Recent Advances in Neonatal Medicine"* 5 – 7 October. 2014. – Wurzburg, Germany
16. Patel B.K. Necrotizing Enterocolitis in very low birth infants: A Systematic Review / B.K. Patel // *ISRN. Gastroenterology.* – 2012: 562594
17. Ramani M., Ambalavanan N. Feeding Practices and NEC / M. Ramani, N. Ambalavanan // *Clin. Perinatol.* – 2013. – 40(1): 1 – 10
18. Rao S.C., Basani L., Simmer K. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated Necrotizing enterocolitis or spontaneous perforation in preterm low birth weight infants / S.C. Rao, L. Basani, K. Simmer // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2011. – CD006182
19. Raval M.V., Hall N.J. Evidence based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis – a review of randomized controlled trials. / M.V. Raval, N.J. Hall // *Seminar in Pediatric Surgery.* – 2013. – 2: 117 – 121
20. Rees C.M., Eaton S., Kiely E.M. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial / C.M. Rees, S. Eaton, E.M. Kiely // *Ann Surg.* – 2008. – 248: 44
21. Ryder R.W., Shelton J.D. Necrotizing enterocolitis: prospective multicenter investigation / R.W. Ryder, J.D. Shelton // *Am J. Epidemiol.* – 1980. – 112 – 113
22. Shanler R.J., Lau C., Hurst N.M. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants / R.J. Shanler, C. Lau, N.M. Hurst // *Pediatrics.* – 2005. – 116(2): 400 – 6
23. Stay A., Stay E., Tseng Chi-Hong. Outcomes and Costs of Surgical Treatments of Necrotizing Enterocolitis / A. Stay, E. Stay, Chi-Hong Tseng // *Pediatrics.* – 2015. DOI: 10.1542/peds.2014 – 1058
24. Sullivan S. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine-based products / S. Sullivan // *J. Pediatrics.* – 2010. – 156 (4): 562 – 7
25. Uauy R.D., Fanaroff A.A., Korones S.B. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network // *J. Pediatr.* – 1991. – 119: 63
26. Walsh M.C., Kliegman R.M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. / M.C. Walsh, R.M. Kliegman // *Pediatr Clin North* 1986. – 33: 179
27. Wiswell T.E., Robertson C.F., Jones T.A. Necrotizing enterocolitis in full term infants. A case-control study / T.E. Wiswell, C.F. Robertson, T.A. Jones // *J. Dis. Child.* – 1988. – 142: 532

**НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ
У НОВОРОЖДЕННЫХ. «МАРКЕРЫ»
РАЗВИТИЯ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА
У НОВОРОЖДЕННЫХ,
В УСЛОВИЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА**

П.С. Русак^{1,2}, *С.П. Лапоног*³, *Ю.Р. Вайсберг*³,
*І.А. Сергейко*³, *Л.І. Моренец*³,
*В.Г. Рыжук*³, *Н.П. Русак*⁴

¹Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л.Щупника
²Житомирская областная клиническая детская больница
³Житомирский областной перинатальный центр
⁴Винницкий Национальный медицинский
университет имени Н.И.Пирогова

Резюме.

Цель: изучение особенностей течения некротического энтероколита (НЭК) в условиях III-го уровня оказания помощи. Определение «маркеров» развития НЭК у новорожденных группы риска.

Материалы и методы: в исследование было включено 2436 новорожденных с 2006 – 2015 г.г. (28.11.2015), родившихся в Житомирском областном перинатальном центре. Количество детей с НЭК IA – III B стадии, составило 30 новорожденных. Гестационный срок детей группы исследования составлял $29,5 \pm 2,8$ недель, масса тела $1180 [740 - 2700]$ г., все новорожденные группы исследования имели признаки НЭК. Мы изучили в группе исследования частоту летальности, наличие в анамнезе длительности безводного промежутка, pH крови после рождения, частоту постановки пупочного катетера, частоту перфорации кишечника, частоту использования компонентов крови, частоту перфорации кишечника у мальчиков и девочек.

Результаты: новорожденные с меньшей массой тела имеют больше шансов не выжить ($p = 0,007$), мы не нашли ассоциации между массой тела и частотой перфорации кишечника у новорожденных с НЭК ($p = 0,55$).

Не было найдено ассоциаций между длительностью безводного промежутка и частотой перфорации кишечника у новорожденных группы исследования ($p = 0,23$). Мы не нашли каких-либо ассоциаций между видом родоразрешения (кесарево сечения vs вагинальные роды) и частотой возникновения НЭК ($p = 0,43$). Не было найдено ассоциаций между значениями pH при рождении и летальностью детей с НЭК ($p = 0,31$) и частотой развития перфорации кишечника ($p = 0,85$). Постановка пупочного катетера не сопровождалась увеличением частоты развития НЭК и не было отмечено увеличение частоты развития перфорации кишечника у детей с НЭК ($p = 0,35$).

Было отмечена тенденция уменьшения частоты перфорации кишечника при использовании стратегии раннего энтерального питания, однако данный показатель не имел статистической значимости ($p = 0,18$). Было найдено ассоциация между частотой перфорации кишечника и использование компонентов крови ($p = 0,014$).

Необходимы дальнейшие исследования клинической значимости «маркеров» развития НЭК у новорожденных группы риска.

Ключевые слова: новорожденные с некротическим энтероколитом, частота перфорации кишечника.

**NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORN.
DEFINITION OF «MARKERS»
FOR THE DEVELOPMENT NECROTIZING
ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS
OF REGIONAL PERINATAL CENTER**

P.Rysak^{1,2}, *S.Laponog*³, *Y.Vaysberg*³,
*I.Sergeyko*³, *L.Morenec*³,
*V.Rizhyk*³, *N.Rysak*⁴

¹Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
²Zhitomir regional clinical hospital
³Zhitomir regional perinatal center
⁴Vynnytsa Pirogov Medical
University

Summary.

The aim: to study the peculiarity of the disease NEC, course and treatment based on level III Perinatal Center. Definition of "markers" for the development NEC in newborns.

Material and methods: 2436 infants born in 2006 – 2015 (28.11.2015) in Zhytomyr Oblast Perinatal Centre were involved into the study. In investigation were involved 30 newborn with signs of NEC IA – III B. The infants were $29,5 \pm 2,8$ weeks old, weighed $1180 [740 - 2700]$ g., and had the clinical signs of NEC. We studied newborn with NEC: observed rate of mortality, time of rupture of membranes, pH after birth, frequency of umbilical catheter use, intestine perforation, frequency use of blood component, frequency intestine perforation in boy and girls. Research retrospective, nonrandomized, with historical controls.

Results: children with lower body weight had a higher percentage of mortality ($p = 0,007$), we did not find the relationship between body weight and frequency of intestine perforation ($p = 0,55$).

Not found associations between time of rupture of membranes and frequency of intestine perforation in newborn with NEC ($p = 0,23$). We did not find any associations between way of birth and grade of NEC ($p = 0,43$). Not found associations between pH after birth and newborn mortality with NEC ($p = 0,31$) and frequency of intestine perforation ($p = 0,85$). Not found associations between umbilical catheter use in newborn with NEC and intestine perforation ($p = 0,35$).

There was no relationship between strategy nutritions and dates for signs of bowel perforation in newborn with NEC ($p = 0,18$). Found reliable association between the use of blood components and frequency of intestine perforation ($p = 0,014$).

Requires further investigation to study the clinical peculiarity of NEC in extremely low body weight newborn.

Keywords: newborn with NEC, frequency of intestine perforation.

УДК: 616–07:616.152.21:616.8:616–053.32:616-084

ВМІСТ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ В У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЯК МАРКЕР УРАЖЕННЯ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

О.В.Мазулов

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

Резюме.

Вступ. Білкові компоненти сурфактанту є необхідними та функціонально ефективними його частинами. Найбільший науковий інтерес серед сурфактантних протеїнів викликає вивчення сурфактантного протеїну В. Основними його функціями є сприяння підвищенню поверхневого натягу в альвеолах, протизапальні та антиоксидантні властивості. Але остаточні уявлення щодо його фізіологічної ролі та вмісту при різних патологічних станах ще не сформовані.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 58 новонароджених дітей, з них 42 недоношених дитини, які мали патологію дихальної системи в неонатальному періоді, з середнім гестаційним віком $32,18 \pm 1,4$ тижні, середньою вагою при народженні $1919,1 \pm 123,4$ г та 16 доношених новонароджених.

Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові визначали на 3-5 день життя імуноферментним методом за набором «Human HSP-27/HSPB1 (HeartShockProtein 27) ELISAKit» (Elabscience) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Результати та обговорення. Дослідження рівня SP-B в сироватці крові дітей основної групи показало його достовірно вищий вміст, який склав в середньому $58,5 \pm 5,4$ нг/мл, тоді як у дітей контрольної групи середнє значення було $22,06 \pm 2,3$ нг/мл ($p < 0,05$). Дослідження вмісту SP-B в сироватці крові у дітей основної групи в залежності від основного захворювання дихальної системи показало, що найменший рівень SP-B в сироватці крові спостерігався у дітей з неонатальною пневмонією ($58,3 \pm 5,6$ нг/мл, $p < 0,05$), тоді як у дітей основної групи, які перенесли РДС, цей показник був вищим ($65,1 \pm 6,1$ нг/мл, $p < 0,05$) та у тих дітей, яким у подальшому був встановлений діагноз бронхолегеневої дисплазії. Аналіз залежності рівня SP-B від виду проведеної оксигенотерапії показав, що пацієнти, яким проводилася оксигенотерапія за допомогою методу CPAP, мали достовірно нижчий середній рівень SP-B в сироватці крові, який склав $51,7 \pm 4,8$ нг/мл, в той же час, у тих пацієнтів, яким проводилась ШВЛ, середній рівень SP-B в сироватці крові був $66,7 \pm 5,9$ нг/мл ($p < 0,05$).

Висновки. Вміст SP-B в сироватці крові недоношених дітей з респіраторними розладами в 2,5 рази вищий, ніж у здорових доношених дітей, найвищий вміст SP-B спостерігався у недоношених, хворих на респіраторний дистрес-синдром та бронхолегеневу дисплазію, який перевищував показник дітей, хворих на пневмонію.

Ключові слова: новонароджені; сурфактантний протеїн В.

Вступ

Близько 60 років тому VonN. Eergaard показав, що значна частина опору легеневої тканини обумовлена поверхневим натягом. Ці дані залишалися непідтвердженими, допоки Р. Attleita С. Lementsne винайшли фактор, який знижує поверхневий натяг в легенях. Вони припустили, що цей поверхнево активний матеріал, названий сурфактантом, попереджає розвиток набряку легень та ателектазів. У 1959 році А. Very та М. Ead довели, що дихальна недостатність у передчасно народжених дітей виникає внаслідок дефіциту сурфактанту. Окрім того, доведено ураження сурфактанту не тільки у передчасно народжених дітей [6], але й при цілій низці різноманітних патологічних станів, в тому числі й при генетичних захворюваннях [4, 5], що може призводити до низки віддалених наслідків [7, 8]. Специфічне лікування дефіциту сурфактанту вперше було описано F. Ujwagaetal [1,2], який показав, що діти, які страждали на респіраторний дистрес-синдром (РДС), можуть бути виліковані за допомогою введення препаратів сурфактанту, добутих з дихальних шляхів тварин. З тих пір замісна терапія широко використовується для лікування РДС. Фосфоліпіди та гідрофобні білки є обов'язковими компонентами всіх препаратів сурфактанту, які виготовлені від ссавців. Білкові компоненти, незважаючи на малий вміст, не є випадковими складовими, які забруднюють фос-

фоліпідну основу сурфактанту, а є вельми необхідними та функціонально ефективними його частинами. І тільки протягом останніх років ми здобули більш менш точну інформацію відносно білкового складу та функціональних особливостей сурфактантних протеїнів. На теперішній момент відомо, що до білкового компоненту сурфактанту входять чотири специфічних білки, які носять назву сурфактантних протеїнів (SP). Два з них, SP-A та SP-D, є водорозчинними великими сполуками, у той час як два інших, SP-B та SP-C, є гідрофобними білками з малою масою.

Найбільший науковий інтерес серед сурфактантних протеїнів викликає вивчення SP-B. Основною функцією SP-B є сприяння підвищенню поверхневого натягу в альвеолах. Досліджуються його протизапальні [8] та антиоксидантні властивості [5]. Разом із тим, остаточні уявлення щодо його фізіологічної ролі та вмісту при різних патологічних станах, ще не сформовані.

Мета дослідження: встановити вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові недоношених дітей з різними патологічними станами.

Для досягнення мети були встановлені наступні завдання дослідження:

1. Визначити вміст SP-B в сироватці крові у здорових доношених новонароджених та недоношених новонароджених.

2. Дослідити вміст SP-B при патології дихальної системи у недоношених новонароджених дітей.
3. Дослідити вплив оксигенотерапії на концентрацію SP-B в сироватці крові у недоношених.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 42 недоношених дітей – пацієнтів відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Діти були переведені з пологових відділень та пологових будинків у віці $3 \pm 0,4$ днів в середньому. Стан всіх дітей на час переводу був важким та дуже важким. Важкість стану обумовлювали дихальні розлади. Середній гестаційний вік дітей в основній групі склав $32,18 \pm 1,4$ тижні, середня вага при народженні склала $1919,1 \pm 123,4$ г. Співвідношення дітей за статтю було однаковим (21 дівчинка та 21 хлопчик). До дослідження не залучали пацієнтів, які отримували препарати сурфактанту.

Нами аналізувалися особливості перебігу анте- та неонатального періоду, захворюваність новонароджених. Клінічні діагнози виставляли згідно міжнародної класифікації хвороб X перегляду. Обстеження та лікування проводили згідно Наказу МОЗ України № 484 «Про затвердження клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами».

Контрольна група включала в себе 16 здорових доношених дітей.

Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові визначали на 3-5 день життя імуноферментним методом за набором «HumanHSP-27/HSPB1 (HeartShockProtein 27) ELISAKit» (Elabscience) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Статистична обробка проведена за допомогою пакету даних Statistica 6.0.

Результати та обговорення

Нормальний перебіг вагітності спостерігався лише у матерів 4 дітей (9,5%), 5 (11,9%) матерів були необстеженими (не стояли на обліку з приводу вагітності), решта матерів (78,6%) мали ускладнений перебіг вагітності. Вивчаючи особливості екстрагенітальної патології було встановлено, що лише 3 матері (7,1%) не мали екстрагенітальної патології, решта мали ті чи інші соматичні захворювання (92,9%), серед яких 6 (14,3%) хворіли на ГРВІ, 5 (11,9%) мали анемію під час вагітності, у 3 матерів (7,1%) було діагностовано пієлонефрит, у 22 (66,7%) матерів виявлено комбінацію соматичних та інфекційних захворювань.

При аналізі перебігу попередніх вагітностей та пологів було встановлено, що 3 (7,1%) матері мали викидні в анамнезі, 13 матерів в анамнезі мали аборти та викидні (30,9%). 20 матерів (47,6%) народжували вперше, 22 (52,4%) матері народжували повторно, причому 8 матерів (19,1%) мали в минулому двоє та більше пологів. При вивченні методу ведення пологів було визначено, що 13 (30,9%) жінкам був проведений кесарський розтин, решта 29 жінок (69,1%) народили природним шляхом.

Більшість дітей основної групи при народженні перенесли РДС (75%), 65% дітей страждало на вроджену та неонатальну пневмонію, 10% дітей перенесли аспірацію меконію, а у 15% дітей пізніше був встановлений діагноз бронхолегеневої дисплазії (БЛД).

Дослідження рівня SP-B в сироватці крові дітей основної групи показало його достовірно вищий вміст, який склав в середньому $58,5 \pm 5,4$ нг/мл, тоді як у дітей контрольної групи середнє значення було $22,06 \pm 2,3$ нг/мл ($p < 0,05$), (рис.1).

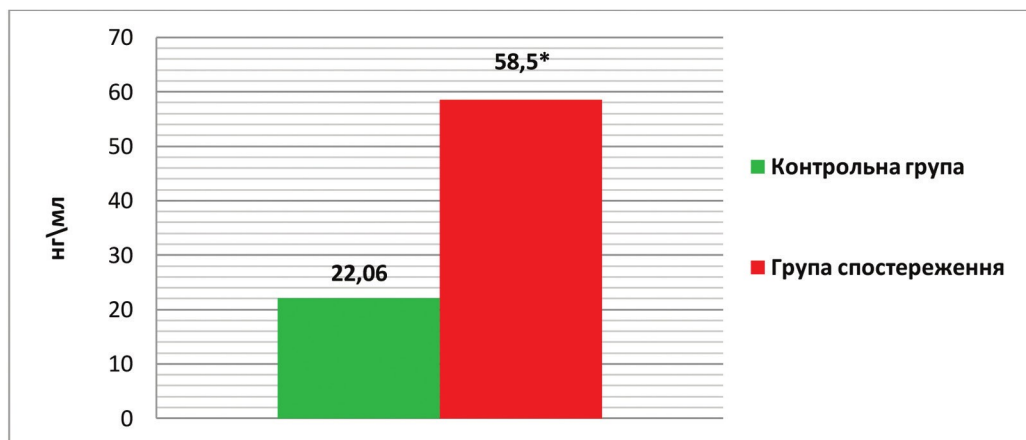


Рис. 1. Середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові, нг/мл. * $p < 0,05$

Дослідження вмісту SP-B в сироватці крові у дітей основної групи в залежності від основного захворювання дихальної системи показало, що найменший рівень SP-B в сироватці крові спостерігався у дітей з неонатальною пневмонією ($58,3 \pm 5,6$ нг/мл, $p < 0,05$), тоді як у дітей основної групи, які перенесли РДС, цей показник був вищим ($65,1 \pm 6,1$ нг/мл, $p < 0,05$) та у тих дітей, яким у подальшому був встановлений діагноз БЛД.

При аналізі респіраторної підтримки встановлено, що 22 дитини основної групи (52,4%) потребували проведення штучної вентиляції легень

(ШВЛ), 8 дітей (19,1%) лікували за допомогою CPAP, 5 дітей (11,9%) отримали кисневу підтримку за допомогою кисневого намету або маски, 7 дітей (16,7%) не потребували проведення респіраторної підтримки. Середня тривалість проведення дихальної підтримки склала $7,9 \pm 2,3$ дні, хоча ми спостерігали найдовшу тривалість оксигенотерапії протягом 41 доби.

Було проаналізовано перебіг неонатального періоду та вивчено основні патологічні стани, які спричинили проведення кисневої терапії, методи оксигенотерапії та її тривалість, а також зміни

показника SP-B залежно від цих обставин. Такий аналіз дав підстави вважати, що важкість стану була найбільшою у дітей на ШВЛ незалежно від патології.

Аналіз залежності рівня SP-B від виду проведеної оксигенотерапії показав, що пацієнти, яким

проводилася оксигенотерапія за допомогою методу CPAP, мали достовірно вищий середній рівень SP-B у сироватці крові, який склав $51,7 \pm 4,8$ нг/мл, в той же час, у тих пацієнтів, яким проводилася ШВЛ, середній рівень SP-B у сироватці крові був $66,7 \pm 5,9$ нг/мл ($p < 0,05$).

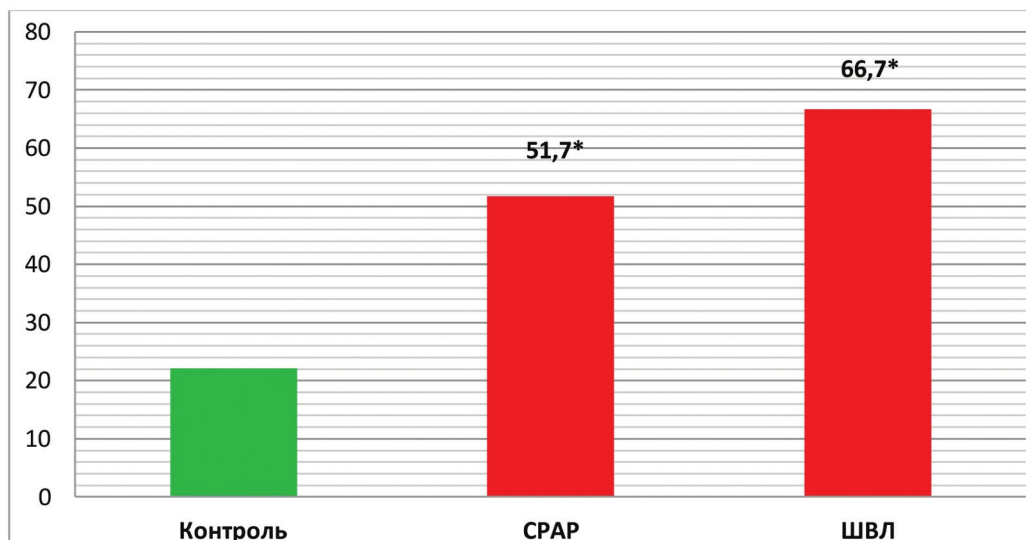


Рис. 2. Залежність рівня SP-B від типу оксигенотерапії, нг/мл. * $p < 0,05$

Кореляційний аналіз зв'язку між рівнем SP-B у сироватці крові від тривалості оксигенотерапії

показав наявність прямого зв'язку середньої сили ($r = 0,33$, $p < 0,05$) між цими показниками.

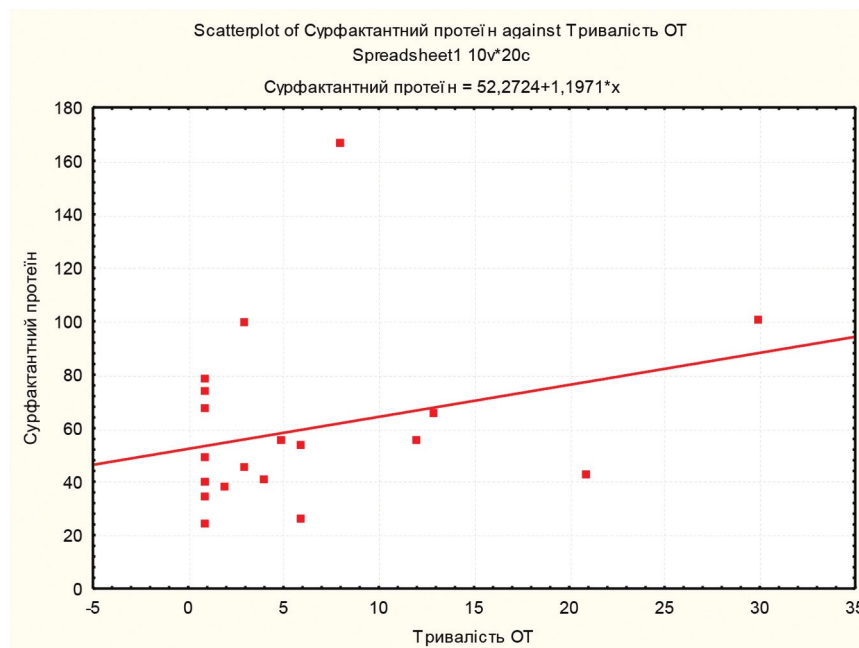


Рис. 3. Залежність рівня SP-B в сироватці крові від тривалості оксигенотерапії

Таким чином, отримані нами дані вказують на те, що недоношені діти, які перенесли в неонатальному періоді ураження органів дихання, мають більш високий рівень SP-B в сироватці крові, що може свідчити про ураження альвеолярної стінки та попадання більшої кількості SP-B в сироватку з просвіту альвеол. Також ми можемо відзначити ймовірну залежність ступеня ураження альвеолярної стінки та рівня SP-B у сироватці крові, що може

слугувати маркером пошкодження стінки альвеол. Отримані нами дані збігаються з результатами деяких досліджень, які вивчали вміст та структуру сурфактанту, його компонентів та патологію органів дихання у новонароджених дітей [3].

Висновки

1. Вміст SP-B в сироватці крові недоношених дітей з респіраторними розладами в 2,5 рази ви-

щий, ніж у здорових доношених дітей.

2. Найвищий вміст SP-B спостерігався у недоношених, хворих на респіраторний дистрес-синдром та бронхолегеневу дисплазію, який достовірно пе-

ревищував показник дітей, хворих на пневмонію.

3. Виявлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили між тривалістю оксигенотерапії та рівнем SP-B у недоношених новонароджених.

Література

1. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease / Fujiwara T., Maeta H., Chida S. [et al.]. – 1980. – С.55–59.
2. Carvalho C.G. Ventilator-induced lung injury in preterm infants / Carvalho C.G., R.C. Silveira, R.S. Procianny // Rev. Bras. TerIntensiva. – 2013. – №25. – С.319–326.
3. Mikko Hallman. Surfactant in respiratory distress syndrome and lung injury [Електронний ресурс] / Mikko Hallman, Virpi Glumoff, Mika Rämelt // Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology. – 2001. – Режим доступу: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1095643301003245>.
4. Noguee L.M. ABCA3 deficiency: neonatal respiratory failure and interstitial lung disease / L.M. Noguee // Semin. Perinatol. – 2006. – №30. – С.327–334.
5. Noguee L.M. Genetics of pediatric interstitial lung disease / L.M. Noguee // Curr. Opin. Pediatr. – 2006. – №18. – С.287–292.
6. Rebello C.M. A “nova” dysplasia broncopulmonar. Sistema de educação médica continuada a distância [Електронний ресурс] / C.M. Rebello, R.S. Mascaretti // Programa de atualização neonatologia. – 2014. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.artmedpanamericana.com.br/file.php/1/biblioteca/SEMCAD/PRORN/ciclo%201/rnc1m2-03.pdf>.
7. Effect of cumulative oxygen exposure on respiratory symptoms during infancy among VLBW infants without bronchopulmonary dysplasia / T.P. Stevens, A. Dylag, I. Panthagani [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2010. – №45. – С.371–379.
8. Wheezing illness and rehospitalisation in the first two years of life after neonatal respiratory distress syndrome / M. Koivisto, R. Marttila, T. Saarela [et al.] // J. Pediatr. – 2005. – №147. – С.486–492.

СОДЕРЖАНИЕ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА В В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК МАРКЕР ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

А.В. Мазулов

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

Резюме.

Введение. Белковые компоненты сурфактанта являются необходимыми и функционально эффективными его частями. Наибольший научный интерес среди сурфактантных протеинов вызывает изучение сурфактантного протеина В. Основными его функциями являются содействие повышению поверхностного натяжения в альвеолах, противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Однако окончательные представления о его физиологической роли и содержании при различных патологических состояниях еще не до конца сформированы.

Материалы и методы исследования. Обследовано 58 новорожденных детей, из них 42 недоношенных новорожденных, которые имели патологию дыхательной системы в неонатальном периоде, со средним гестационным возрастом $32,18 \pm 1,4$ недели, средним весом при рождении $1919,1 \pm 123,4$ г и 16 доношенных новорожденных. Содержание сурфактантного протеина В в сыворотке крови определяли на 3-5 день жизни иммуноферментным методом с помощью набора "HumanHSP-27 / HSPB1 (HeartShockProtein 27) ELISAKit" (Elabscience) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Результаты и обсуждение. Исследование уровня SP-B в сыворотке крови детей основной группы показало, что его содержание достоверно выше и составило в среднем $58,5 \pm 5,4$ нг / мл, тогда как у детей контрольной группы среднее значение было $22,06 \pm 2,3$ нг / мл ($p < 0,05$). Исследование содержания SP-B в сыворотке крови у детей основной группы в зависимости от основного заболевания дыхательной системы показало, что наименьший уровень SP-B в сыворотке крови наблюдался у детей с неонатальной пневмонией ($58,3 \pm 5,6$ нг / мл, $p < 0,05$), тогда как у детей основной группы, перенесших РДС, этот показатель был выше ($65,1 \pm 6,1$ нг / мл, $p < 0,05$) и у тех детей, которым в дальнейшем был установлен диагноз бронхолегочной дисплазии. Анализ зависимости уровня SP-B от вида проведенной оксигенотерапии показал, что пациенты, которым проводилась оксигенотерапия с по-

SURFACTANT PROTEIN B LEVEL IN SERUM OF PRETERM NEONATES AS MARKER OF DAMAGE OF RESPIRATORY TRACT

O.Mazulov

Vinnitsa Pirogov Medical University, (Vinnitsa, Ukraine)

Summary.

Introduction. Surfactant protein components are necessary and effective functionality of its parts. The greatest scientific interest among surfactant protein is the study of surfactant protein B. The main functions are to increase the surface tension in the alveoli, anti-inflammatory and antioxidant properties. However, the final idea about its physiological role and content in various pathological conditions, has not yet formed.

Materials and methods. Examination 58 newborns, including 42 newborns premature who had respiratory pathology in the neonatal period, average gestational age $32,18 \pm 1,4$ weeks, average weight at birth $1919,1 \pm 123,4$ g and 16 term infants. The content of surfactant protein in serum were determined on day 3-5 of life for ELISA set "HumanHSP-27 / HSPB1 (HeartShockProtein 27) ELISAKit" (Elabscience) according to the instructions of the manufacturer.

Results and discussion. The level of SP-B in the serum of children of the main group showed significantly higher its content has averaged $58.5 \pm 5,4$ ng / ml, while children in the control group the average value was $22.06 \pm 2,3$ ng / ml ($p < 0,05$). Research SP-B content in blood serum of children of the main groups depending on the underlying disease of the respiratory system showed that the lowest levels of SP-B in the serum was observed in children with neonatal pneumonia ($58,3 \pm 5,6$ ng / ml, $p < 0,05$) while the main group of children who have suffered RDS, the figure was higher ($65.1 \pm 6,1$ ng / ml, $p < 0,05$) and in those children who subsequently was diagnosed with BPD. Analysis of the relationship of SP-B on the kind of ongoing oxygen therapy showed that patients who underwent oxygen therapy using the method of CPAP had a significantly higher average levels of SP-B in the serum, which was $51.7 \pm 4,8$ ng / ml, at the same time, those patients who underwent oxygen therapy by means of mechanical ventilation, the average level of SP-B in serum was $66.7 \pm 5,9$ ng / ml ($p < 0,05$).

Conclusions. The content of SP-B in the serum of premature infants with respiratory disorders in 2, 5 times higher than in healthy term infants, the highest content of

мощью метода СРАР, имели достоверно выше средний уровень SP-B в сыворотке крови, который составил $51,7 \pm 4,8$ нг / мл, в то же время, в тех пациентов, которым проводилась ИВЛ, средний уровень SP-B в сыворотке крови был $66,7 \pm 5,9$ нг / мл ($p < 0,05$).

Выводы. Содержание SP-B в сыворотке крови недоношенных детей с респираторными расстройствами в 2,5 раза выше, чем у здоровых доношенных детей, высокое содержание SP-B наблюдалось у недоношенных с респираторным дистресс-синдромом и бронхолегочной дисплазией, который превышал показатель у детей, больных пневмонией.

Ключевые слова: новорожденные; сурфактантный протеин В.

SP-B was observed in premature suffering from respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia, which exceeded the figure for children patients with pneumonia.

Keywords: newborn; surfactantprotein B.

УДК: 616.36-053.31-06-076

**Ю.Д. Годованець, О.С. Годованець,
О.В. Курик, Т.А. Дроник**Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м.Чернівці, Україна)**РЕЗУЛЬТАТИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ
ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У НОВОНА-
РОДЖЕНИХ, ЯКІ ЗАГИНУЛИ ВНАСЛІДОК
ПЕРИНАТАЛЬНИХ ПРИЧИН**

Резюме. Клітинна смерть є необхідним і важливим елементом формування і функціонування багатоклітинних організмів, оскільки разом з процесами проліферації і диференціювання є найбільш важливим станом життєдіяльності клітин. Реалізація факторів перинатального ризику за умов гіпоксії є основою формування тяжких форм перинатальної патології у новонароджених дітей.

Представлені результати патоморфологічних досліджень імуногістохімічних досліджень печінки новонароджених, які померли внаслідок перинатальних причин, у тому числі, дані імуногістохімічних досліджень. Обговорюються патогенетичні основи формування апоптозу гепатоцитів. Вивчення основ формування апоптозу печінки в новонароджених дітей є суттєвим доповненням до розуміння тяжкості перебігу нозологічної патології в ранньому неонатальному періоді.

Ключові слова: новонароджені діти, печінка, апоптоз.

Вступ

Клітинна смерть є необхідним і важливим елементом формування і функціонування багатоклітинних організмів, оскільки разом з процесами проліферації і диференціювання є найбільш важливим станом життєдіяльності клітин [1,2,3]. Реалізація факторів перинатального ризику за умов гіпоксії є основою формування тяжких форм перинатальної патології у новонароджених дітей. Одним з найважливіших механізмів ураження тканини печінки при гіпоксії є пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків. Накопичено значний науковий матеріал щодо співвідношень оксидативного стресу (ОС), програмованої загибелі клітин і фіброгенезу [2,4]. За умов патологічного пологового ОС в організмі новонародженого виникає дисбаланс прооксидантної (ПОС) та антиоксидантної систем (АОС). Підвищена активація окисно-відновних реакцій викликає генерацію активних форм кисню (АФК), які мають високу реакційну здатність, запускають процеси окисної модифікації білків (ОМБ), ліпідів, нуклеїнових кислот та вуглеводів [7]. Багаточисельні біологічні субстанції, що мають ендокринний та/або аутокринний вплив, є певними окремими ланками патогенезу процесів регенерації або апоптозу клітин печінки [3,6,7].

Мета дослідження

Вивчення деяких ланок патогенезу формування апоптозу печінки в новонароджених, які загинули внаслідок перинатальних причин, на основі результатів морфологічних, зокрема імуногістохімічних методів дослідження.

Матеріал і методи

Проведено вивчення імуногістохімічних особливостей печінки 20 новонароджених, які померли внаслідок перинатальних причин. У зв'язку з необхідністю збереження для імуногістохімічних досліджень цілісності антигенів у структурах печінки виконували ранні розтини померлих дітей – через 2 години після встановлення факту біологічної смерті. Свіжий матеріал (шматочки печінки, обережно вирізані новим лезом для гоління)

фіксували впродовж 22 годин у нейтральному забуференому 10% водному розчині формаліну, після чого здійснювали зневоднювання у висхідній батареї етанолу і заливку в парафін. Парафінові зрізи завтовшки 5 мкм монтували на спеціальні неімуногенні предметні скельця SuperFrost®Plus (Germany). Після депарафінізації зрізів та проведення послідовних етапів біотинового і пероксидазного блоку (для нейтралізації ендogenous біотину та пероксидази) здійснювали імуногістохімічне визначення антигенів Bcl-2, Вах та PCNA за допомогою первинних моноклональних антитіл до цих протеїнів та стрептавідин-біотинової системи візуалізації LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника DakoCytomation (Denmark). Максимально дотримувалися стандартизації протоколів кожної методики для всіх зрізів. Виконували позитивні та негативні контролю. Дофарбування ядер здійснювали за допомогою гематоксилину Майєра, причому при визначенні PCNA використовували адаптовану зменшену експозицію для кращої візуалізації позитивної PCNA-реакції в клітинних ядрах у вигляді коричневого забарвлення. Підраховували процент PCNA-позитивних ядер гепатоцитів. Кількісні дослідження інтенсивності зафарбовування ядер або цитоплазми проводили наступним чином. Спочатку отримували цифрові копії (формат цифрової інформації – «Tagged Image File Format») оптичного зображення печінкової тканини при використанні об'єктива мікроскопа х40. Цифрові копії зображення аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми «Видеотест – Розмер 5,0» (ООО «Видеотест», м.Санкт-Петербург, Росія). Аналіз здійснювався на підставі зондових замірів (площа круглого зонда – 4 мкм²) інтенсивності забарвлення з отриманням величин показника «середня оптична щільність» (у відносних одиницях). Окрім імуногістохімічних реакцій, з оглядовою метою виконували забарвлення гістологічних зрізів гематоксилином і еозином. З метою приблизної оцінки інтенсивності процесів апоптозу підраховували на площі 22100 мкм² кількість структур, ідентифікованих як апоптозні тілця та ядер з маргінацією хроматину печінкової тканини.

Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням пакету прикладних програм «STATGRAPHICS» (2001).

Результати досліджень та їх обговорення

У ході наукової роботи проведено аналіз 20 історій розвитку доношених новонароджених дітей, які загинули внаслідок перинатальних причин, з яких 9 осіб – чоловічої статі (45,0%) та 11 осіб – жіночої статі (55,0%). Середні показники маси тіла дітей складала $3026,5 \pm 85,36$ г, довжини тіла – $51,9 \pm 0,44$ см, обводу голови – $33,6 \pm 0,38$ см, обводу огруддя – $31,8 \pm 0,46$ см. Десять осіб з цієї групи новонароджених мали ознаки морфо-функціональної незрілості ($50,0 \pm 11,18\%$).

Вивчення особливостей соматичного анамнезу, перебігу вагітності та пологів у матерів показало, що в переліку соматичних захворювань переважали такі нозологічні форми, як дифузний зоб – 4 випадки (20,0%), хронічний пієлонефрит – 4 випадки (20,0%), хронічний холецистит – 2 випадки (25,0%); «інша» патологія в поодиноких випадках була представлена нейро-циркуляторною дистонією, варикозним розширенням вен нижніх кінцівок та нейродермітом. 25,0% жінок мали в анамнезі гострі респіраторно-вірусні захворювання. Серед гінекологічних захворювань у 5 випадках був діагностований кольпіт (25,0%).

Серед особливостей перебігу гестаційного періоду в жінок відмічено анемію – 14 випадків (70,0%), плацентарну недостатність – 11 випадків (55,0%), загрозу переривання вагітності в різних термінах – 8 випадків (40,0%) та обтяжений акушерський анамнез – 4 випадки (20,0%); інша патологія складала 4 випадки (20,0%). Пологи переважно протікали фізіологічним шляхом, лише в 4 випадках була застосована за медичними показаннями операція кесарева розтину (20,0%). У 7 жінок були відмічені ускладнення під час пологів (35,07%), у тому числі, спостерігалося передчасне відшарування плаценти, ранній вилив навколоплідних вод, гостра гіпоксія плоду та синдром дисфункції посліду.

Оцінка клінічної адаптації у дітей за шкалою Апгар показала за середніми показниками на першій хвилині – $5,5 \pm 0,59$ балів, на п'ятій хвилині – відповідно $5,6 \pm 0,75$ балів. Тяжкість стану дітей після народження була зумовлена у 7 випадках – асфіксією тяжкого ступеня (35,0%); у 5 випадках – СДР (25,0%); у 3 випадках – аспіраційним синдромом (15,0%); у 5 випадках – постгіпоксичним ураженням ЦНС тяжкого ступеня (25,07%). Супутня патологія була представлена в 11 новонароджених гіпоксичним ураженням ЦНС (55,0%); у 10 дітей – вродженою пневмонією (50,0%); у 5 дітей – внутрішньочерепним крововиливом (25,1%). У 5 новонароджених був виставлений діагноз вродженої вади серця (?) (25,0%); 7 дітей народилися з ознаками переносності (35,0%); у 9 випадках у дітей була загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування (45,0%). Клінічні прояви патології супроводжувалися значною неврологічною симптоматикою, респіраторними розладами, порушеннями мікроциркуляції та гемостазу. Додаткові параклінічні методи дослідження вказували на наявність значних метаболічних порушень, що характеризу-

вали зміни функціонального стану основних систем органів, які підтримують гомеостаз, у тому числі, гепатобіліарної системи (ГБС).

Серед ознак патології ГБС у переважній більшості випадків спостерігалися набряки (90,0%), парез кишечника (90,0%), жовтяниця (60,0%) та геморагічний синдром (55,0%). Характерним для дітей цієї групи було збільшення розмірів печінки, при цьому нижній край печінки виступав з-під краю реберної дуги в середньому на $3,8 \pm 0,23$ см. У 6 новонароджених (30,0%) було виявлено гепатолієнальний синдром. Загибель новонароджених була констатована на першому тижні життя.

За результатами патоморфологічних досліджень новонароджених, які загинули внаслідок перинатальних причин, були виявлені певні макро- та мікроскопічні зміни печінки. Так, за даними досліджень, у всіх дітей було відмічено збільшення лінійних розмірів печінки, блискучість та темно-коричневий або темно-червоний колір поверхні розрізу (35,0%); щільна консистенція (15,0%). Жовчний міхур був не змінений, грушоподібної форми, вміщував оливкового кольору жовч (45,0%), слизова його була бархатистою; в усіх випадках відмічено вільну прохідність позапечінкових жовчних ходів.

При мікроскопічних дослідженнях з оглядовою метою виконували забарвлення гістологічних зрізів гематоксиліном і еозином. Відмічено характерне поєднання зернистої та гідропічної дистрофії гепатоцитів (90,0%), розширення та повнокров'я синусоїдів та центральних вен (80,0%), стаз крові (25,0%). У 30,0% випадків серед гепатоцитів спостерігалися вогнища екстрамедулярного кровотворення; у 20,0% випадків відмічалася нерівномірне розширення просторів Діссе та дисконденсация печінкових балок.

Важливу роль у підтримці органного гомеостазу відіграє апоптоз. За допомогою апоптозу з організму видаляються пошкоджені та чужорідні клітини. Йому відводиться важливе місце в ембріогенезі, коли проходить видалення клітин, які вже виконали свою функцію [7,8]. Таким чином, механізм апоптозу направлений на попередження можливості з'явлення патології в постембріональному розвитку органів та тканин. Однак, якщо процес апоптозу виходить з-під контролю, загибель клітин набуває неопередуваного характеру [9]. Це, відповідно, спричинює порушення функціонування органів та систем. Важливість вивчення механізмів апоптозу пов'язана не тільки з науковими проблемами. Можливість впливу на перебіг апоптозу дозволить створити нові лікарські засоби, що надасть змогу оптимізувати результати лікування багатьох захворювань.

Морфологічно початкова стадія апоптозу характеризується агрегацією ядерного хроматину у вигляді великих часточок, розташованих біля внутрішньої поверхні ядерної мембрани. Контури ядра змінюються та набувають неправильної форми, після чого ядро поділяється на декілька фрагментів, які вміщують частинки хроматину. У цитоплазмі та органелах також відмічаються певні зміни; цитоплазма стає конденсованою. У подальшому проходить утворення апоптозних тілець, кожне з яких обмежено мембраною. Деякі з

них вміщують один або декілька фрагментів ядра, які оточені обводом конденсованої цитоплазми. На кінцевому етапі найчастіше апоптотичні тільця фагоцитуються макрофагами або ж видаляються за допомогою інших механізмів.

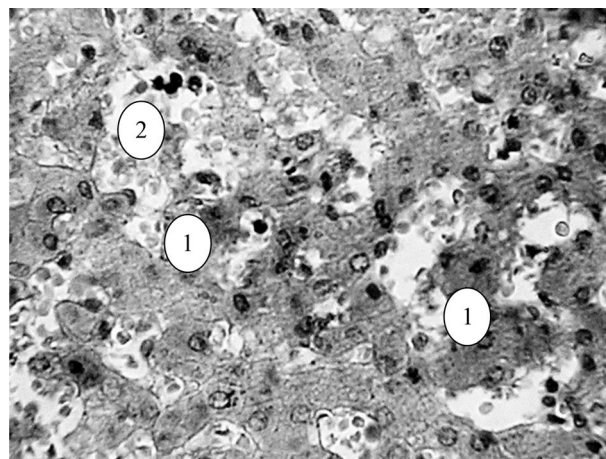
До важливих ланок апоптозу відноситься активація деяких протеаз [10]. Найбільш дослідженими на сьогодні є каспази, які утворюють ферментний каскад. Перелік існуючих каспаз включає ефектори (ферменти, які безпосередньо гідролізують структурні білки) та індуктори – каспази, які приймають апоптотичний сигнал і передають його на ефекторні каспази. Мішенями каспаз - ефекторів є білки, деградація яких спричинює незворотні зміни в клітині. Дія каспаз специфічна, за їх впливом деградують тільки певні білки та до фрагментів певної довжини. Поява таких фрагментів білків є біохімічним маркером апоптозу [9,10]. Ключовою ланкою апоптозу є фрагментація ДНК, яка проходить у декілька етапів з утворенням спочатку великих, а потім маленьких складових. Здійснення різних типів деградації ДНК пов'язують з появою активності ендонуклеаз. На заключному етапі клітина втрачає свою цілісність та знешкоджується макрофагами. Морфологічні та біохімічні зміни в клітинах, підданих апоптозу, мають подібну характеристику, незважаючи на те, до якого органу вони відносяться [10].

Процеси передачі сигналів, які ініціюють апоптоз, до ефекторних механізмів, що призводять до загибелі клітин, знаходяться під контролем за рахунок взаємодії рецепторних білків [384, 388]. Найбільш вивченими з них є білки сімейства Bcl-2, серед яких є індуктори апоптозу (Bad, Bax, Bcl-Xs, Bcl-2) та інгібітори апоптозу (Bcl-2, Bcl-XL). Білки сімейства Bcl-2 знаходяться у динамічній рівновазі, утворюючи гомо- і гетеродимери, що відповідно впливає на розвиток апоптозу. Вагається, що співвідношення активних форм цих білків і визначає долю клітини. Втручання у співвідношення індуктор/інгібітор сімейства Bcl-2 може бути перспективним для визначення долі клітини [9,11,12].

Оскільки виконувалися ранні розтини дітей (не більше 2 годин після встановленого факту смерті), було можливим провести імуногістохімічне дослідження печінкової тканини з визначенням антигенів Bcl-2, Bax та PCNA за допомогою моноклональних антитіл до цих протеїнів та стрептавідин-біотинової системи візуалізації LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника DakoCytomation (Denmark) з метою дослідження деяких механізмів регуляції апоптозу гепатоцитів та проліферації клітин печінки.

Стосовно антигену Bax, який володіє проапоптотичною дією, була знайдена відмінність його експресії в цитоплазмі гепатоцитів залежно від наявності чи відсутності дистрофічного процесу в цих клітинах. Зокрема, при відсутності дистрофічного процесу експресія антигену Bax у цитоплазмі гепатоцитів відмічалася лише в окремих гепатоцитах (рис.1).

Експресія при цьому носила виражений характер, інтенсивність забарвлення цитоплазми таких гепатоцитів за комп'ютерно-денситометричними даними складала в середньому $0,48 \pm 0,062$ відн. одиниць. При наявності ж поєднаної зернистої та гідропічної дистрофії у гепатоцитах відмічалася регулярна експресія антигену Bax, яка завжди носила дрібногранулярний характер (рис.2).



Інтенсивність забарвлення цитоплазми таких ге-

Рис.1. Печінка померлого новонародженого. Ділянки печінкової тканини без ознак гідропічної дистрофії гепатоцитів. Більшість гепатоцитів Bax-негативні, їх цитоплазма фоново профарбована гематоксиліном. 1) В окремих гепатоцитах має місце позитивна реакція на протеїн Bax. 2) Синусоїди роширені, повнокровні. Імуногістохімічне визначення протеїну Bax, дофарбування клітинних ядер гематоксиліном Майєра. x800.

патоцитів за комп'ютерно-денситометричними даними складала в середньому $0,29 \pm 0,031$ відн. одиниць.

Цікавим фактом було те, що в печінці всіх по-

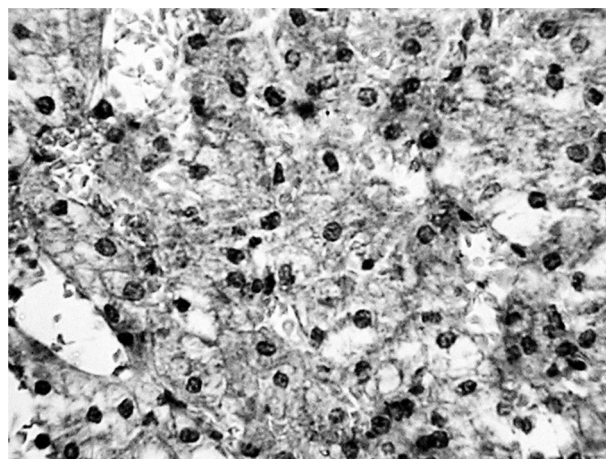


Рис.2. Печінка померлого новонародженого. Ділянки печінкової тканини з ознаками гідропічної дистрофії гепатоцитів. Гепатоцити Bax-позитивні (зернистий характер розподілу протеїну Bax), їх цитоплазма не профарбована гематоксиліном через дистрофічний процес. Синусоїди розширені. Імуногістохімічне визначення протеїну Bax, дофарбування клітинних ядер гематоксиліном Майєра. x800.

мерлих новонароджених мала місце значна експресія антигену Bax у цитоплазмі епітеліоцитів жовчних протоків порталних трактів (рис.3). Часто ці епітеліоцити підлягали десквамації, інколи вона була масивною. Такий виражений десквамативний процес у жовчних протоках може бути причиною внутрішньопечінкового холестазу (рис.4).

Стосовно протеїну Bcl-2 слід зазначити від-

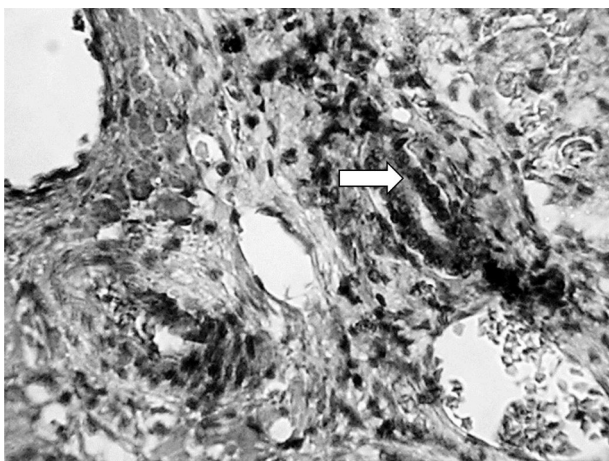


Рис.3. Печінка померлого новонародженого. Ділянка портального тракта. Експресія протеїну Вах в епітелії жовчних протоків (вказано стрілкою). Імуногістохімічне визначення протеїну Вах, дофарбування клітинних ядер гематоксиліном Майєра. х800.

сутність його експресії як у цитоплазмі гепатоцитів, так і в цитоплазмі епітелію жовчних протоків. У випадках поєднання високої експресії антигену Вах при відсутності експресії антигену Bcl-2 можна застосувати термін «проапоптотичний стан». Чи буде цей стан реалізований до рівня фрагментації ДНК, буде залежати від повноти каспазного каскаду реакцій, які мають завершуватися активізацією ендонуклеаз. У наших дослідженнях не було знайдено великої кількості морфологічних об'єктів, які можна було би описати як апоптотичні тільця, а також гепатоцитів з характерною маргінацією ядерного хроматину, яка виникає як початковий морфологічний прояв апоптозу. Це означає, що в печінці померлих новонароджених включаються певні механізми протидії апоптозу, які потребують подальшого поглибленого вивчення (рис.5).

Експресія антигену PCNA спостерігалася в

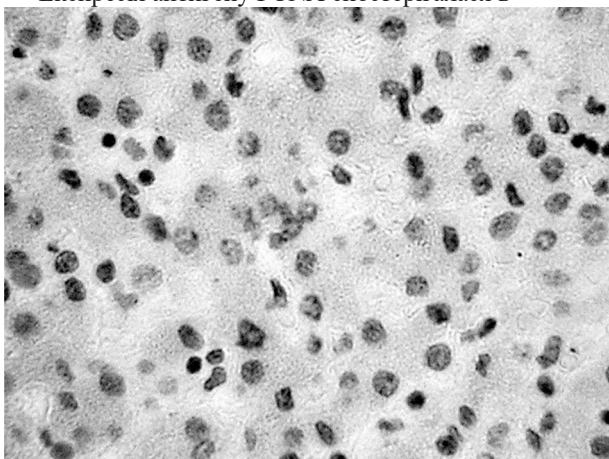


Рис.5. Печінка померлого новонародженого. Експресія протеїну Bcl-2 в гепатоцитах негативна. Цитоплазма гепатоцитів фоново профарбована гематоксиліном. Імуногістохімічне визначення протеїну Bcl-2, дофарбування клітинних ядер гематоксиліном Майєра. х900.

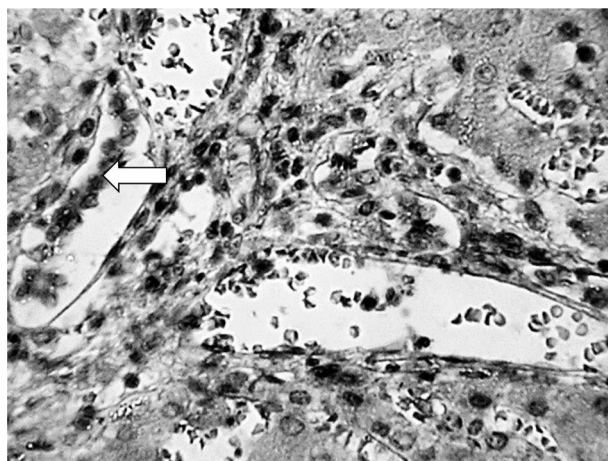


Рис.4. Печінка померлого новонародженого. Ділянка портального тракта. Експресія протеїну Вах в десквамованому епітелії жовчних протоків (вказано стрілкою). Імуногістохімічне визначення протеїну Вах, дофарбування клітинних ядер гематоксиліном Майєра. х800.

ядрах гепатоцитів та ядрах клітин, які входили до складу вогнищ екстрамедулярного кровотворення. В одних випадках експресія антигену PCNA в гепатоцитах була знайдена з невеликою частотою – у діапазоні 0,4-1,8% (рис.6), у інших випадках частота була більшою – в діапазоні 3,1-4,8% (рис.7). Залежності від конкретної патології печінки не відмічалось. У вогнищах екстрамедулярного кровотворення більшість клітин проявляли значну експресію антигену PCNA (рис.8). Тоді, коли трактовка експресії антигену PCNA у вогнищах екстрамедулярного кровотворення є достатньо чіткою (ці клітини енергійно проліферують), експресія антигену PCNA в ядрах гепатоцитів не є такою однозначною.

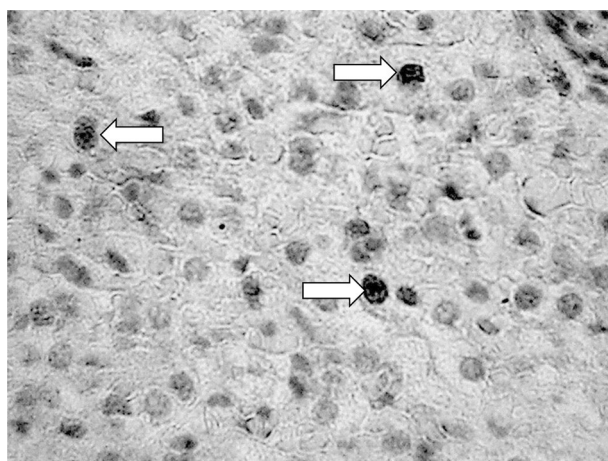


Рис.6. Печінка померлого новонародженого. Окремі гепатоцити з позитивною експресією в ядрах протеїну PCNA (найбільш темні ядра – вказано стрілками). Імуногістохімічне визначення протеїну PCNA та адаптоване низькоконтрастне дофарбування клітинних ядер гематоксиліном Майєра. х900.

Проліферативний клітинний нуклеарний анти-

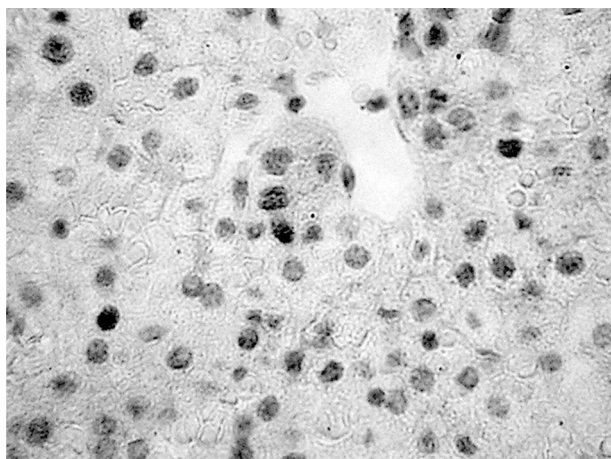


Рис.7. Печінка померлого новонародженого. Порівняно висока частота гепатоцитів з експресією в ядрах протеїну PCNA (найбільш темні ядра). Імуногістохімічне визначення протеїну PCNA, адаптоване низькоконтрастне дофарбування клітинних ядер гематоксином Майєра. x900.

ген (PCNA - від англ. «Proliferating Cell Nuclear Antigen») – це протеїн, який є кофактором для ДНК-полімерази-дельта в S-фазу та під час синтезу ДНК при її репарації в разі пошкодження. Оскільки період напівжиття PCNA складає 20 годин, він може визначатися в клітинах також у G0-фазі. Таким чином, PCNA не можна асоціювати тільки з мітотичним циклом і проліферацією, тож для правильної оцінки сутності результатів імуногістохімічної реакції на PCNA потрібно враховувати тип клітини, де він визначається, та рівень експресії цього антигену. Гепатоцити, які у новонародженого можуть проліферувати, є одночасно і зручною мішенню для різних чинників, що здатні викликати пряме пошкодження ДНК, наприклад, вільні радикали. Оскільки рівень експресії антигену PCNA в ядрах гепатоцитів (оптична щільність ділянок забарвлення - $0,41 \pm 0,04$ відн. одиниць) не відрізнявся ($p > 0,05$) за середніми показниками від рівня експресії антигену PCNA в ядрах клітин у вогнищах екстремедулярного кровотворення (оптична щільність ділянок забарвлення - $0,44 \pm 0,07$ відн.одиниць), скоріше можна думати, що більша частота ядер гепатоцитів з експресією антигену PCNA вказує на підсилення процесів проліферації гепатоцитів.

Від апоптозу залежить багато процесів, які реалізуються на органному та системному рівнях. Це зумовлює існування патологій, пов'язаної з порушеннями на рівні ініціації та реалізації апоптозу. Важливим є участь механізмів апоптозу у хворих, які знаходяться в критичному стані. За сучасними уявленнями, в основі формування поліорганної недостатності при критичному стані полягає SIRS, який являє собою неспецифічну відповідь організму на будь-яке пошкодження. У формуванні SIRS і відповідно ПОН, провідна роль надається імунологічним порушенням. На початковому етапі SIRS реєструється підвищення рівня прозапальних цитокінів (TNF- α , IL1, IL 6, IL 8), з гіперпродукцією яких пов'язують виникнення шоку, респіраторного дистрес-синдрому,

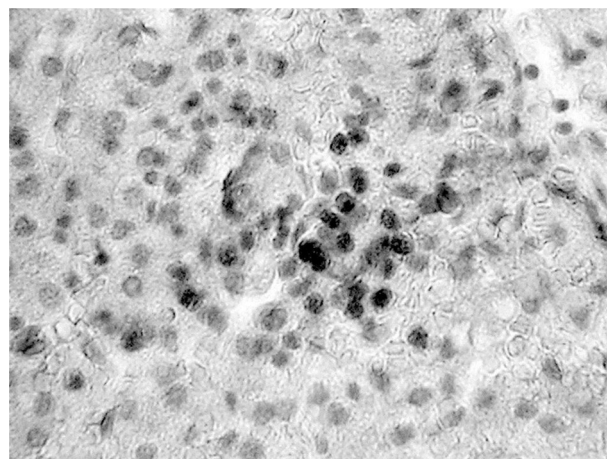


Рис.8. Печінка померлого новонародженого. Острівць юкстамедулярного кровотворення з клітинами з високою експресією в ядрах протеїну PCNA (найбільш темні ядра). Імуногістохімічне визначення протеїну PCNA, адаптоване низькоконтрастне дофарбування клітинних ядер гематоксином Майєра. x900.

синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. У подальшому відмічається збільшення кількості протизапальних цитокінів (IL4, IL10, IL13), які на відміну від прозапальних цитокінів, спричинюють депресію імунної системи. Виникає стан імунологічної недостатності, коли моноцити і макрофаги не здатні продукувати прозапальні цитокіни. Депресія імунітету супроводжується розвитком ПОН. АОСЗ новонароджених за умов гіпоксії неспроможна активно протидіяти продуктам ПОЛ та ОМБ, наслідком чого є порушення внутрішньоклітинного обміну, активності ферментів та дестабілізація мембран. Механізми апоптозу гепатоцитів у новонароджених дітей на фоні тяжкої патології раннього неонатального періоду представлені на рис. 6.1.

Таким чином, у новонароджених дітей, які померли внаслідок перинатальних причин, відмічені певні особливості патоморфології печінки та жовчовивідних шляхів. Так, за даними макроскопічної характеристики, спостерігалось збільшення лінійних розмірів печінки, блискучість та темно-коричневий або темно-червоний колір поверхні розрізу, щільна консистенція. Змін жовчного міхура не відмічалось, в усіх випадках виявлено вільну прохідність позапечінкових жовчних ходів.

За даними мікроскопічних досліджень гістологічних зрізів відмічено характерне поєднання зернистої і гідропічної дистрофії гепатоцитів, розширення та повнокров'я синусоїдів та центральних вен, стаз крові вогнища екстремедулярного кровотворення, у деяких випадках – нерівномірне розширення просторів Діссе та дисконплексація печінкових балок.

Механізм апоптозу відіграє важливу роль у підтримці органного гомеостазу. За допомогою апоптозу з організму видаляються пошкоджені та чужорідні клітини. Механізм апоптозу направлений на попередження можливості з'явлення патології в постембріональному розвитку органів і тканин. Якщо процес апоптозу виходить з-під контролю, загибель клітин набуває непоперед-

жувального характеру [7,11]. Процеси передачі сигналів, які ініціюють апоптоз, до ефекторних механізмів, що призводять до загибелі клітин, знаходяться під контролем взаємодії рецепторних білків. Найбільш вивченими з них є білки сімейства Bcl-2, серед яких є індуктори апоптозу (Bad, Bax, Bcl-Xs) та інгібітори апоптозу (Bcl-2, Bcl-XL).

У ході наукової роботи було проведено імуногістохімічне дослідження печінкової тканини новонароджених з визначенням антигенів Bcl-2, Bax та PCNA за допомогою моноклональних антитіл до цих протеїнів та стрептавідин-біотинової системи візуалізації LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника DakoCytomation (Denmark) з метою дослідження деяких механізмів регуляції апоптозу гепатоцитів та проліферації клітин печінки.

Стосовно антигену Bax, який має проапоптотичну дію, була знайдена відмінність його експресії в цитоплазмі гепатоцитів залежно від наявності чи відсутності дистрофічного процесу в цих клітинах. Зокрема, при відсутності дистрофічного процесу експресія антигену Bax у цитоплазмі гепатоцитів відмічалася лише в окремих гепатоцитах. Експресія при цьому носила виражений характер, інтенсивність забарвлення цитоплазми таких гепатоцитів за комп'ютерно-денситометричними даними складала в середньому $0,48 \pm 0,062$ відн. одиниць. При наявності ж поєданої зернистої та гідропічної дистрофії у гепатоцитах відмічалася регулярна експресія антигену Bax, яка завжди носила дрібногранулярний характер. Інтенсивність забарвлення цитоплазми таких гепатоцитів комп'ютерно-денситометричними даними складала в середньому $0,29 \pm 0,031$ відн. одиниць.

В печінці всіх померлих новонароджених мала місце значна експресія антигену Bax у цитоплазмі епітеліоцитів жовчних протоків портальних трактів. Часто ці епітеліоцити підлягали десквамації, інколи вона була масивною. Такий виражений десквамативний процес у жовчних протоках може бути причиною внутрішньопечінкового холестазу.

Стосовно протеїну Bcl-2 слід зазначити відсутність його експресії як у цитоплазмі гепатоцитів, так і в цитоплазмі епітелію жовчних протоків. У випадках поєднання високої експресії антигену Bax при відсутності експресії антигену Bcl-2 можна застосувати термін „проапоптотичний стан”. Чи буде цей стан реалізований до рівня фрагментації ДНК, буде залежати від повноти каспазного каскаду реакцій, які мають завершуватися активізацією ендонуклеаз.

тися активізацією ендонуклеаз.

Експресія антигену PCNA спостерігалася в ядрах гепатоцитів та ядрах клітин, які входили до складу вогнищ екстрамедулярного кровотворення. В одних випадках експресія антигену PCNA в гепатоцитах була знайдена з невеликою частотою – у діапазоні 0,4-1,8%, у інших випадках частота була більшою – в діапазоні 3,1-4,8%. Залежності від конкретної патології печінки не відмічалася. У вогнищах екстрамедулярного кровотворення більшість клітин проявляли значну експресію антигену PCNA. Тоді, коли трактовка експресії антигену PCNA у вогнищах екстрамедулярного кровотворення є достатньо чіткою (ці клітини енергійно проліферують), експресія антигену PCNA в ядрах гепатоцитів не є такою однозначною.

Висновки

1. У новонароджених дітей, які померли внаслідок перинатальних причин, відмічені певні особливості патоморфології печінки та жовчовивідних шляхів.

2. За даними макроскопічної характеристики спостерігалася збільшення лінійних розмірів печінки, блискучість та темно-коричневий або темно-червоний колір поверхні розрізу, щільна консистенція. Змін жовчного міхура не відмічалася, в усіх випадках виявлено вільну прохідність запечінкових жовчних ходів.

3. За даними мікроскопічних досліджень гістологічних зрізів відмічено характерне поєднання зернистої і гідропічної дистрофії гепатоцитів, розширення та повнокров'я синусоїдів та центральних вен, стаз крові вогнища екстрамедулярного кровотворення, у деяких випадках – нерівномірне розширення просторів Діссе та дисконкомплексія печінкових балок.

4. При дослідженні печінкової тканини імуногістохімічними методами виявлена значна експресія антигену Bax за відсутності експресії антигену Bcl-2, що свідчить за переважання у клітинах печінки «проапоптотичних» за недостатності «протиапоптотичних» механізмів. Більша частота ядер гепатоцитів з експресією антигену PCNA вказує на підсилення процесів проліферації гепатоцитів.

5. Залежності імуногістохімічних характеристик клітин печінки та жовчовивідних шляхів від нозологічних форм перинатальної патології не виявлено.

Література

1. Бондаренко Г.І. Програмована смерть. Апоптоз і некроз: загальні риси і відмінності (огляд літератури)// Перинатологія і педіатрія.-2001.-№2.-С.45-47.
2. Гарбузенко Д.В., Попов Г.К. Механізми регуляції регенерації печені//Рос.журнал гастр., гепатол., колопр.-2001.-№1.-С.21-25.
3. Nikolettou V. et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. – 2013. – Т. 1833. – №. 12. – С. 3448-3459.
4. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление.-2003-Т.2,№3.-С.20-35.
5. Bowen I.D., Bowen S.M. Mitosis and Apoptosis // New Book Information.-1997.-V.10.-P.8-10.
6. Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R. F. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance //Gastroenterology. – 2014. – Т. 147. – №. 4. – С. 765-783. e4.
7. Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis //Cell death & disease. – 2014. – Т. 5. – №. 1. – С. e996.
8. Diehl-Jones WL, Askin DF. The neonatal liver, Part 1: embryology, anatomy, and physiology. Neonatal Netw. - 2002. - Vol.21, № 2. -P.5-12.
9. He G. W. et al. PGAM5-mediated programmed necrosis of hepatocytes drives acute liver injury //Gut. – 2016. – С. gutjnl-2015-311247.
10. Guicciardi M. E. et al. Cellular inhibitor of apoptosis (cIAP)-mediated ubiquitination of phosphofurin acidic cluster sorting protein 2 (PACS-2) negatively regulates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) cytotoxicity //PloS one. – 2014. – Т. 9. – №. 3. – С. e92124.
11. Guicciardi M. E. et al. Apoptosis and necrosis in the liver //Comprehensive Physiology. – 2013.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ
И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ
СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ,
ПОГИБШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПРИЧИН**

*Ю.Д. Годованец, А.С. Годованец,
Е.В. Курик, Т.А. Дроник*

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

Резюме. Клеточная смерть является необходимым и важным элементом формирования и функционирования многоклеточных организмов, поскольку вместе с процессами пролиферации и дифференцировки является наиболее важным состоянием жизнедеятельности клеток. Реализация факторов перинатального риска в условиях гипоксии является основой формирования тяжелых форм перинатальной патологии у новорожденных детей.

Представлены данные иммуногистохимических исследований печени новорождённых, умерших вследствие перинатальных причин. Обсуждаются патогенетические основы формирования апоптоза гепатоцитов. Изучение основ формирования апоптоза печени у новорождённых детей является существенным дополнением для понимания тяжести течения нозологической патологии в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: новорождённый, печень, апоптоз.

**THE RESULTS OF PATHOLOGICAL
AND IMMUNOHISTOCHEMICAL
STUDY OF THE HEPATOBILIARY
SYSTEM IN NEWBORNS
WHO DIED IN PERINATAL
CAUSES**

*Y.D. Hodovanets, O.S. Godovanets,
O.V. Kouric, T.A. Dronyk*

**Higher education institution
in Ukraine «Bukovinian
State Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary. Cell death is a necessary and important element in the formation and functioning of multicellular organisms, because together with the processes of proliferation and differentiation is the most important state of cell activity. Implementation of the perinatal risk factors for hypoxic conditions is the basis for the formation of severe perinatal pathology in newborns.

The findings of immunohistochemical studies of the liver of newborns which died due to perinatal causes are presented. The pathogenetical principles of the apoptotic formation of hepatocytes are discussed. The study of the principles of the apoptotic formation in the liver of newborns is an essential contribution to the understanding of the severity of the course of nosologic pathology at an early stage of the neonatal period.

Key words: newborn, liver, apoptosis.

УДК: 616.8-009.12-005-053.31

СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СУДОМНИМ
СИНДРОМОМ*М.О.Гончарь, Т.О.Тесленко,
І.Ю.Кондратова, А.Д.Бойченко*Харківський національний медичний університет
Харківський регіональний перинатальний центр
(м. Харків, Україна)**Резюме.**

Вступ. Статтю присвячено актуальному питанню сучасної неонатології – стану центральної гемодинаміки у новонароджених. Внаслідок гіпоксії порушується регуляція діяльності серця і судин, що впливає на енергетичний обмін міокарду і призводить до зниження його скоротливої здатності, порушень ритму та провідності.

Мета дослідження: вивчення особливостей центральної гемодинаміки у новонароджених із судомним синдромом.

Матеріали і методи дослідження. Проведено обстеження 54 дітей у ранньому неонатальному періоді (аналіз акушерського анамнезу, фізикальне обстеження, ЕКГ, доплерехокардіографія, амплітудно-інтегрована електроенцефалографія).

Результати та їх обговорення. Судомний синдром було виявлено у 21 (38,9%) дитини. Субклінічні судоми, підтверджені виявленням судомних патернів за даними амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії, мали 12 (22,2%) немовлят. Серед дітей із клінічно діагностованими судомами 66,7% мали гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки, 22,2% – нормокінетичний, 11,1% – гіперкінетичний. Схожий розподіл мав місце у групі дітей із субклінічними судомами: 58,3% – гіпокінетичний варіант, 25% – нормокінетичний, 16,7% – гіперкінетичний. Серед 33 дітей без судомного синдрому спостерігалось рівномірне розподілення варіантів центральної гемодинаміки: гіпокінетичний – 39,4%, нормокінетичний – 30,3%, гіперкінетичний – 30,3%.

Висновки. При обстеженні немовлят із судомним синдромом за допомогою доплерехокардіографії не виявлено суттєвих відмінностей розподілу за варіантами центральної гемодинаміки у дітей із клінічними та субклінічними судомами. Новонароджені із судомним синдромом мають достовірно нижчий показник систолічного індексу, ніж немовлята без судом ($p < 0,05$), що свідчить про превалювання у них прогностично несприятливого гіпокінетичного типу центральної гемодинаміки. За даними нашого дослідження його мають 61,9% немовлят із судомним синдромом.

Ключові слова: новонароджені; центральна гемодинаміка; судоми.

Вступ

Майже у половині випадків причиною перинатальної патології центральної нервової системи є гіпоксично-ішемічне ураження внаслідок асфіксії. Диференційна діагностика міокардіальної дисфункції та причинно-наслідковий зв'язок формування вторинних кардіоміопатій у новонароджених ще не є остаточно визначеними. Сучасними дослідниками запропоновано до впровадження в практику поняття про «транзиторну неонатальну постгіпоксичну ішемію міокарда» або «транзиторну ішемію міокарда у новонароджених» (P23.4 за МКХ-10). За даними провідних фахівців, цей стан серцево-судинної системи (ССС) зустрічається у дітей, що перенесли перинатальну гіпоксію, з частотою від 25 до 70% і реєструється вже у перші години і дні життя немовляти. Основне місце в генезі постгіпоксичної ішемії міокарда у новонароджених займають місцеві порушення мікроциркуляції, які виникають в певних зонах серцевого м'яза в результаті дії багатьох чинників, одним з яких є дисфункція вегетативної нервової системи [1,2].

Внаслідок гіпоксії порушується регуляція діяльності серця і судин, у тому числі і коронарних. Ці процеси змінюють енергетичний обмін міокарду, що призводить до зниження його скоротливої функції [1,2].

У дослідженнях останніх років доведено, що на тлі перинатальної гіпоксії у частини новонароджених розвивається ішемія серцевого м'яза, яка реалізується не тільки зниженням скоротливої здатності міокарду, порушеннями ритму та провідності але й, у важких випадках, розвитком

серцево-судинної недостатності [3]. Надалі збереження вегетативної дисфункції може призвести до формування стійких вегето-вісцеральних порушень – вторинної кардіоміопатії або так званого «цереброкардіального синдрому» [2].

Визнаним неінвазивним методом дослідження стану центрального та церебрального кровотоку у новонароджених є ультразвуковий метод (доплерехографія судин головного мозку та внутрішньо-серцевої гемодинаміки) [4,5].

Оскільки для обрання оптимальної тактики обстеження та лікування важливо визначити, чим саме обумовлені порушення стану ССС – кардіальною патологією (у тому числі, вродженими вадами серця) або неадекватною регуляцією нервової системи у новонароджених з гіпоксично-ішемічними енцефалопатіями із судомним синдромом [6], вивчення стану ЦНС у новонароджених на сучасному методичному рівні може дати вихід до диференційованого підходу щодо оцінки генезу дисфункції ССС та прогнозування тривалості її існування з урахуванням ступеню ураження міокарду. Комплексна оцінка стану ССС та ЦНС з використанням амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії у новонароджених дозволяє зафіксувати порушення ССС, що виникли на тлі важких розладів нервової регуляції діяльності серця завдяки можливості виявлення та реєстрації епізодів субклінічних судом [7].

Мета дослідження: вивчення особливостей центральної гемодинаміки у новонароджених із судомним синдромом.

Матеріали і методи дослідження: Проведено аналіз акушерського анамнезу, фізикальне обстеження, клініко-інструментальне дослідження (ЕКГ, доплерокардіографія) 54 новонароджених у ранньому неонатальному періоді (хлопчики – 66,1%, дівчатка – 33,9%) з гестаційним віком 26-41 тиждень (середній гестаційний вік = 32,1±4,8 тижні).

Всім обстеженим новонародженим проведено доплерокардіографію на ультразвуковому апараті MyLab25Gold (Італія), амплітудно-інтегровану електроенцефалографію енцефалографом «Olympic CFMTm 6000» (США/Канада).

Статистичний аналіз базувався на різниці середніх арифметичних сукупностей. Для порівняння ненормально розподілених вибірок застосовано непараметричний критерій Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Проведено обстеження 54 дітей, які були народжені у Харківському регіональному перинатальному центрі у складі КЗОЗ «ОКЛ – ЦЕМД та МК» та перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та відділенні постінтенсивного догляду, реабілітації та виходжування недоношених новонароджених.

Серед обстежених було 25 (46,3%) доношених та 29 (53,7%) недоношених; 23 дитини (42,6%) народжені шляхом операції кесарева розтину, 31 (57,4%) – шляхом вагінальних пологів. Хлопчики склали 64,8% (35 дітей), дівчатка – 35,2% (19 дітей).

При проведенні УЗ дослідження серця виявлено наступні показники систолічної функції лівого шлуночка (табл.1,2,3).

Таблиця 1

Показники центральної гемодинаміки доношених немовлят

Показники	Новонароджені із судомним синдромом (n=16)	Новонароджені без судомного синдрому (n=9)
ДсЛШ, мм	1,07±0,1	1,0±0,1
ДдЛШ, мм	1,61±0,2	1,55±0,2
ТЗСЛШс, мм	0,47±0,03	0,45±0,04
ТЗСЛШд, мм	0,37±0,02	0,38±0,03
МШПс, мм	0,49±0,03	0,45±0,03
МШПд, мм	0,37±0,02	0,38±0,02
ЧСС, уд./хв.	137±4	139±5
ФВ, %	65,7±2,3	68,1±3,1
СІ, л/хв.*м ²	3,19±0,4	3,18±0,5

Примітки (тут і далі): ДсЛШ – діаметр систолічний лівого шлуночка,
ДдЛШ – діаметр діастолічний лівого шлуночка,
ТЗСЛШс – товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу,
ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу,
МШПс – товщина міжшлуночкової перетинки в систолу,
МШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу,
ЧСС – частота серцевих скорочень,
ФВ – фракція викиду,
СІ – систолічний індекс.

Таблиця 2

Показники центральної гемодинаміки недоношених немовлят

Показники	Новонароджені із судомним синдромом (n=5)	Новонароджені без судомного синдрому (n=24)
ДсЛШ, мм	0,75±0,05	0,85±0,09
ДдЛШ, мм	1,23±0,08	1,35±0,1
ТЗСЛШс, мм	0,40±0,03	0,37±0,03
ТЗСЛШд, мм	0,32±0,02	0,31±0,02
МШПс, мм	0,40±0,02	0,37±0,03
МШПд, мм	0,31±0,01	0,31±0,01
ЧСС, уд./хв.	143±3	153±5
ФВ, %	72,3±2,2	70,2±3,3
СІ, л/хв.*м ²	3,27±0,3	4,78±0,5

Таблиця 3

Показники центральної гемодинаміки новонароджених

Показники	Новонароджені із судомами (n=21)	Новонароджені без судомного синдрому (n=33)
ФВ, %	66,8±2,2	69,7±3,1
СІ, л/хв.*м ²	3,28±0,4	4,38±0,5
ЧСС, уд./хв.	139±3	144±4

Як видно з наведених даних, новонароджені із судомним синдромом мають достовірно нижчий показник СІ, ніж немовлята без судом ($p < 0,05$), що свідчить про превалювання у них гіпокінетичного типу гемодинаміки.

Усім дітям проводився добовий моніторинг амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії. Судомний синдром у вигляді явних або субклінічних судом було виявлено у 21 (38,9%) дитини. Субклінічні судом, підтвержені виявленням судомних патернів за відсутності клініки генералізованих судом за даними амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії, мали 12 (22,2%) немовлят.

На підставі показників систолічного індексу, що був розрахований за даними доплерокардіографічного дослідження, усіх новонароджених було розподілено за типом центральної гемодинаміки на 3 групи: з гіпокінетичним, нормокінетичним або гіперкінетичним варіантами гемодинаміки.

Значення систолічного індексу, що відповідає нормокінетичному варіанту, складало 3,3-4,4 л/хв*м² [5,8].

Серед дітей із клінічно діагностованими судомами 66,7% мали гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки, 22,2% – нормокінетичний, 11,1% – гіперкінетичний. Схожий розподіл мав місце у групі дітей із субклінічними судомами: 58,3% – гіпокінетичний варіант, 25% – нормокінетичний, 16,7% – гіперкінетичний. Серед 33 дітей без судомного синдрому спостерігалось рівномір-

не розподілення варіантів центральної гемодинаміки: гіпокінетичний – 39,4%, нормокінетичний – 30,3%, гіперкінетичний – 30,3%.

Таким чином, за даними проведеного нами дослідження, не виявлено суттєвих відмінностей розподілу за типами центральної гемодинаміки у групах немовлят із клінічно виявленими судомами та субклінічними судомами. Обидві групи характеризуються превалюванням найбільш несприятливого – гіпокінетичного – варіанту центральної гемодинаміки – загалом у 61,9% дітей із судомним синдромом.

Висновки

Таким чином, суттєвих відмінностей за типами центральної гемодинаміки між немовлятами з клінічно діагностованими та субклінічними судомами не виявлено.

Прогностично несприятливий гіпокінетичний варіант центральної гемодинаміки мають 61,9% новонароджених із судомним синдромом.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи вище викладене, у подальших дослідженнях вважаємо доцільним провести клініко-інструментальне співставлення для уточнення та верифікації варіантів порушень з боку серцево-судинної та центральної нервової системи у новонароджених із судомним синдромом з урахуванням терміну гестації та маси при народженні.

Література

1. Знаменська Т.К., Толстанов О.К., Похилько В.І. та ін. Неонатологія з позиції сімейного лікаря. – Київ, 2015. – 432 с.
2. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. – Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2008. – 388 с.
3. Третьякова О. С. Феномен «оглушенного» миокарда при транзиторной ишемии миокарда новорожденных / О. С. Третьякова, И. В. Заднипрятный, Енг Лу Сан, Эмероди Чидера Кенечукву Розе // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2012. – Т.2, №1(3). – С.65-70.
4. Зедгенизова Е.В. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у новорождённых, перенесших перинатальную асфиксию / Е.В. Зедгенизова, Д.О. Иванов, С.Ю. Александрович и соавт. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – №5(51). – С.85-89.
5. Бойченко А.Д. Становлення центральної гемодинаміки у здорових новонароджених / А.Д. Бойченко, О.О. Ріга, А.В. Сенаторова та співавт. // Здоровье ребенка. – 2011. – №2(29). – С.103-106.
6. Sankar M.J. Seizures in the newborn / M.J. Sankar, R. Agarwal et al. // Indian J. Pediatr. 2008.- Feb;75(2).- P.149-155.
7. Абалова В.В. Современные представления о диагностической и прогностической информативности амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у новорождённых с перинатальным поражением центральной нервной системы / В.В. Абалова, М.Н. Дегтярева, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. – М., 2012. – Т. 7, №4. – С.17-26.
8. Кондратьева М.В. Состояние центральной гемодинамики у здоровых новорожденных детей и перенесших гипоксию / М.В. Кондратьева, Ф.П. Романюк // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11. – Вып. 4. – С. 181-189.

**СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ С СУДОРОЖНЫМ
СИНДРОМОМ**

*М.А. Гончарь, Т.А. Тесленко,
И.Ю. Кондратова, А.Д. Бойченко*

«Харьковский национальный
медицинский университет
Харьковский региональный
перинатальный центр
(г.Харьков, Украина)

Резюме. Статья посвящена актуальному вопросу современной неонатологии – состоянию центральной гемодинамики у новорожденных. Вследствие гипоксии нарушается регуляция деятельности сердца и сосудов, что влияет на энергетический обмен миокарда и приводит к снижению его сократительной способности, нарушениям ритма и проводимости.

Цель исследования: изучение особенностей центральной гемодинамики у новорожденных с судорожным синдромом.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 54 детей в раннем неонатальном периоде (анализ акушерского анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ, доплерэхокардиография, амплитудно-интегрированная электроэнцефалография).

Результаты и их обсуждение. Судорожный синдром был выявлен у 21 (38,9%) ребенка. Субклинические судороги, подтвержденные выявлением судорожных паттернов по данным амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии, имели 12 (22,2%) младенцев. Среди детей с клинически диагностированными судорогами 66,7% имели гипокINETический тип центральной гемодинамики, 22,2% - нормокINETический, 11,1% - гиперкинетический. Похожее распределение имело место в группе детей с субклиническими судорогами: 58,3% - гипокINETический вариант, 25% - нормокINETический, 16,7% - гиперкинетический. Среди 33 детей без судорожного синдрома наблюдалось равномерное распределения вариантов центральной гемодинамики: гипокINETический - 39,4%, нормокINETический - 30,3%, гиперкинетический - 30,3%.

Выводы. При обследовании новорожденных с судорожным синдромом при помощи доплерэхокардиографии не обнаружено существенных различий распределения по вариантам центральной гемодинамики у детей с клиническими и субклиническими судорогами. Новорожденные с судорожным синдромом имеют достоверно более низкий показатель систолического индекса, чем младенцы без судорог ($p < 0,05$), что свидетельствует о превалировании у них прогностически неблагоприятного гипокINETического типа центральной гемодинамики. По данным нашего исследования его имеют 61,9% новорожденных с судорожным синдромом.

Ключевые слова: новорожденные; центральная гемодинамика; судороги.

**CONDITION OF CENTRAL
HEMODYNAMICS
IN NEWBORNS WITH CONVULSIONS**

*M.Gonchar, T.Teslenko,
I.Kondratova, A.Boychenko*

Kharkiv National Medical University
Department of Pediatrics No1
and Neonatology
Kharkiv Regional Perinatal Center
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. The article is devoted to topical issue of the modern neonatology - to the condition of the central hemodynamics of newborns. The regulation of heart and blood vessels activity is impaired as a result of hypoxia. It affects on energy metabolism of myocardium and reduces contractile capacity of myocardium with arrhythmias and conduction abnormalities.

Materials and Methods. The examination of 54 infants in the early neonatal period (the analysis of the obstetric anamnesis, physical examination, ECG, Doppler echocardiography, amplitude-integrated EEG) was conducted.

Results and Discussion. Convulsions were found in 21 (38.9%) children. Subclinical convulsions with convulsive patterns according to amplitude-integrated electroencephalography were 12 (22.2%) infants. 66.7% of children with clinical convulsions had hypokinetic type of central hemodynamics, 22.2% - normokinetic, 11.1% - hyperkinetic. A similar division was in the group of children with subclinical convulsions: 58.3% - hypokinetic type, 25% - normokinetic, 16.7% - hyperkinetic. 33 babies without convulsions had equal distribution of variants of central hemodynamics: hypokinetic - 39.4% normokinetic - 30.3%, hyperkinetic - 30.3%.

Conclusions. At examination of newborns with a convulsive syndrome by means of Doppler echocardiography it wasn't revealed significant differences of distribution by variants of the central hemodynamics in children with clinical and subclinical convulsions. Neonates with a convulsive syndrome have authentically lower indicator of a systolic index, than babies without convulsions ($p < 0.05$), that testifies about the prevalence in them prognostically unfavorable hypokinetic type of the central hemodynamics. According to our research 61,9% of newborns with a convulsive syndrome have it.

Key words: «newborns; central hemodynamics; convulsions».

УДК: 616.94-053.2/.5-008-07-08-037.72

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ IL-2, IL-6, IL-8, TNF α ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСА ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ

І.М. Ячник

НДСЛ «ОХМАТДИТ», Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (м.Київ, Україна)

Резюме. Медіатори запалення накопичуються в організмі зразу після контакту з інфектом. Це обумовлює інтерес до них як біомаркерів септичного стану дитини. Діагностична цінність IL-2, IL-6, IL-8, TNF α досліджувалася у 48 пацієнтів: у 23 випадках був встановлений діагноз сепсис відповідно до Міжнародних критеріїв для дітей, у 25 випадках – синдром системної запальної відповіді (ССЗВ). До останньої групи були включені діти хірургічного профілю, обстежені протягом раннього післяопераційного періоду – 3–5 діб після планових хірургічних втручань без інфекційних ускладнень.

Середній вік дітей, яким було встановлено діагноз сепсису, складав $28,1 \pm 0,2$ міс. і мало чим відрізнявся від дітей, які мали ознаки ССЗВ, що склав $26 \pm 0,3$ міс. Серед обстежених хворих з групи сепсису та ССЗВ дітей до року була переважна більшість – 114 (78%), від 2 до 5 років – 14 (9,5%), від 6 до 12 років – 11 (7,5%) та від 13 до 18 років – 8 (5,4%). Хлопчиків було більше – 92 (63%), ніж дівчаток – 54 (36,9%) відповідно.

Діти з ретроспективної групи склали вік $26,5 \pm 0,4$ міс. Група дітей до року мала переважну більшість – 30 (75%), від 2 до 5 років – 5 (12,5%), від 6 до 12 років – 3 (7,5%) та від 13 до 18 років – 2 (5%). Як і в інших групах хлопчиків було більше – 25 (62,5%), ніж дівчаток – 15 (37,5%), відповідно.

Середній строк від початку захворювання до госпіталізації до ВРІТ складав $5,7 \pm 0,5$ діб. Більшість хворих була переведена з інших стаціонарів (ЦРЛ, міські та обласні лікарні) – 90 (61,6%), що було зумовлено тяжкістю стану та хірургічним профілем патології. З дому поступило 8 (5,4%) дітей, решта – з інших відділень лікарні – 48 (32,8%).

За результатами дослідження встановлено: 1. Порівняно з ССЗВ переважно збільшується концентрація IL-2 та IL-8, тоді як IL-6 – лише незначно, а TNF α – навіть зменшується. 2. Зростання IL-2, IL-8 та IL-6 є чутливими ознаками для сепсису. У порядку збільшення чутливості їх можна розташувати наступним чином: IL-6 < IL-8 < IL-2. Проте специфічність їх є незадовільною, коливається в межах 6,2–20,8%, у порядку зростання маркери розташовуються так: IL-2 < IL-8 < IL-6. 3. Нами зазначено відносний рівень норми з метою диференційної діагностики сепсису: для IL-2 рівень становить 105,2 нг/мл, IL-6 – 23 нг/мл, IL-8 – 183,7 нг/мл супроводжується збільшенням специфічності показників до 75%, 58,3%, 83,3% з одночасним зменшенням чутливості – відповідно до 25%, 41,6%, 16,6%.

Ключові слова. інтерлейкін (IL); тумор некротичний фактор альфа (TNF α); сепсис; синдром системної запальної відповіді (ССЗВ); синдром поліорганної недостатності.

Вступ

Медіатори запалення накопичуються в організмі зразу після контакту з інфектом. Це обумовлює інтерес до них як біомаркерів септичного стану дитини. Метааналіз і систематичний огляд досліджень діагностичної цінності медіаторів запалення для верифікації сепсису, тяжкого сепсису порівняно із ССЗВ, у загальній популяції та у дітей з імунокомпетентністю відсутній. Відомий метааналіз значення цих біомаркерів як предикторів несприятливого перебігу фебрильної нейтропенії у дітей і дорослих молодого віку [1].

Автори аналізу не змогли прийти к остаточному висновку щодо можливості застосування біомаркерів у клініці, констатували необхідність подальшого пошуку в цьому напрямку. Це відзеркалює загальну тенденцію поодиноких досліджень з різною якістю дизайну, відповідно до яких концентрація медіаторів запалення підвищується як при сепсисі, так і при ССЗВ, і тому діагностична цінність залишається суперечливою [2, 3]. Виконані дослідження не змогли підтвердити раніше отримані висновки Lichtenstern С. і співавт., 2012, які констатували, що IL-6 корелює із тяжкістю сепсису [4]; а також Panasek Е.А. і співавт., 2004, які прийшли до висновку, що IL-6 є предиктором виживання протягом 28 діб після ви-

никнення сепсису [5]. Діагностична цінність IL-2, IL-6, IL-8, TNF α досліджувалася у 48 пацієнтів: у 23 випадках був встановлений діагноз сепсис відповідно до Міжнародних критеріїв для дітей, 25 – ССЗВ. До останньої групи були включені діти хірургічного профілю, обстежені протягом раннього післяопераційного періоду – 3–5 діб після планових хірургічних втручань без інфекційних ускладнень.

Мета та завдання дослідження

Визначити діагностичну цінність показників IL-2, IL-6, IL-8, TNF α для діагностики сепсису та його ускладнень у дітей

Матеріали та методи

Відповідно до критеріїв SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (2005), у всіх обстежених хворих було визначено дві або більше ознак системної запальної відповіді, серед яких обов'язковою була наявність лихоманки або гіпотермії, лейкопенії або лейкоцитозу, або наявність понад 12% молодих форм лейкоцитів. Також враховувалась наявність тахікардії та тахіпноє. За наявності ознак респіраторного дистрес-синдрому, гемодинамічних розладів та/або дисфункції двох або більше органів (коагулопатія, ниркова або печінкова недостатність) вста-

новлювався діагноз сепсису та тяжкого сепсису. Значні гемодинамічні розлади у вигляді збільшення часу заповнення капілярів (симптом «блідої плями») понад 5 сек. у поєднанні з розладами периферичного пульсу, тахікардією, ознаками гіперперфузії нирок (діурез менше 0,5 мл/кг/год) були підставою для діагностики септичного шоку та синдрому поліорганної недостатності. На додаток до клінічних ознак ми проводили імуноферментне визначення IL-2, IL-6, IL-8, TNF α . Використані загальноприйняті методи варіаційної статистики при достовірності відмінностей за критерієм Стьюдента $p < 0,05$.

Характеристика пацієнтів. Середній вік дітей, яким було встановлено діагноз сепсису, складав $28,1 \pm 0,2$ міс. і мало чим відрізнявся від дітей, які мали ознаки ССЗВ, що склав $26 \pm 0,3$ міс. Серед обстежених хворих з групи сепсису та ССЗВ дітей до року була переважна більшість – 114 (78%), від 2 до 5 років – 14 (9,5%), від 6 до 12 років – 11 (7,5%) та від 13 до 18 років – 8 (5,4%). Хлопчиків було більше – 92 (63%), ніж дівчаток – 54 (36,9%), відповідно.

Діти з ретроспективної групи склали вік $26,5 \pm 0,4$ міс. Група дітей до року мала переважну

більшість – 30 (75%), від 2 до 5 років – 5 (12,5%), від 6 до 12 років – 3 (7,5%) та від 13 до 18 років – 2 (5%). Як і в інших групах, хлопчиків було більше – 25 (62,5%), ніж дівчаток – 15 (37,5%), відповідно.

Середній строк від початку захворювання до госпіталізації до ВРІТ складав $5,7 \pm 0,5$ доби. Більшість хворих була переведена з інших стаціонарів (ЦРЛ, міські та обласні лікарні) – 90 (61,6%), що було зумовлено тяжкістю стану та хірургічним профілем патології. З дому надійшло 8 (5,4%) дітей, решта – з інших відділень лікарні – 48 (32,8%).

Для визначення діагностичної цінності медіаторів запалення приймалася максимальна зафіксована у досліджених пацієнтів концентрація на момент госпіталізації. Рівень IL-2 у дітей за умов сепсису дорівнював $105,2 \pm 1,6$ пг/мл, ССЗВ – $69,3 \pm 2,1$ пг/мл ($P < 0,05$) (табл. 1). Також була виражена різниця за рівнем IL-8, який перевищував показник у дітей з ССЗВ в середньому на $96,4$ мг/мл ($P < 0,05$). Концентрація IL-6 різнилася між групами менш суттєво: вона складала $23,04 \pm 0,8$ пг/мл у пацієнтів з сепсисом і $20,18 \pm 0,7$ – ССЗВ. А рівень TNF α взагалі був більше в 1,5 рази на фоні ССЗВ ($25,2 \pm 0,6$ пг/мл при ССЗВ, $16,6 \pm 0,6$ – сепсисі, $P < 0,05$).

Таблиця 1

Концентрація IL-2, IL-6, IL-8, TNF α у дітей із сепсисом та синдромом системної запальної відповіді (M \pm m)

Показники	Діти із встановленим діагнозом сепсис (n=25)	Діти із синдромом системної запальної відповіді без інфекційних процесів (n=23)	P
Концентрація IL-2, пг/мл	$105,2 \pm 1,6$	$69,3 \pm 2,1$	
Концентрація IL-6, пг/мл	$23,04 \pm 0,8$	$20,18 \pm 0,7$	
Концентрація IL-8, пг/мл	$183,6 \pm 1,8$	$87,2 \pm 1,7$	
Концентрація TNF α , пг/мл	$16,6 \pm 0,6$	$25,2 \pm 0,6$	

Концентрація IL-2 була підвищеною у 23 дітей (92%) і залишалася в нормі у 2 пацієнтів (8%) із 25 дітей із сепсисом, при ССЗВ відповідно в 22 (95,6%) і 2 (4,3%) випадках із 23 до-

сліджених (табл. 2). Це дозволяє розрахувати специфічність та чутливість маркеру для встановлення діагнозу сепсис: чутливість – 93,5%, специфічність – 6,2%.

Таблиця 2

Частота підвищеної та нормальної концентрації інтерлейкіну-2 у дітей із сепсисом і синдромом системної запальної відповіді та розрахунок чутливості та специфічності

Результат визначення концентрації IL-2	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із сепсисом (n = 25)	із ССЗВ (n = 23)		
Більше норми	23	22	45	Чутливість = 93,5% Специфічність = 6,2%
В нормі	2	1	3	
Всього	25	23	48	

Концентрація IL-2 у хворих із сепсисом була майже у 2 рази вище, ніж в групі із ССЗВ. Розрахунок специфічності та чутливості не для концентрації маркеру понад норми, а саме для рівня $105,2$ пг/мл наведено в табл.3. Чутливість дорівнювала 25%, специфічність – 75%.

Концентрація IL-6 була підвищеною у 21 дітей

(84%) і залишалася в нормі у 4 пацієнтів (16%) із 25 дітей із сепсисом. Відповідний розрахунок діагностичної значимості показника наведений у табл. 4. Чутливість становила 79,1%, специфічність – 20,8%. Розрахунок значимості підвищеного рівня 23 пг/мл поданий у табл. 5. Чутливість дорівнювала 41,6%, специфічність – 58,3%.

Таблиця 3

**Чутливість та специфічність концентрації інтерлейкіну-2 105,2 пг/мл
і вище для диференційної діагностики сепсису та синдрому системної
запальної відповіді**

Результат визначення концентрації IL-2	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із сепсисом	із ССЗВ (n = 23)		
(n = 25)	із ССЗВ	22	45	Чутливість = 25% Специфічність = 75%
(n = 23)		1	3	
Концентрація понад 105,2 пг/мл	8	4	12	
Концентрація 105,2 пг/ мл і нижче	17	19	36	
Всього	25	23	48	

Таблиця 4

**Частота підвищеної та нормальної концентрації інтерлейкіну-6 у дітей
із сепсисом синдромом системної запальної відповіді
та розрахунок чутливості та специфічності**

Результат визначення концентрації IL-6	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із сепсисом	із ССЗВ		
	(n = 25)	(n = 23)		
Більше норми	21	17	38	Чутливість = 79,1% Специфічність = 20,8%
В нормі	4	6	10	
Всього	25	23	48	

Таблиця 5

**Чутливість та специфічність концентрації інтерлейкіну-6 23 пг/мл
і вище для диференційної діагностики сепсису та синдрому
системної запальної відповіді**

Результат визначення концентрації IL-6	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із сепсисом (n = 25)	із ССЗВ (n = 23)		
Концентрація понад 23,04 пг/мл	12	8	20	Чутливість = 41,6% Специфічність = 58,3%
Концентрація 23,04 пг/ мл і нижче	13	15	28	
Всього	25	23	48	

Концентрація IL-8 була підвищеною у 24 дітей (96%) і залишалася в нормі у 1 пацієнтів (4%) із 25 дітей із сепсисом. При ССЗВ рівень IL-8 був збільшений у 19 (82,6%), нормальною – 4 (17,3%) із 23 досліджених хворих (табл. 6). Це стало підґрунтям для розрахунку чутливості і специфічності маркера для встановлення діагнозу сепсису. Чутливість становила 89,5%, специфічність 10,4%.

Концентрація IL-8 у хворих із сепсисом була майже у 2 рази вище, ніж в групі із ССЗВ. Розрахунок специфічності та чутливості не для концентрації маркера понад норми, а саме для рівня 183,67 пг/мл наведений у табл. 7. Чутли-

вість становила 16,6%, специфічність – 83,3%.

Рівень TNF α збільшувався у 9 дітей (36%) і залишався в нормі у 16 пацієнтів (64%) із 25 дітей із сепсисом. При синдромі ССЗВ підвищувався в 9 (39,1%), був в нормі – 14 (60,8%) випадках. Розрахунок чутливості та специфічності маркера наведений у табл. 8. Чутливість становила 37,5%, специфічність – 14,4%.

Вище наводилось, що концентрація середня концентрація TNF α при сепсисі навіть була нижчою на 8,6 пг/мл, ніж при ССЗВ. Це стає підґрунтям для розрахунку чутливості і специфічності саме цього рівня для встановлення діагнозу ССЗВ (табл. 9).

Таблиця 6

Частота підвищеної та нормальної концентрації інтерлейкіну-8 у дітей із сепсисом і синдромом системної запальної відповіді та розрахунок чутливості та специфічності

Результат визначення концентрації IL-8	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із сепсисом (n = 25)	із ССЗВ (n = 23)		
Більше норми	24	19	43	Чутливість = 89,5% Специфічність = 10,4%
В нормі	1	4	5	
Всього	25	23	48	

Таблиця 7

Чутливість та специфічність концентрації ІЛ-8 183,67 пг/мл і вище для диференційної діагностики сепсису та синдрому системної запальної відповіді

Результат визначення концентрації IL-8	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із сепсисом (n = 25)	із ССЗВ (n = 23)		
Концентрація понад 183,67 пг/мл	4	4	8	Чутливість = 16,6% Специфічність = 83,3%
Концентрація 183,67 пг/мл і нижче	21	19	40	
Всього	25	23	48	

Таблиця 8

Частота підвищеної та нормальної концентрації фактору некрозу пухлини дітей із сепсисом і синдромом системної запальної відповіді та розрахунок чутливості та специфічності

Результат визначення концентрації TNF α	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із сепсисом (n = 25)	із ССЗВ (n = 23)		
Більше норми	9	9	18	Чутливість = 37,5% Специфічність = 14,4%
В нормі	16	14	30	
Всього	25	23	48	

Таблиця 9

Чутливість та специфічність концентрації фактору некрозу пухлини 25,2 пг/мл встановлення діагнозу синдрому системної запальної відповіді

Результат визначення концентрації TNF α	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із сепсисом (n = 25)	із синдромом системної запальної відповіді (n=23)		
Концентрація понад 25,23 пг/мл	4	6	10	Чутливість = 20,8% Специфічність = 79,1%
Концентрація 25,23 пг/мл і нижче	21	17	38	
Всього	25	23	48	

Відповідно до міжнародних критеріїв, до категорії "тяжкий сепсис" відносяться хворі на сепсис із дисфункцією органів і систем. Таким чином, вилученням із загальної групи хворих на сепсис

пацієнтів із тяжким сепсисом і визначення в них рівня IL-2, IL-6, IL-8 та TNF α може дати можливість навести ту концентрацію, яка характерна саме для пацієнтів із дисфункцією органів.

Із загальної когорти 25 хворих на сепсис його тяжкий варіант перебігу був констатований у 10 випадках. Середня концентрація максимальної величини маркерів у пацієнтів із тяжким перебігом, у порівнянні із сепсисом, наведена в табл. 10. Розрахунок чутливості та специфічності відповідної концентрації, яка саме характерна для діагностики органної дисфункції у хворих на сеп-

сис, що відповідає темі наукової роботи, поданий в табл. 11 – 14.

Концентрація ІЛ-2 у хворих з тяжким сепсисом була на 11,6 пг/мл вище, ніж із сепсисом, ІЛ-6 – 10,7 нг/мл ІЛ-8 – 95,6 нг/мл, TNF α – 32,9 нг/мл. Чутливість та специфічність маркерів у відповідному порядку склала 40% та 60% для ІЛ-2; 32% і 68% – ІЛ-6; 16% і 84% – ІЛ-8; 16% і 84% – TNF α .

Таблиця 10

Концентрація інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, фактору некрозу пухлини у дітей із тяжким сепсисом та сепсисом (M \pm m)

Показники	Діти із встановленим діагнозом тяжкий сепсис (n=10)	Діти із сепсисом (n=15)	P
Концентрація ІЛ-2, пг/мл	94,5 \pm 0,6	82,9 \pm 0,5	p > 0,05
Концентрація ІЛ-6, пг/мл	32,4 \pm 1,5	21,7 \pm 1,7	p > 0,05
Концентрація ІЛ-8, пг/мл	241,8 \pm 0,8	146,2 \pm 0,7	p > 0,05
Концентрація TNF α , пг/мл	36,7 \pm 2,1	3,79 \pm 2,0	p > 0,05

Таблиця 11

Чутливість та специфічність концентрації інтерлейкіну-2 для диференційної діагностики сепсису та тяжкого сепсису, який характеризується дисфункцією органів і систем

Результат визначення концентрації ІЛ-2	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із тяжким сепсисом (n = 10)	із сепсисом (n = 15)		
Концентрація понад 94,5 нг/мл	4	6	10	Чутливість = 40% Специфічність = 60%
Концентрація 94,5 мг/л і нижче	6	9	15	
Всього	10	15	25	

Таблиця 12

Чутливість та специфічність концентрації інтерлейкіну-6 для диференційної сепсису та тяжкого сепсису, який характеризується дисфункцією органів і систем

Результат визначення концентрації ІЛ-6	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із тяжким сепсисом (n = 10)	із сепсисом (n = 15)		
Концентрація понад 32,4 нг/мл	6	2	8	Чутливість = 32% Специфічність = 68%
Концентрація 43,4 мг/л і нижче	4	13	17	
Всього	10	15	25	

Таблиця 13

Чутливість та специфічність концентрації інтерлейкіну-8 для диференційної сепсису та тяжкого сепсису, який характеризується дисфункцією органів і систем

Результат визначення концентрації ІЛ-8	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із тяжким сепсисом (n = 10)	із сепсисом (n = 15)		
Концентрація понад 241,8 нг/мл	2	2	4	Чутливість = 16% Специфічність = 84%
Концентрація 241,8 мг/л і нижче	8	13	21	
Всього	10	15	25	

Таблиця 14

**Чутливість та специфічність концентрації фактору некрозу пухлини
для диференційної діагностики сепсису та тяжкого сепсису,
який характеризується дисфункцією органів і систем**

Результат визначення концентрації TNF α	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із тяжким сепсисом (n = 10)	із сепсисом (n = 15)		
Концентрація понад 36,7 нг/мл	3	1	4	Чутливість = 16% Специфічність = 84%
Концентрація 36,7 мг/л і нижче	7	14	21	
Всього	10	15	25	

Висновки

1. Порівняно з ССЗВ, у дітей за умов встановлення діагнозу сепсис, переважно збільшується концентрація IL-2 та IL-8, тоді як IL-6 – лише незначно, а TNF α – навіть зменшується.

2. Зростання IL-2, IL-8 та IL-6 є чутливими ознаками для сепсису. У порядку збільшення чутливості їх можна розташувати наступним чином: IL-6 < IL-8 < IL-2. Проте специфічність їх є не-

задовільною, коливається у межах 6,2–20,8%, у порядку зростання маркери розташовуються так: IL-2 < IL-8 < IL-6.

3. Нами зазначено відносний рівень норми з метою диференційної діагностики сепсису: для IL-2 – 105,2 пг/мл, IL-6 – 23 пг/мл, IL-8 – 183,7 пг/мл, що супроводжується збільшенням специфічності показників до 75%, 58,3%, 83,3% з одночасним зменшенням чутливості – відповідно до 25%, 41,6%, 16,6%.

Література

1. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer / R.S.Philips, R.Wade, T. Lehrnbecher [et al.] // BMC Medicine. – 2012. – Vol.10. – P.6.
2. Kinetics of changes in serum concentrations of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein after elective abdominal surgery. Can it be used to detect postoperative complications? / J.Barbic, D.Ivic, T. Alkgamis [et al.] // Coll. Antropol. – 2013. – V. 37. – P. 195–201.
3. Interleukin-6 – a potential mediator of lethal sepsis after major thermal trauma: evidence for increased IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells / B. Schlüter, B. König, U. Bergmann [et al.] // J. Trauma. – 1991. – V. 31. – P. 1663–1670.
4. C. Lichtenstern, Weigand Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? / C. Lichtenstern, T. Brenner, H.J. Bardenheuer // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2012. – V. 25. – P. 328–336.
5. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels / E.A.Panacek, J.C.Marshall, T.E. Alberston [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – V. 32. – P. 2173–2182.

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ IL-2, IL-6,
IL-8, TNF α ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА
И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ**

Ячник И.Н.

НДСБ «ОХМАТДЕТ»,
Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л.Шупика
(м.Київ, Україна)

Резюме. Медиаторы воспаления накапливаются в организме сразу после контакта с инфектом. Это обуславливает интерес к ним как биомаркерам септического состояния ребенка. Диагностическая ценность IL-2, IL-6, IL-8, TNF α исследовалась у 48 пациентов: в 23 случаях был установлен диагноз сепсиса в соответствии с Международными критериями для детей, в 25 случаях – ССВО. В последнюю группу были включены дети хирургического профиля, обследованные на протяжении раннего послеоперационного периода – 3 – 5 суток после плановых хирургических вмешательств без инфекционных осложнений.

Средний возраст детей с сепсисом составля-

**THE DIAGNOSTIC VALUE OF THE IL-2, IL-6,
IL-8, TNFA FOR DIAGNOSIS OF SEPSIS AND
ITS COMPLICATIONS IN CHILDREN**

I.M. Yachnyk

NCSC «ОКНМАТДЫТ»,
National Medical Academy of Postgraduate
Education
name P. L. Shupyk
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Inflammatory mediators accumulate in the body immediately after contact with infekta. This leads to an interest in them as biomarkers septic child condition. The diagnostic value of the IL-2, IL-6, IL-8, TNF α was studied at 48 patients: in 23 cases was diagnosed sepsis, in accordance with international standards for children 25 - SIRS The last group included children surgical, studied during the early postoperative period - 3 - 5 days after the scheduled surgery without infection

The average age of children with sepsis is 28,1 \pm 0,2 months. And not much different from children with SIRS criteria that was 26 \pm 0,3 months. Among the examinees from the group of sepsis and

ет $28,1 \pm 0,2$ мес., мало чем отличается от детей с признаками ССВО, и что составил $26 \pm 0,3$ мес. Среди обследованных больных из группы сепсиса и ССВО детей до года было преимущественное большинство – 114 (78%), от 2 до 5 лет – 14 (9,5%), от 6 до 12 лет – 11 (7,5%) и от 13 до 18 лет – 8 (5,4%). Мальчиков было больше – 92 (63%), чем девочек – 54 (36,9%) соответственно. Дети из ретроспективной группы составляли возраст $26,5 \pm 0,4$ мес. Группа детей до года составляла большинство – 30 (75%), от 2 до 5 лет – 5 (12,5%), от 6 до 12 лет – 3 (7,5%) и от 13 до 18 лет – 2 (5%). Как и в других группах, мальчиков было больше – 25 (62,5%), чем девочек – 15 (37,5%) соответственно.

Средний срок от начала заболевания до госпитализации в ОРИТ составлял $5,7 \pm 0,5$ суток. Большинство больных было переведено из других стационаров (ЦРБ, городские и областные больницы) – 90 чел. (61,6%), что было обусловлено тяжестью состояния и хирургическим профилем патологии. Из дома поступило 8 (5,4%) детей, остальные – из других отделений больницы – 48 (32,8%).

Результатами исследования установлено: 1. По сравнению с ССВО, у детей при сепсисе преимущественно увеличивается концентрация IL-2 то IL-8, тогда как IL-6 - лишь незначительно, а TNF α - даже уменьшается. 2. Рост показателей IL-2, IL-8 и IL-6 являются чувствительными признаками для сепсиса. В порядке увеличения чувствительности их можно расположить следующим образом: IL-6 < IL-8 < IL-2. Однако специфичность их является не удовлетворительной, колеблется в пределах 6,2-20,8%, в порядке возрастания маркеры располагаются таким образом: IL-2 < IL-8 < IL-6. 3. Нами определён относительный уровень нормы с целью дифференциальной диагностики сепсиса: для IL-2 - 105,2 пг / мл, IL-6 - 23 пг / мл, IL-8 - 183,7 пг / мл, что сопровождается увеличением специфичности показателей до 75% , 58,3%, 83,3% с одновременным уменьшением чувствительности -соответственно до 25%, 41,6%, 16,6%.

Ключевые слова. Интерлейкин (IL), тумор некротический фактор альфа (TNF α), сепсис, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), синдром полиорганной недостаточности.

SIRS children under one year were in the majority - 114 (78%), from 2 to 5 years - 14 (9.5%), from 6 to 12 years - 11 (7.5%) and 13 up to 18 - 8 (5.4%). Boys were more - 92 (63%) than girls - 54 (36.9%), respectively. Children with retrospective age group accounted for $26,5 \pm 0,4$ months. A group of children under one year had a majority - 30 (75%), from 2 to 5 years - 5 (12.5%), from 6 to 12 years - 3 (7.5%) and from 13 to 18 years - 2 (5%). As in other groups of boys were more - 25 (62.5%) than girls - 15 (37.5%), respectively.

The average time from onset to hospitalization in the ICU was $5,7 \pm 0,5$ days. Most of the patients were transferred from other hospitals (CRH, urban and regional hospitals) - 90 (61.6%), which was due to the severity of the condition and surgical pathology. From the house received 8 (5.4%) children, the rest - from other departments of the hospital - 48 (32.8%).

1) As compared with SIRS the high concentration of IL-2 the IL-8, while the IL-6 - only slightly, and TNF α - even decreases. 2) Growth of IL-2, IL-8 and IL-6 sensitive signs of sepsis. In order to increase the sensitivity can be arranged as follows: IL-6 < IL-8 < IL-2. However, their poor specificity varies within 6,2-20,8%, in increasing order of markers are arranged: IL-2 < IL-8 < IL-6. 3) We have noted the relative level of standards for the purpose of differential diagnosis of sepsis for the IL-2 level of 105.2 pg / ml, IL-6 - 23 pg / ml, IL-8 - 183.7 pg / ml, followed by increasing the specificity to 75% , 58.3%, 83.3% with simultaneous reduction of the sensitivity to 25%, respectively, 41.6%, 16.6%.

Keywords: Interleukin (IL), tumor necrosis factor alpha (TNF α), sepsis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome.

УДК: 616.34 –089.87–0532–07-08

О.М. Горбатюк

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

СИНДРОМ КОРОТКОЇ КИШКИ У НЕМОВЛЯТ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ЗА ДАНИМИ ЛІТЕРАТУРНОГО ОГЛЯДУ І ВЛАСНОГО ДОСВІДУ

Резюме. Синдром короткої кишки (СКК) у новонароджених і дітей грудного віку розвивається при втраті значної довжини тонкої кишки і її функціональної неповноцінності. Проблема СКК досі актуальна через велику кількість хірургічних втручань у доношених і недоношених новонароджених. Основними клінічними проявами СКК є виражена мальабсорбція, мальдігестія і трофологічна кишково недостатність. Діти, які мають СКК, вимагають індивідуальних схем лікування та тривалої парентеральної підтримки до повної адаптації кишечника. Вони повинні постійно знаходитися під наглядом лікарів, з регулярним моніторингом загального стану та лабораторних показників з метою профілактики серйозних ускладнень. Лікування дітей з СКК спрямоване на досягнення адекватного ентерального харчування пацієнта.

Ключові слова: синдром короткої кишки, новонароджені і діти грудного віку, велика резекція кишки, діагностика, лікування.

Вступ

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) є складною і багатофункціональною системою, без якої підтримати розвиток і життєдіяльність новонародженої дитини не можливо. Кожен з відділів ШКТ має свої анатомічні та функціональні особливості. Тонка кишка забезпечує нормальний перебіг процесів травлення та всмоктування речовин, які необхідні дитині для розвитку і повноцінної життєдіяльності [6]. Синдром короткої кишки (СКК) у немовляти – це стан, який виникає при резекції великого сегменту тонкої кишки і характеризується недостатністю функції тонкої кишки. Цей синдром, за аналогією з хворобою резектованого шлунку деякі дослідники називають хворобою резектованого кишечника [3, 37]. Характеризується він, насамперед, недостатністю функції тонкої кишки [3, 5, 37, 39]. Прогрес неонатології, дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, неонатальної хірургії збільшують шанси на виживання новонароджених і дітей грудного віку після масивних резекцій тонкої кишки, у тому числі, і у недоношених, які мають високий ризик розвитку ускладнень і негативних наслідків при СКК (3, 29, 37, 39).

Питання вивчення хірургічних станів у новонароджених, які передують розвитку СКК, розглядаються дитячими хірургами вже тривалий час, проте СКК і на сьогодні залишається складною і не вирішеною хірургічною проблемою. Відсутність єдиної лікувальної стратегії та невирішеність і спірність багатьох питань СКК у немовлят обумовлюють необхідність обговорення даної проблеми серед широкого кола спеціалістів (дитячих хірургів, неонатологів, дитячих анестезіологів і реаніматологів, педіатрів, гастроентерологів, неврологів тощо). Тому вельми актуальним є огляд літератури з проблеми синдрому короткої кишки у немовлят з метою ознайомлення лікарів з сучасним станом даної проблеми.

Термінологія

Термін «коротка кишка» вперше був запропонований у 1967 році Rickham для визначення патології, при якій у новонародженого є в наявності 75 см або менше тонкої кишки, тобто 30%

від її нормальної довжини у цій віковій групі [1]. Більшість дитячих хірургів вважають, що при збереженому ілеоцекальному куті дитина може жити на ентеральному харчуванні при довжині тонкої кишки 30 см і більше, а при відсутності ілеоцекального кута – при довжині тонкої кишки не менше 50 см [3, 5]. За D.W.Wilmore, довжина залишку тонкої кишки у новонароджених має бути 15 см при збереженій баугінієвій затулці чи 40 см при її відсутності [41].

У літературі і практичних спостереженнях багатьох світових клінік є відомості про дітей, які вижили і при меншій довжині залишеної тонкої кишки, або, навпаки, загинули при більшій її довжині із-за розладів харчування і всмоктування. Тому велика кількість клініцистів керуються в практичній роботі і надають перевагу функціональному визначенню СКК і трактують його як тяжкі порушення травлення і мальабсорбцію, що пов'язані з втратою значної частини функціонально активної (адсорбуючої) поверхні тонкої кишки [3,5, 21, 25,37].

Етіологія

Найчастішими причинами масивної резекції тонкої кишки у новонароджених, що можуть призвести до виникнення СКК, є вроджені вади розвитку кишки (множинні атрезії тонкої кишки – приблизно у 9% випадків, гастрошизис та омфалоцеле - у 15% випадків, інші – у 4% випадків) та некротичний ентероколіт (НЕК) з поширеним ураженням тонкої кишки – у 16% випадків. СКК зустрічається у пацієнтів із заворотом тонкої кишки, кишковою інвагінацією з некрозом тонкої кишки, хворобою Гіршпрунга з тотальним агангліозом кишечника, хворобою Крона, внутрішніми грижами тощо [2, 39]. Приблизно до 30% пацієнтів з СКК мають вроджені вади розвитку [3, 5, 30, 37]. При хірургічних втручаннях з приводу цих патологічних станів виникає необхідність у видаленні значної частини тонкої кишки, виведенні «високих» стом, що призводить до ентеральної недостатності з розвитком синдрому мальабсорбції і мальдігестії.

Епідеміологія

Недавнє ретроспективне когортне досліджен-

ня, що проводилось у Торонто, дозволило оцінити захворюваність і смертність при СКК. За результатами цього дослідження захворюваність на СКК склала 24,5 випадки на 100000 народжених живими, а смертність від СКК – 37,5% у перерахунку на дітей віком до 4 років. У м. Грац (Австрія) показник смертності дітей від СКК склав 15 – 25%, а вартість лікування 1 пацієнта складає 100000 – 150000 доларів в рік [42]. Велика кількість епідеміологічних досліджень відносно СКК базується на даних про пацієнтів, які знаходяться на домашньому парентеральному харчуванні. Так, у США приблизно 10 – 20 тис. хворих постійно отримують парентеральне харчування вдома з приводу СКК [26].

Епідеміологічних досліджень щодо рівня захворюваності на СКК у дітей в Україні немає. Проте зрозуміло, що частота даного синдрому не матиме тенденції до зниження, а можливо й буде збільшуватись, через зростання кількості хірургічних втручань у немовлят з тяжкою вродженою і набутою інтраабдомінальною патологією.

Патофізіологія

Мальабсорбція (порушення процесів всмоктування поживних речовин в кишечнику), мальдігестія (розлади травлення в кишечнику) та трофологічна недостатність (дисбаланс між надходженням поживних речовин і потребою організму в них) є базовими і клінічними проявами СКК. Тонка кишка є основним відділом травного каналу, де відбувається всмоктування продуктів гідролізу харчових продуктів, вітамінів, мінеральних речовин, води. Травлення і всмоктування харчових інгредієнтів починається у 12-палій кишці – тут всмоктується залізо. У голодній кишці відбувається всмоктування жиру, вуглеводів, білків, вітамінів. Клубова кишка є єдиним місцем всмоктування вітаміну В12 і солей жовчних кислот. Висока швидкість всмоктування і великий обсяг транспорту речовин крізь слизову оболонку забезпечуються великою площею кишки з хімусом завдяки наявності циркулярних або спіральних смужок слизової оболонки (клапанів Керкринга), кишкових ворсинок та мікророслин на вільних поверхнях епітеліальних клітин та їх скорочувальній активності [5, 6, 7].

Ступінь патологічних морфо-функціональних змін після резекції частини тонкої кишки залежить від:

- місця і ступеня резекції кишки;
- наявності чи відсутності ілеоцекального клапану;
- функції частини тонкої кишки, що залишилась;
- функції шлунку, підшлункової залози, печінки;
- виду операції, яка може закінчитись формуванням єюностоми, ілеостомією, формуванням ентероколоанастомозу.

Резекція голодної кишки в прогностичному плані є більш сприятливою, ніж резекція клубової кишки. Це пояснюється тим, що при наявності достатньої довжини клубової кишки остання здатна адаптуватися і перебрати на себе функції голодної кишки. Проте, при резекції голодної кишки страждає процес ферментації внаслідок втрати інтестинальних гормонів, що продукуються голодною кишкою, при цьому зменшується жовчна

і панкреатична секреція, а підвищення рівня гастрину викликає шлункову гіперсекрецію, що може призвести до ушкодження слизової оболонки тонкої кишки, що залишилась [28, 31].

Резекція клубової кишки зменшує здатність поглинати воду і електроліти. Крім того, клубова кишка – ділянка шлунково-кишкового тракту, у якій поглинаються солі жовчних кислот і вітамін В12. Резекція клубової кишки викликає діарею, що зумовлено розладами всмоктування жовчних кислот і неабсорбованих жирів [19, 33].

Довжина резектованої ділянки здухвинної кишки визначає причину діареї: або внаслідок неабсорбованих жовчних кислот, або неабсорбованих жирів. При ураженні більше 100 см здухвинної кишки мальабсорбція і стеаторея виникають внаслідок зниження пулу солей жовчних кислот. Якщо ступінь залучення у патологічний процес здухвинної кишки менший, то печінка може компенсувати втрати солей жовчних кислот і це запобігає порушенню всмоктування жирів. Проте наявність жовчних кислот в товстій кишці стимулює в ній секрецію електролітів і води, що призводить до діареї. Обидва порушення пов'язані з недостатністю кишково-печінкової рециркуляції жовчі. У більш тяжких випадках відбувається втрата жовчних кислот і їх солей, що порушує перетравлення і всмоктування жирних кислот. Вони при попаданні до товстої кишки викликають діарею. Тому існує «правило 100 см»: видалення менше 100 см термінального відділу здухвинної кишки викликає діарею за рахунок розладів абсорбції жовчних кислот, а резекція більше 100 см збільшує діарею за рахунок неповного перетравлення жирних кислот [21]. Масивна резекція голодної кишки призводить до незначної діареї, і навпаки, тотальна резекція клубової кишки супроводжується значними розладами всмоктування.

Збереженість ілеоцекального клапану має першочергове значення в перебігу СКК у зв'язку з його важливим функціональним значенням. Він гальмує проходження хімусу по кишечнику, запобігає бактеріальній колонізації тонкої кишки, підвищує всмоктування рідини і електролітів та абсорбційну здатність ділянки тонкої кишки, що залишилась [4, 6, 37].

При СКК наявність товстої кишки має велике значення, тому що вона збільшує поглинання рідини і електролітів, зменшує діарею і сприяє ферментації харчових волокон до коротколанцюгових жирних кислот, збільшуючи тим самим всмоктування поживних речовин на 5% і не порушуючи всмоктування вуглеводів і жирів. Проте є й негативні моменти функціональної ролі товстої кишки при СКК. Наявність товстої кишки збільшує рівень оксалату кальцію в сечі, що сприяє підвищеному каменеутворенню у сечовидільній системі. Також наявність товстої кишки при відсутності ілеоцекального кута сприяє транслокації товстокишкової бактеріальної флори у просвіт тонкої кишки та її надмірному росту. Розвивається синдром надмірної колонізації кишечника (НКК) бактеріями. При цьому тонка кишка заселяється різними мікроорганізмами, подібними до мікрофлори товстої кишки. НКК розвивається значно частіше, ніж діагностується, оскільки в більшос-

ті випадків перебігає субклінічно. НКК суттєво погіршує всмоктування, моторику, порожнинне і пристінкове травлення, які в свою чергу підтримують синдром НКК, створюючи порочне коло [24]. Механізм НКК можна уявити у вигляді послідовних процесів: операційна травма і стрес, супутні захворювання призводять до імунодепресії, зниження резистентності до мікрофлори, змінам мікробного пейзажу з переважанням грамнегативних анаеробів. Це сприяє пошкодженню ентероцитів з наступною портальною транслокацією мікробів і токсинів, що може призвести до пошкодження печінки [13, 22].

Синдром НКК провокується тривалим прийомом антибіотиків, що посилюють надлишковий ріст стійких D-лактатпродукуючих грампозитивних мікробів [10, 11]. Таким чином, розлади процесів порожнинного і пристінкового травлення пов'язані з конкурентними взаємовідносинами патологічної і нормальної мікрофлори, внаслідок чого пошкоджуються ентероцити.

Розлади всмоктування білків при НКК є результатом їх руйнування бактеріями-колоністами. Крім того, внаслідок ексудативної ентеропатії втрачаються власні білки організму.

Мальабсорбція вуглеводів при НКК залежить від їх бактеріальної ферментації. Деякі мікроби (*B.fragilis*, *C.perfringens*, *S.fecalis*) здатні виділяти протеїнази, що видаляють мальтозу із ентероцитів, деякі бактерії утворюють протеїнази, що руйнують дісахариди ентероцитів людини [13, 15, 22, 37].

Порушення всмоктування білків при НКК розвивається внаслідок розладів метаболізму жовчних кислот, концентрацію яких знижують бактерії. Це призводить до порушення всмоктування тригліцеридів і до стеатореї [19]. Порушення метаболізму жовчних кислот спричиняє розлади всмоктування жиророзчинних вітамінів А, D, К, а мальабсорбція вітаміну В12 – виникнення макрочитарної анемії.

При СКК безконтрольний прийом антибіотиків і великих доз вуглеводів викликає НКК, проявом якої може бути D-лактатацидоз [10,11]. Останній розвивається в результаті гіперпродукції молочної кислоти тонкою кишковими лактобацилами і мікрофлорою товстої кишки при рН калу вище 6,5.

Утилізація вуглеводів реалізується шляхом активації ферментів фекалій. При цьому утилізуються також жирні кислоти з коротким ланцюгом. Ці процеси врешті решт спрямовані на відновлення дефіциту енергії [4,19].

Таким чином, порушення основних функцій тонкої кишки при СКК характеризуються комплексом клінічних ознак, з яких основною є синдром порушеного всмоктування. В літературі докладно розглянуті механізми його виникнення, серед яких основна роль при СКК відводиться надмірному заселенню тонкої кишки мікроорганізмами.

У тій частині тонкої кишки, що залишилась, розвивається низка компенсаторних змін, а саме, збільшення товщини слизової оболонки, подовження ворсинок і поглиблення крипт, скорочення клітинного циклу і прискорення міграції ентероцитів з крипт на ворсинки, збільшення загальної

популяції проліферуючих клітин, а також кількості стовбурових клітин. Внутрішній діаметр кишечника також збільшується. Гіперплазія досягає піку свого розвитку через 4 тижні і в подальшому зберігається на цьому ж рівні. Гіперплазія кишки є морфологічним субстратом для підсилення абсорбції нутрієнтів, особливо після резекції проксимальних відділів тонкої кишки [27, 33]. Функціональне покращення може тривати до 2-х років.

Адаптація після резекції тонкої кишки зазвичай настає наприкінці другого року. Відомо, що приблизно 50% хворих на СКК через 2 роки можуть перейти на ентеральне харчування. В деяких випадках навіть після масивної резекції тонкої кишки пацієнти залишаються в стадії компенсації. У дітей адаптаційні можливості тонкої кишки після резекції вище, оскільки збережений сегмент тонкої кишки буде збільшуватись з ростом дитини.

Клінічні прояви СКК

Втрата значної частини всмоктуючої поверхні внаслідок масивної резекції тонкої кишки проявляється сукупністю симптомів, що разом складають синдром мальабсорбції. Цей синдром включає діарею, втрату маси тіла, білкову недостатність і ознаки гіповітамінозу. Вираженість кожного з цих симптомів залежить від дефіциту харчування, а також від того, в якому органі відбулись найбільші розлади біохімічних процесів. Тому клінічні прояви мальабсорбції різноманітні: від відсутності явних симптомів або наявності легких ознак гіповітамінозу, до значної втрати маси тіла і стеатореї.

У ранні строки після операції має місце дегідратація і електролітна недостатність внаслідок значної втрати рідини і електролітів на фоні діареї, що розвивається за принципом осмотичного механізму. Осмотична діарея є характерною ознакою розладів всмоктування вуглеводів, оскільки наявність у просвіті кишечника непереверених вуглеводів, що не всмоктались, за рахунок їх осмотичної активності сприяє виходу у просвіт кишки води. Більш того, коли вуглеводи потрапляють у товсту кишку, вони метаболізуються бактеріями до жирних кислот з коротким ланцюгом, які підвищують осмолярність вмісту товстої кишки, що також супроводжується виходом води у просвіт кишечника.

Стеаторея – характерна ознака синдрому мальабсорбції. Стілець містить багато жирів. Стеаторея виникає, якщо більше 100 см здухвинної кишки резектовано або має порушену функцію, оскільки при цьому виникає дефіцит жовчних кислот внаслідок розладів всмоктування у здухвинній кишці, який печінка не в змозі відновити. Якщо уражено менше 100 см здухвинної кишки, то втрата жовчних кислот зазвичай відновлюється шляхом синтезу в печінці [19].

Причинами зниження маси тіла при мальабсорбції є значна втрата всмоктуючої поверхні тонкої кишки, що призводить до анорексії і загальному виснаженню. Крім того, при порушеннях всмоктування харчових речовин у шлунково-кишковому тракту органи починають використовувати запаси жиру і білків організму, що призводить до зниження маси тіла. Більш того, порушується

всмоктування амінокислот, отже і процес синтезу альбумінів. Як наслідок гіпопротеїнемії з'являються набряки і асцит.

Погіршення всмоктування заліза і вітаміну В12 сприяє розвитку анемії. Хворі з СКК часто скаржаться на загальну слабкість, втому, зниження активності. У багатьох пацієнтів спостерігаються клінічні ознаки дефіциту різних вітамінів – вітаміну В1 (порушення шкіряної чутливості), В2 (глосит і стоматит), D (болі в кістках, тетанія), К (підвищена кровоточивість), А (ураження шкіри, порушення сумеречного зору) та інші.

Крім того, ступінь вираженості синдрому мальабсорбції після резекції тонкої кишки залежить від виду операції, яка може закінчитись формуванням єноостоми, ілеостоми, ентероанастомоза з товстою кишкою.

Прогностично сприятливим є СКК у пацієнтів з єнооанастомозом при наявності ілеоцекальної затулки і повної збереженості товстої кишки. За наявності товстої кишки не порушується всмоктування вуглеводів і жирів.

Таким чином, для СКК характерними є наступні клінічні ознаки: діарея, стеаторея, втрата маси тіла аж до виснаження, дегідратація, метеоризм, набряки, асцит. При тривалому і тяжкому перебігу синдрому мальабсорбції прогресує кахексія, приєднуються симптоми недостатності наднирників і статевих залоз, м'язова атрофія, психічні розлади, полівітамінна недостатність [37, 39].

Діагностика СКК

Мета діагностики – встановити ступінь тяжкості синдрому мальабсорбції, виявити ускладнення СКК та причину їх виникнення. Обсяг і характер досліджень залежить від даних анамнезу, клінічної картини патології та даних об'єктивного обстеження пацієнта. Фізикальне обстеження дитини виявляє діарею, стеаторею, втрату маси тіла, ознаки дегідратації (сухість шкіри і слизових оболонок, зниження тургору шкіри, зменшення кількості добової сечі, гіпотонія, тахікардія), можливі периферичні набряки, метеоризм та болі в животі. Хронічна полівітамінна недостатність проявляється слабкістю, сонливістю, дерматитами тощо.

Лабораторні та інструментальні методи діагностики СКК

1. Загальний аналіз крові. Внаслідок дефіциту вітаміну В12 і заліза виявляється анемія, можливо також виявити запальний синдром, септичний стан.

2. Біохімічний аналіз крові. Рівень альбуміну відзеркалює синтетичну функцію печінки, недостатність надходження харчових речовин, втрати білка через ШКТ та сечовивідні шляхи. Визначення рівня каротину допомагає оцінити абсорбцію ліпідів, вітаміну А та інших жиророзчинних вітамінів. Зниження рівня віт. В12 має місце при резекції здухвинної кишки, при підвищенні кислотності в кишці. Зниження рівня фолієвої кислоти свідчить про генералізоване ураження слизової оболонки кишки або масивну резекцію тонкої кишки з наступним розвитком мальабсорбції при СКК. Активність АЛАТ, АсАТ, лужної фосфатази, рівень білірубину є показниками ураження гепатоцитів. Генералізоване ураження слизової оболонки кишечника гальмує нормальну абсорбцію кальцію, рівень якого знижується при СКК.

При мальабсорбції знижується рівень холестерину, оскільки ефіри холестерину не засвоюються ентероцитами ураженої слизової оболонки тонкої кишки і виводяться зі стільцем.

3. Копрограма дозволяє виявити в калі неперетравлені частинки їжі і жири. Якісний аналіз стільця є скринінговим методом діагностики мальабсорбції. У пацієнтів з мальабсорбцією при проведенні світлової мікроскопії при середньому збільшенні виявляється велика кількість великих жирових крапель (більше 100). При кількісному аналізі оцінюється об'єм стільця і вміст в ньому жиру. Вміст жиру при мальабсорбції збільшується (в нормі цей показник дорівнює 5г/доб.) Об'єм стільця більше 1л на добу свідчить про швидкий пасаж їжі по кишечнику, про наявність секреторного компоненту або про виражене ураження слизової оболонки кишечника.

4. Водневий дихальний тест. Якщо порушені мікроросинки слизової кишки, то лактоза проходить у товсту кишку, де ферментується бактеріями. Водень є одним з продуктів ферментації, всмоктується в кров і виділяється при диханні. Водень, що видихається, вимірюється протягом 3 годин через кожні 30 хвилин. Діагностичним значенням є підвищення його вмісту у повітрі, що видихається.

5. D-ксилозний тест. D-ксилоза пасивно абсорбується крізь нормальну слизову оболонку. При проведенні тесту пацієнту дають 25 г ксилоли в 500 мл води, після чого збирається сеча. Норма екскреції D-ксилози через 5 год. складає 5 г. При мальабсорбції значна частина ксилози виділяється зі стільцем і не досягає системи кровообігу.

6. Рентгенконтрастне дослідження ШКТ. Знімки проводяться через однакові проміжки часу по мірі руху барію в кишці. Це динамічне дослідження має інформацію про час проходження барію по кишечнику, ураження слизової оболонки, наявність стриктури чи пухлини.

7. Біопсія тонкої кишки. При ендоскопічному дослідженні здійснюється біопсія слизової тонкої кишки з наступним гістологічним дослідженням біоптату.

8. Тест Шиллінга. Використовується для оцінки всмоктування вітаміну В12. У добовій сечі вимірюється мічений вітамін В12, що введений перорально. У нормі він виділяється у кількості 10-20 % від введеної дози. Низькі значення віт. В12 свідчать про наявність захворювань шлунку та/або кишечника.

9. Мікробіологічне дослідження. Цей тест виконується для проведення диференційної діагностики між сепсисом у пацієнтів з СКК і грибковими інфекціями.

10. Рентгенологічні методи для виявлення ускладнень СКК. Так, у 34% випадків виявляється остеопороз кісток передпліччя та ознаки компресійних переломів хребців на тлі остеопорозу.

11. Є дані про можливість виявлення СКК при гастрошизісі при проведенні пренатальної УЗД [30].

12. КТ і МРТ.

13. Інші методи дослідження. Пострезекційні зміни моторної активності тонкої кишки виявляються за результатами єнональної манометрії. Для діагностики синдрому мальабсорбції при СКК за-

стосовуються тести на всмоктування нутрієнтів, а саме оральний панкреатичний тест, тест толерантності до D-ксилози, оральний тест толерантності до жирів. Застосовується інтрагастральна рН-метрія для виявлення вмісту гастрину, який сприяє гіперсекреції соляної кислоти. Методом рентгеновської денситометрії і подвійної фотонної абсорбціометрії здійснюється діагностика остеопорозу.

Ускладнення синдрому короткої кишки

I. Гастроінтестинальні - шлункова гіперсекреція, бактеріальне обсіменіння тонкої кишки, зміни товстокишкової флори. При СКК відбувається підвищення рівня гастрину, що зберігається протягом 3 – 6 міс. і стимулює гіперсекрецію соляної кислоти, що посилює діарею і порушує всмоктування нутрієнтів внаслідок інактивації панкреатичної ліпази і декон'югації солей жовчних кислот у кишці. Відсутність гальмування шлункової секреції призводить до виникнення виразкової хвороби та кровотеч.

II. Гепатобіліарні - холелітіаз, порушення функції й структури печінки аж до цирозу печінки. Внаслідок виснаження запасів жовчних кислот, а також на тлі тривалого парентерального харчування виникає холестаз і розвивається холелітіаз. Останній спостерігається у 45% дітей з СКК. У більшості випадків камені в жовчному міхурі формуються при відсутності ілеоцекального клапану.

III. Метаболічні – D-лактат ацидоз, остеопороз, остеомаліція.

IV. Ниркові – нефролітіаз, хронічні захворювання нирок. У пацієнтів з СКК в товстій кишці кальцій зв'язується з жирними кислотами, розвивається гіпероксалурія, на тлі хронічної дегідратації утворюються оксалати в нирках у 25% пацієнтів.

V. Катетерні ускладнення – катетер-асоційований сепсис, катетер-індукований тромбоз із втратою судинного доступу.

VI. Синдром надмірного бактеріального зростання. Тонка кишка заселяється мікроорганізмами, які кількісно і якісно схожі з мікрофлорою товстої кишки. До цього призводить масивна резекція тонкої кишки, відсутність ілеоцекального клапану, безконтрольне застосування антибіотиків.

VII. Інші – порушення всмоктування лікарських препаратів, послаблення імунної системи, ускладнення повного парентерального харчування при СКК – синдром верхньої порожнистої вени, катетерний сепсис [16, 37].

Лікувальна тактика при СКК

Головна мета лікування пацієнтів з СКК – це поповнення дефіциту речовин, що виникає внаслідок порушень всмоктування і метаболічних розладів, тобто забезпечення повноцінного харчування дитини з СКК. Цього можливо досягти хірургічним або консервативним методом.

Консервативне лікування спрямовано на:

- корекцію порушеного всмоктування і відновлення нормального трофічного статусу;
 - усунення патологічної секреції у просвіт кишки;
 - корекцію синдрому НКК;
 - корекцію порушеної рухомої функції тонкої кишки;
 - усунення ускладнень СКК (33).
- Терапія СКК проводиться у 3 етапи:

1. Лікування в ранньому післяопераційному періоді – покриття втрат електролітів і води, застосування антацидних, антисекреторних препаратів та медикаментів, що гальмують моторику ШКТ, організація парентерального харчування [16, 23]. На початкових етапах перевага надається ізотонічним сумішам, які слід вводити малими порціями без значного об'ємного навантаження [8].

2. Лікування в період кишкової адаптації – продовження парентерального харчування та призначення антисекреторних препаратів для запобігання рецидивів діареї і профілактики виснаження [5,14].

3. Тривале лікування – це повне і часткове парентеральне харчування, у тому числі, і в домашніх умовах. Тривале парентеральне харчування слугує профілактикою виникнення НКК, крім того має імуностимулюючу дію, що дозволяє вважати його не тільки способом харчування, але і лікувальним заходом.

В якості препаратів, що підвищують кишкову адаптацію і всмоктування, призначають незамінні амінокислоти глютамін і аргінін [14, 18, 41]. Як антисекреторні препарати, застосовується октреотид (сандостатин), як антидіарейні – лоперамід (імодіум). Антацидні препарати (циметидин, ранітидин, фамотидин) призначаються з метою профілактики виникнення пептичної виразки. Препарати, що покращують всмоктування жовчних кислот у кишечнику – це препарати холеретичної дії: урсофальк, урссосан, фенобарбітал.

При призначенні ферментативних препаратів треба дотримуватись принципу призначати препарат з високим вмістом ліпази в його складі. Обов'язково призначаються вітаміни.

Перспективними препаратами є гормон росту у сполученні з глютаміном і збідненою на жири дієтою, що на 39 % підвищує абсорбцію білка і на 33% зменшує його втрати з калом [9, 12, 35, 40]. Проте, застосування гормону росту і препаратів глютамінової кислоти при СКК не є адаптованим для новонароджених і дітей грудного віку, знаходячись на етапах вивчення і дослідження. Перспективними стимуляторами абсорбції є IGF-1 [5], HGF [5] та ИЛ -11 [17, 27].

Антибактеріальні препарати для корекції синдрому НКК необхідно призначати суворо за показами і тільки після попереднього вивчення складу мікрофлори фекалій з визначенням її чутливості. Іншим ефективним заходом при лікуванні НКК є обмеження споживання лактози [38].

Необхідно додатково вводити вітаміни і мікроелементи (калій, кальцій, магній, фосфор) після визначення їх концентрації у сироватці крові.

При видаленні великої частини здухвинної кишки необхідним є введення вітаміну В12. Для профілактики рахіту може знадобитись введення вітаміну D. Вітамін К водиться з урахуванням даних коагулограми (рівня протромбінового часу) [37].

У залежності від причини СКК і обсягів хірургічного втручання необхідно дотримуватись різних схем медикаментозного лікування і підбирати його індивідуально в залежності від віку дитини, її стану і ступеня ентеральної недостатності.

Припинення і відмова від парентерального харчування можлива приблизно у 80% дітей з СКК [25].

Хірургічне лікування СКК

Метою хірургічного лікування СКК у дітей є збільшення площі слизової оболонки для кращого поглинання харчових речовин та зменшення часу транзиту хімусу по кишковому тракту для більш тривалого перебування його у просвіті кишки, що сприяє збільшенню часу ферментації й всмоктування, шляхом здійснення низки реконструктивних хірургічних втручань на ділянці тонкої кишки, що залишилась.

Хірургічні методи лікування СКК необхідно застосовувати у пацієнтів з тривалим і тяжким перебігом СКК, які не піддаються консервативному лікуванню із застосуванням фармако- і дієтотерапії, і після того, як пройшов тривалий час для можливого розвитку адаптаційних механізмів в частині кишки, що залишилась [41].

Хірургічні операції при СКК у дітей, особливо новонароджених і немовлят, є більш перспективними, ніж у дорослих, зважаючи на можливості зростання залишку тонкої кишки і необмежені пластичні і адаптаційні її можливості [28,40].

Покази до хірургічного лікування СКК:

- дуже мала абсорбційна поверхня, що не дозволяє проводити ентеральне харчування;
- тяжкі порушення перистальтики значно розширених кишкових петель, є результатом чого має місце різке уповільнення пасажу кишкового вмісту;
- внаслідок дуже швидкого пасажу кишкового вмісту його компоненти не встигають адсорбуватися.

На результати хірургічного лікування СКК впливають такі чинники, як вік пацієнта, довжина залишку тонкої кишки, відділ тонкої кишки, що залишився, ступінь збереженості кишкової функції, ефективність попереднього парентерального харчування.

Спектр оперативних втручань при СКК значний, їх умовно розділяють на 2 групи [1].

1. Операції, що спрямовані на збільшення часу проходження хімусу по тонкій кишці і збільшення всмоктування:

- формування клапанів тонкої кишки (шляхом утворення штучної тонкокишкової інвагінації);
- формування антиперистальтичних ділянок шляхом розвороту фрагменту тонкої кишки (здійснюється розворот сегменту здухвинної кишки, який діє як фізіологічний клапан, що викликає ретроградну перистальтику і діє як гальмо для пасажу хімусу);
- ізоперистальтична інтерпозиція товстої кишки (найчастіше сегмент проксимального відділу товстої кишки довжиною 10-15 см вставляється у проксимальну частину тонкої кишки, що подовжує час пасажу кишкового вмісту і покращує абсорбцію);
- інтраопераційна електрична стимуляція тонкої кишки (електричні імпульси подаються на електрод з а н у р е в і к и ш к о в у т і н к у, і покращують моторику кишки).

2. Операції, що спрямовані на збереження або відновлення довжини кишки:

- операція Мартіна (звужуюча ентеропластика при розширених сегментах кишки)

- тейпірування (резекція трикутного або овального сегменту на протибрижовому краю кишки з формуванням анастомозу);

- утворення кишкової складки;
- збільшення довжини тонкої кишки STEP – методом;

- операція А.Віанчі (виконується обережне розсічення розширеного тонкокишкового сегменту уздовж між судинами брижі, що призводить до утворення двох кишкових трубок з роздільним кровопостачанням кожної з наступним накладанням ізоперистальтичного спіралеподібного анастомозу; при цьому зменшується в 2 рази просвіт кишки і подовжується в 2 рази залишкова частина тонкої кишки);

- механічне подовження залишкової частини тонкої кишки (механічна distraкція тонкої кишки спеціальним апаратом по аналогії з апаратом Лізарова) [34];

- трансплантація кишечника [32, 36].

Післяопераційні ускладнення СКК, що не пов'язані з трансплантацією, складають 38 %, періопераційна летальність – 10 %. Показники смертності у ранньому післяопераційному періоді складають 30 %. Показники однорічної виживаємості - 80-90 %, 4-річної виживаємості – 60 %. Довготривале виживання коливається в межах 50-75 % [29, 39].

Профілактичних заходів, що спрямовані на запобігання СКК, не існує. При здійсненні резекції тонкої кишки мають вибиратися найбільш ощадливі хірургічні методики.

Висновки

1. У проблемі СКК у дітей залишається багато невирішених і спірних питань, тому вона є важливою і актуальною, а її вирішення потребує сумісних зусиль і науково - практичних розробок лікарів багатьох спеціальностей.

2. Патолофізіологічні процеси, що відбуваються при СКК у дітей (втрата великої абсорбуючої поверхні тонкої кишки, швидкий кишковий транзит, шлункова гіперсекреція, інактивація підшлункових ферментів, втрата жовчних солей тощо), призводять до тяжкої мальабсорбції та мальдігестії і серйозних ускладнень (гастроінтестинальних, гепатобілярних, метаболічних, ниркових і інших).

3. Основними стратегічними напрямками лікування пацієнтів з СКК є патогенетична медикаментозна терапія з профілактикою можливих ускладнень, хірургічне лікування за показами та нутритивна і медикаментозна підтримка в домашніх умовах під постійним наглядом педіатра, хірурга, гастроентеролога, дієтолога, психолога. Лікування дітей з СКК потребує застосування індивідуальної терапевтичної стратегії для кожного пацієнта.

4. Під час будь-якої операції з масивною резекцією тонкої кишки необхідно намагатися зберегти дітині кожний сантиметр життєздатної кишки та ілеоцекальний клапан, що є важливим чинником виживання пацієнтів з СКК.

5. Необхідною є комплексна програма патронажу і реабілітації хворих з СКК, яка не розроблена в нашій країні і яка, беззаперечно, сприяла би суттєвому покращенню якості життя даних пацієнтів.

Література

1. Атлас детской оперативной хирургии (под ред. П.Пури, М.Гольварта). – Москва, «МЕДпресс-информ». – 2009. – С. 273 – 291.
2. Жвания Ф.Ф. Особенности нутритивной поддержки ребенка раннего возраста с синдромом короткой кишки приобретенного характера / Ф.Ф.Жвания, Т.С.Лазарева, В.П.Обрядов и др. // Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии. – 2008. – Т.5, №4. – С. 74-77.
3. Крумс Л.М. Синдром короткой тонкой кишки: актуальные проблемы патогенеза, клиники и лечения / Л.М.Крумс, Е.А.Сабельникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. - №6. – С. 49 – 52.
4. Мусселиус Ю.С. Нутритивная терапия в периоперативном периоде / Ю.С.Мусселиус, В.А.Михельсон, С.М.Степаненко // Анестезиология и реаниматология. – 2004. - №1. – С. 42 – 46.
5. Нечаев В.М. Синдром короткой кишки / В.М.Нечаев, В.Т.Ивашкин, Л.П.Мягкова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т.11, №5. – С. 11 – 18.
6. Парфенов А.И. Энтерология. – М., 2002. – 724с.
7. Arrogoni E. Tolerance and absorbtion of lactose from milk and yogurt during short-bowel syndrome in humans / E. Arrogoni, P.Marteau, F. Briet et al.// Amer. J. Clin. Nutr. - 1994. - Vol. 60, N 6. - P. 926-929.
8. Braugerie L. Effects of an isotonic oral rehydration solution, enriched with glutamine, on fluid and sodium absorption in patients with a short-bowel / L. Braugerie, F. Carbonnel, B.Hecketsweiler et al.// Aliment Pharmacol. Ther. - 1997. - Vol. 11, N 4. - P. 741-746.
9. Benhamou P.H. Human recombinant growth hormone increases small bowel lengthening after massive small bowel resection in piglets / P.H.Benhamou, J.P.Canarelli, S.Richard et al.// J. Pediat. Surg. - 1997. - Vol. 32, N 9. - P. 1332-1336.
10. Bongaerts G. D-lactic acidemia and aciduria in pediatric and adult patients with short bowel syndrome / G.Bongaerts, J. Tolboom, T.Naber et al. // Clin. Chem. - 1995. - Vol. 41, N 1. - P. 107-110.
11. Bustos D. Fecal lactate and short bowel syndrome / D.Bustos, S.Pons, J.Pernas et al. // Dig. Dis. Sci. - 1994. - Vol. 39, N 11. - P. 2315-2319.
12. Byrne T.A. A new treatment for patients with short-bowel syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet / T.A.Byrne, R.L.Persinger, L.S.Young et al. // Ann. Surg. - 1995. - Vol. 222, N 3. - P. 243-254.
13. Caldarini M.I. Abnormal fecal flora in a patient with short bowel syndrome. An in vitro study on effect of pH on D-lactic acid production / M.I.Caldarini, S.Pons, D'Agostino et al. // Dig. Dis. Sci. - 1996. - Vol. 41, N 8. - P. 1649-1652.
14. Chen K. Influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on intestinal amino acid metabolism in rats after small bowel resection /K.Chen, R.Nezu, K.Sando et al. // Surg. Today. - 1996. - Vol. 26, N 8. - P. 618-623.
15. Dhodapkar K.M. Leuconostoc bacteremia in an infant with short-gut syndrome: case report and literature review / K.M.Dhodapkar, N.K. Henry// Mayo Clin. Proc. - 1996. -Vol. 71, N 12. - P. 1171-1174.
16. Figueroa Colon R. Superior vena cava occlusion syndrome in a patient receiving total parenteral nutrition for short bowel syndrome / R.Figueroa Colon, P.R.Harris, E.Birdsong et al. // J. Pediat. Surg. - 1996. - Vol. 31, N 7. - P. 912-916.
17. Fiore N.F. Comparison of interleukin-11 and epidermal growth factor on residual small intestine after massive small bowel resection / N.F.Fiore, G. Ledniczky, Q. Liu et al. // J. Pediatr. Surg. - 1998. - Vol. 33, N 1. - P. 24-29.
18. Hanhkard R. Glutamine metabolism in children with short-bowel syndrome: a stable isotope study / R. Hanhkard, O.Goulet, C.Rocour et al. // Pediatr. Res. - 1994. - Vol. 36, N 2. - P. 202-216.
19. Heineman E. Prospective evaluation of faecal fatty acid excretion in short bowel syndrome in newborns /E.Heineman, C.H.Dejong, M.Piena Spoel et al. // J. Pediatr. Surg. - 1996. - Vol. 31, N 4. - P. 520-525.
20. Hiroi K. A case of beriberi accompanying short bowel /K.Hiroi, Y.Goto, J.Ishikawa, K.Kida // Acta Paediat. Jpn. - 1995. - Vol. 37, N 1. - P. 84-87.
21. Johnson C.P. Delayed gastroduodenal emptying is an important mechanism for control of intestinal transit in short-gut syndrome / C.P.Johnson, S.K.Sarna, Y.R.Zhu et al.// Amer. J. Surg. - 1996. - Vol. 171, N 1. - P. 90-95.
22. Kaneko T. Fecal microflora in a patient with short-bowel syndrome and identification of dominant lactobacilli /T.Kaneko, Y. Bondo, H. Kurihara // J. Clin. Microbiol. - 1997. - Vol. 35, N 12. - P. 1381-1385.
23. Kaufman S.S. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome / S.S.Kaufman, C.A.Loseke, J.V.Lupo et al. // J. Pediat. - 1997. - Vol. 131, N 3. - P. 356-361.
24. King D.R. Does the colon adopt small bowel features in a small bowel environment? / D.R.King, M. Anvari, G.G.Jamieson, J.M.King // Aust. N. Z. J. Surg. - 1996. - Vol. 66, N 8. - P. 543-546.
25. Ladefoged K. Nutrition in short-bowel syndrome / Ladefoged, I.Hessov, S.Jarnum // Scand. J. Gastroenterol. - 1996. - Vol. 216, suppl. - P. 122-131.
26. Lennard-Jones J.E. Indications and need for long term parenteral nutrition: implications for intestinal transplantation /J.E.Lennard-Jones//Transplant. Proc. – 1990. - № 22 (6). – P. 2427 – 2430.
27. Liu Q. Trophic effects of interleukin-11 in rats with experimental short bowel syndrome / Q.Liu, X.X.Du, D.T.Schindel et al. // J. Pediat. Surg. - 1996. - Vol. 31, N 8. - P. 1047-1050.
28. Lukish J. A comparison of the effect of growth factors on intestinal function and structure in short bowel syndrome /J.Lukish, M.Z.Schwartz, J.M.Rushin, G.P.Riordan // J. Pediat. Surg. - 1997. – V
29. Mayr J. Morbidity and mortality of the short bowel syndrome /J. Mayr, P. Schober, U. Weeissenteiner, M. Hollwarth // Eur. J. Ped. Surg. – 1999. - №9. – P. 231 – 235.
30. McMahan M.J. Prenatal ultrasonographic findings associated with short bowel syndrome in two fetuses

with gastroschisis /M.J.McMahon, J.A.Kuller, N.C.Chescheir // Obstet. Gynecol. - 1996. - Vol. 88, N 4, pt 2. - P. 676-678.

31. Nightingale J.M. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the "colonic brake" to gastric emptying / J.M.Nightingale, M.A.Kamm, J.R. van der Sijp et al. // Gut. - 1996. - Vol. 39, N 2. - P. 267-272.

32. Nour B. Intestinal failure and intestinal transplantation: new therapy for individuals sustaining large losses of bowel: a review / B.Nour, D.H. Van Thiel, S. Kososhis // J. Okla. State Med. Assoc. - 1995. - Vol. 88, N 5. - P. 191-197.

33. Ohkohchi N. Disorder of bile acid metabolism in children with short bowel syndrome / N.Ohkohchi, T.Andoh, U.Izumi et al. // J. Gastroenterol. - 1997. - Vol. 32., N 4. - P. 472-479.

34. Printz H. Small bowel lengthening by mechanical distraction /H.Printz, R.Schlenzka, P.Requadt et al. // Digestion. - 1997. - Vol. 58, N 3. - P. 240-248.

35. Scolapio J.S. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short-bowel syndrome: a randomized, controlled study [see comments] / J.S.Scolapio, M.Camilleri, C.R.Fleming et al. // Gastroenterology. - 1997. - Vol. 113, N 4. - P. 1074-1081.

36. Sung H.H. Small intestine transplantation. Experimental micro-surgical model in rats / H.H.Sung, S.Christiansen, P.Argibay // Acta Gastroenterol. Latinoamer. - 1995. - Vol. 25, N 1. - P. 9-16.

37. Thompson J. Current Management of Short Bowel Syndrome /J.Thompson// Curr.Probl.Surg. – 2012. - №49 (2)ю – P. 52 -115.

38. Voss A. Staphylococcus epidermidis catheter-related infections in a short-bowel patient. Persistence of a single strain over a two-year period /A.Voss, W.J.Melchers, D.Bijl et al. // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. - 1996. - Vol. 17, N 10. - P. 669-671.

39. Wales P.W. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates / P.W.Wales, N. de Silva, J. Kim, L. Lecce // J. Ped. Surg. – 2004. - № 39 (5). – P. 690 – 695.

40. Warner B.W. Epidermal growth factor receptor expression following small bowel resection / B.W.Warner, W.E. van der Kolk, G.Can et al.// J. Surg. Res. - 1997. - Vol. 70, N 2. - P. 171-177.

41. Wilmore D.W. Factors predicting a successful outcome after pharmacologic bowel compensation / D.W.Wilmore, J.M.Lacey, R.P.Soultanakis et al. // Ann. Surg. - 1997. - Vol. 226, N 3. - P. 288-292.

42. Режим доступу: meduniver.com/Medical/Physiology/sindrom_korotkoi_kishki.html.

**СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ
ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ПО ДАННЫМ
ЛИТЕРАТУРНОГО ОБЗОРА
И СОБСТВЕННОГО ОПЫТА**

А.Н. Горбатюк

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

**SHORT BOWEL SYNDROME
IN INFANTS: MODERN VIEWS
ON PROBLEM ACCORDING
TO LITERATURE
AND OWN EXPERIENCE**

O.M.Gorbatyuk

**P.L.Shupyk National Medical Academy
of Post-graduate
Education
(Kiev, Ukraine)**

Резюме. Синдром короткой кишки (СКК) у новорожденных и детей грудного возраста развивается при потере значительной длины тонкой кишки и ее функциональной неполноценности. Проблема СКК до сих пор актуальна из-за большого количества хирургических вмешательств у доношенных и недоношенных новорожденных. Основными клиническими проявлениями СКК являются выраженная мальабсорбция, мальдигестия и трофологическая кишечная недостаточность. Дети с СКК требуют индивидуальных схем лечения, длительной парентеральной поддержки вплоть до адаптации кишечника. Они должны находиться под постоянным наблюдением врачей, с регулярным мониторингом общего состояния и лабораторных показателей с целью профилактики серьезных осложнений. Лечение детей с СКК направлено на достижение адекватного энтерального питания пациента.

Ключевые слова: синдром короткой кишки, новорожденные и дети грудного возраста, обширная резекция кишки, диагностика, лечение.

Summary. Short bowel syndrome (SBS) in infants refers to the condition of nutritional malabsorption because of anatomical or /and functional loss of a significant length of the small intestine. The problem of SBS is actual up till now because of high quantity of surgical operations in full-term and premature newborns. The main clinical manifestations of SBS are pronounced malabsorption and maldigestion. Patients with SBS need long-term parenteral nutrition support until intestinal adaptation occurs. Therefore, children need long-term regular monitoring to prevent various complications. SBS treatment is aimed at achievement of adequate enteral nutrition of infants.

Key words: short bowel syndrome, infants, extensive intestinal resection, diagnostic, treatment.

УДК: 616.381-008.718-07-053.31:615.816

**ОПТИМІЗАЦІЯ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ
ЛЕГЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ
З СИНДРОМОМ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ З УРАХУВАННЯМ
МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛЕГЕНЬ****К.Т. Берцун**Вінницький національний
медичний університет ім. М.І. Пирогова
(м. Вінниця, Україна)**Резюме:**

Мета дослідження – оптимізація штучної вентиляції легень на основі вивчення механічних властивостей легень у новонароджених з вісцеро-абдомінальною диспропорцією та синдромом інтраабдомінальної гіпертензії в периопераційному періоді.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 57 новонароджених, з них з гастрошизисом – 42 новонароджених (73,7%), з омфалоцеле – 15 (2(5,3%). Всім пацієнтам проводилася інтенсивна терапія, штучна вентиляція легень апаратом «BearSub» в режимах (A/C, SIMV/PSV) з постійним моніторингом показників гемодинаміки, механіки дихання (динамічний комплайнс – C_{dyn} , резистентність легень – R_{pk} , петлі тиск-об'єм, потік-об'єм з використанням графічного монітору). Внутрішньочеревний тиск вимірювали методом Крона.

Результати. Дослідження показало зв'язок між змінами внутрішньочеревного тиску на різних етапах дослідження і змінами респіраторних показників у новонароджених з синдромом інтраабдомінальної гіпертензії. У всіх пацієнтів в доопераційному періоді було відзначено адаптацію респіраторної системи новонародженого. На першу добу першого етапу корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції спостерігалось поступове зменшення динамічного комплайнса в обох групах у 3,4 рази, а також відзначалось підвищення резистентності у 2,42 рази зі збільшенням PIP до високих цифр 20-22 см вод. ст. і максимальними змінами показників на графічному моніторі. Повернення показників механічних властивостей легень до відносно нормальних відбувається до кінця 72 годин розтягнення шкірно-м'язевого лоскуту передньої черевної стінки.

Висновок. Підвищення внутрішньочеревного тиску до високих цифр призводить до змін механіки дихання і є досить інформативним критерієм для корекції параметрів вентиляції. Крім того, виражене периопераційне підвищення ВЧТ (більше 10-11 мм рт. ст) максимально впливає на механічні властивості легень у новонароджених з вісцеро-абдомінальною диспропорцією.

Ключові слова: вісцеро-абдомінальна диспропорція, внутрішньочеревний тиск, комплайнс, механіка дихання, резистентність.

Вступ

Однією з найбільш складних і досі ще не вирішених проблем раннього післяопераційного періоду у хірургічній практиці новонароджених з гастрошизисом і омфалоцеле є гостра дихальна недостатність. Однією з основних причин зміни механічних властивостей легень в хірургії новонароджених з вісцеро-абдомінальною диспропорцією є підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) на різних етапах корекції диспропорції. Підвищення внутрішньочеревного тиску в післяопераційному періоді призводить до підняття рівня діафрагми, зменшення дихального об'єму і збільшення опору, що, в свою чергу, призводить до розвитку гострої дихальної недостатності [1, 2]. Слід зазначити, що підвищення внутрішньочеревного тиску може призвести до розвитку так званого «компаратмент – синдрому», що погіршує післяопераційний стан пацієнта [3,4]. До теперішнього часу не розроблені чіткі критерії ураження легень та зміни механіки дихання (комплаїнсу, резистентності легень) у новонароджених в умовах корекції дефектів передньої черевної стінки, на підставі яких можна було б оптимізувати параметри респіраторної підтримки [5]. Однією з основних вимог до сучасної респіраторної терапії новонароджених з вісцеро-абдомінальною диспропорцією є поліпшення газообміну без пригнічення дихальної активності пацієнта, що особливо важливо на всіх етапах

усунення вісцеро-абдомінальної диспропорції.

Мета дослідження – оптимізація штучної вентиляції легень на підставі вивчення механічних властивостей легень у новонароджених з вісцеро-абдомінальною диспропорцією в периопераційному періоді.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі Вінницької обласної дитячої лікарні відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених в період з 1995 по 2015 рр. У дослідження було включено 57 новонароджених, з них з гастрошизисом – 42 новонароджених (73,7%). з омфалоцеле – 15 (2(6,3%). Хлопчиків серед цих пацієнтів було 27 (47,4%), дівчаток – 30(52,6%). Корекцію вісцеро-абдомінальної диспропорції при гастрошизисі або омфалоцеле проводили методом багатовекторного поступового розтягування всіх шарів передньої черевної стінки з поетапним закриттям дефекту передньої черевної стінки пошаровим фасціальним клаптом без формування вентральної грижі.

Дослідження проводилося шляхом наступних етапів корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції: 1-й етап - доопераційний період, 2-й етап – момент операції, 3-й – перші 24 години після операції, 4-й етап – 72 години після операції, 5-й - повне закриття дефекту. Розподіл новонароджених з гастрошизисом і омфалоцеле залежно від перинатальних показників відображено в табл. 1.

Таблиця 1

Перинатальні показники новонароджених з вродженим дефектом передньої черевної стінки (M±m)

Характер патології	Оцінка по шкалі Апгар на 1 хв. (бали)	Термін гестації (тижні)	Маса тіла при народженні (грами)
Гастрошизис	7,86±0,40	34,86±0,86	2490±43,15
Омфалоцеле	7,67±0,42	35,17±0,31	2441,67±37,45

Середній час до повного закриття дефекту склав 4,5±1,4 доби. Передопераційну підготовку проводили в середньому 14,8±7,5 годин у пацієнтів з гастрошизисом і 13,5 ± 9,9 годин у новонароджених з омфалоцеле. Всім пацієнтам проводилася інфузійна та антибактеріальна терапія. Середній інтраопераційний об'єм інфузії складав 23,4±10,0 мл/кг/год. Для анестезіологічного забезпечення використовували натрію оксибутират 20% у дозі 100-150 мг/кг і фентаніл 0,005% – 20 мкг/кг на годину. Середній час оперативного втручання склав 3,2±1,0 годин. Всім новонародженим проводилася штучна вентиляція легенів апаратом «BearCub» в режимах вентиляції (A/C, SIMV/PSV) з наступними параметрами вентиляції: дихальний об'єм - 4-6 мл/кг, позитивний тиск в кінці видиху (PEEP) - не менше 3-5 см вод. ст., тиск на вдиху (PIP) коливався в діапазоні від 12-22 см вод. ст. і безпосередньо залежав від вираженості вісцеро-абдомінальної диспропорції та підвищення рівня ВЧТ; частота дихання в середньому становила 30-35 за хвилину. Необхідність використання високих цифр PIP (20–22см вод. ст.) для проведення штучної вентиляції легень безпосередньо залежала від підвищення ВЧТ (більше 10 мм рт. ст.) – чим вище показники ВЧТ, тим вище цифри PIP, які дозволяли підтримувати адекватну вентиляцію. Штучну вентиляцію легенів проводили з постій-

ним моніторингом показників гемодинаміки, сатурації (SaO₂), механіки дихання (динамічний комплайнс – C_{dyn}, резистентність – R_{рк}, петлі тиск-об'єм, потік-об'єм з використанням графічного монітору). Тривалість перебування на ШВЛ становила 8,3±2,4 днів. Внутрішньочеревний тиск вимірювали методом Крона. Для визначення нормальних показників ВЧТ було проведено вимірювання внутрішньочеревного тиску 50-ти доношених і 50-ти недоношених новонароджених без патології черевної порожнини у терміні гестації 32- 40 тижнів (36,2±2,3), середня вага при народженні склала 2136,2± 220,3 г. Отримані показники в даній групі пацієнтів були прийняті як нормальні і склали у доношених – 8,92±0,18 мм рт. ст. і у недоношених – 7,84±0,12 мм рт. ст. відповідно. Дослідження гемодинаміки проводилось за допомогою постійного неінвазивного моніторингу апаратом «Colin, Японія». Статистичний аналіз проводився з використанням стандартних методів біометрії (критерій Стьюдента).

Результати та обговорення

Обидві групи новонароджених були подібні за статевим диморфізмом, за терміном гестації та середнім віком. Дослідження показали підвищення ВЧТ на перших етапах дослідження (табл. 2).

Слід відзначити чіткий зв'язок між змінами

Таблиця 2

Рівень внутрішньочеревного тиску (мм.вод.ст) на різних етапах корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції у новонароджених (M±m)

Етапи дослідження	Гастрошизис	Омфалоцеле
До операції	8,71±0,29	8,5±0,22
Під час операції	9,71±0,18	8,27±0,21*
24 г п/о	11,00±0,31	9,33±0,31*
48 г п/о	10,14±0,40*	10,33±0,33
72 г п/о	8,57±0,20	8,33±0,21

Примітка. *-p<0,005 в порівнянні з групою контролю (тест Стьюдента)

внутрішньочеревного тиску на різних етапах дослідження і змінами респіраторних показників у

новонароджених (табл. 3).

У всіх пацієнтів в доопераційному періоді про-

Таблиця 3

Зміни респіраторних показників на різних етапах корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції у новонароджених (M±m)

Показник	До операції	Під час операції	24 г п/о періоду	48 г п/о періоду	72 г п/о періоду
Гастрошизис					
C dyn (ml/cm H ₂ O)	3,81±0,2	1,12±0,1*	1,38±0,3*	2,23±0,1*	4,01±0,2

Продовження таблиці 3

C dyn (ml/cm H ₂ O)	3,81±0,2	1,12±0,1*	1,38±0,3*	2,23±0,1*	4,01±0,2
C dyn/kg(ml/cm ² O/kg)	1,06±0,1	0,87±0,2	0,96±0,1	0,98±0,1	1,04±0,1
C20/C	3,26±0,1	2,24±0,8*	2,44±0,7*	2,87±1,3*	3,42±0,9
Rpk (cm H ₂ O/L/kg)	189,0 ±9,1	401,0±9,0*	280,0±9,1*	202,0±7,4	198,0±8,0
PIP (cm H ₂ O)	12,4±1,8	14,6±2,4*	21,2±2,2*	18,6±1,9	14,0±2,0
PEEP (cm H ₂ O)	3,0±0,06	5,2±0,04*	4,9±0,08	5,0±0,08*	2,4±0,08
Омфалоцеле					
C dyn (ml/cm H ₂ O)	4,01±0,1	1,26±0,2*	1,48±0,2*	2,34±0,1*	3,99±0,2
C dyn/kg(ml/cm ² O/kg)	1,12±0,3	0,79±0,4	0,98±0,2	1,08±0,1	1,14±0,3
C20/C	3,64±0,6	2,48±0,8*	2,64±0,6*	2,97±1,4*	3,72±0,9
Rpk (cm H ₂ O/L/kg)	204,0±9,6	472,0±9,0*	302,0±9,1*	212,0±8,2	208,0±8,4
PIP (cm H ₂ O)	11,8±2,0	14,0±1,9*	20,0±2,1*	17,4±2,2*	13,3±2,1
PEEP (cm H ₂ O)	3,0±0,06	5,0±0,02*	4,8±0,05*	5,1±0,04*	2,8±0,08

Примітка. * $p < 0,005$ в порівнянні з групою контролю (тест Стьюдента)

ведена адаптація респіраторної системи новонародженого з можливим підтриманням її відносно нормальних показників. Це пояснюється низьким або нормальним рівнем ВЧТ відразу після народження (до початку хірургічної корекції) за рахунок знаходження частини органів черевної порожнини за її межами. Параметри вентиляції легень на даному етапі відносно стабільні, а саме: динамічний комплайнс (C_{dyn} в допустимих межах – 3,81 мл/см H₂O (в групі гастрошизиса) і 4,01 мл/см H₂O (в групі омфалоцеле). Відносна стабільність стану на передопераційному етапі забезпечує можливість збільшення при ШВЛ комплайнсу, хвилинного об'єму вентиляції та зниження резистентності, а також середнього тиску в дихальних шляхах за допомогою використання дихальних об'ємів не більше 5 мл/кг.

На першу добу 1-го етапу корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції, коли саме і починається процес занурення евітерованих органів у редуковану черевну порожнину з початком багатовекторного поступового розтягування шарів передньої черевної стінки, ми спостерігали поступове зменшення динамічного комплайнсу в обох групах в 3,4 рази, а також відзначалося зростання резистентності в 2,4 рази зі збільшенням PIP до високих цифр 20-22 см вод. ст. і максимальними змінами показників на графічному екрані.

Дану тенденцію можна пояснити максимальним підвищенням ВЧТ в перші 24 години багатовекторного розтягнення, що виправдовувало використання для підтримки адекватної вентиляції високих значень тиску на вдиху.

Повернення показників механічних властивостей легень до відносно нормальних показників відбувається до кінця 72-х годин розтягнення, коли з'являється можливість закриття дефекту поширеним фасціальним клаптом без формування вентральної грижі (другий етап). Показники гемодинаміки на всіх етапах дослідження знаходилися в межах стрес-норми, показники SpO₂ були не нижче 95%. Таким чином, наші дослідження у новонароджених з вісцеро-абдомінальною диспропорцією показали підвищення ВЧТ на всіх етапах корекції, особливо в перші 24-48

годин проведення розтягнення. Підвищення ВЧТ у новонароджених істотно впливало на механічні властивості легень, що проявлялося зменшенням їх комплайнсу, підвищенням резистентності в дихальних шляхах і збільшенням внаслідок цього тиску на початку вдиху. Зміну механічних властивостей легень у новонароджених можна пояснити тим, що при зануренні евітерованих органів у редуковану черевну порожнину відзначається підвищення ВЧТ до високих цифр і це може сприяти зміщенню діафрагми вбік грудної порожнини і, внаслідок цього, знижувати об'єм легень під час видиху, підвищувати внутрішньогрудний тиск і здавлювати легенево-паренхіму. Зміна механічних властивостей легень неминує призводить до підвищення легеневого судинного опору і збільшення невідповідності між вентиляцією і перфузією, що співпадає з даними світової літератури [8-11]. Такі умови функціонування легень у новонароджених з вісцеро-абдомінальною диспропорцією диктують необхідність пошуку нових режимів або стандартів проведення ШВЛ, які забезпечать оптимізацію біомеханіки дихання та адекватну вентиляцію із забезпеченням функціональної стабільності легень і оптимальних легенево-об'ємів. Проведення штучної вентиляції легень у режимах контролю за об'ємом (A/C, SIMV/PSV) з постійним дихальним об'ємом в межах 4-6 мл/кг з позитивним тиском в кінці видиху (PEEP) не менше 3-5 см вод. ст. і підвищенням тиску на вдиху (PIP) до високих цифр (20-22 см вод. ст.) протягом 24-48 годин з поступовим зниженням до більш низьких цифр (12 см вод. ст.), дозволяє досягти адекватної вентиляції легень на всіх етапах корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції, покращуючи оксигенацію. Підтвердженням оптимізації механічних властивостей легень у новонароджених в умовах корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції слугує відносно швидка стабілізація та підвищення показників комплайнсу, покращення конфігурації кривої графічного моніторингу вже на 48-й годині вентиляції вище зазначеним методом.

Таким чином можна зауважити, що підвищення ВЧТ до високих цифр неминує призводить до змін механіки дихання і є досить інформативним

критерієм для корекції параметрів вентиляції. Крім того, виражене периопераційне підвищення ВЧТ (більше 10-11 мм рт. ст.) максимально впливає на механічні властивості легень у новонароджених з вісцеро-абдомінальною диспропорцією і, можливо, є показанням до переходу на високо-частотну штучну вентиляцію легенів.

Висновки

1. При проведенні хірургічної корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції на всіх етапах дослідження змінюються механічні властивості легень новонародженого (зменшується комплайнс, підвищується резистентність в дихальних шля-

хах), які знаходяться в прямій залежності від рівня підвищення показників внутрішньочеревного тиску. Максимальна зміна механічних властивостей легень відзначається на 24-48 годині корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції і збігається з максимальними цифрами підвищення показників внутрішньочеревного тиску у новонароджених.

2. Адекватна вентиляція легень в умовах максимального підвищення показників внутрішньочеревного тиску у новонароджених досягається шляхом підвищення PIP до високих цифр (до 20-22 см вод. ст.) на 24-48-й годині корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції з поступовим помірним зниженням і утриманням PEEP в межах 3-5 см вод. ст.

Література

1. Гордеев В. И., Александрович Ю. С., Паршин Е. В. Респираторная поддержка у детей. СПб.: ЭЛБИС СПб.; 2009.
2. Obeid F., Saba A., Fath J. et al. Increases in intraabdominal pressure affect pulmonary compliance. Arch. Surg. 1995; 130 (5): 544-547.
3. Сепбаева А. Д., Гераскин А. В., Кучеров Ю. И. и соавт. Влияние повышенного внутрибрюшного давления на функцию дыхания и гемодинамику при первичной пластике передней брюшной стенки у новорожденных детей с гастрошизисом и омфалоцеле. Детская хирургия 2009; 3: 39-42.
4. Александрович Ю. С., Блинов С. А., Паршин Е. В., Кушнерик Л. А. Искусственная вентиляция легких у новорожденных в зависимости от причины респираторного дистресса. М.: Матер. V Росс. конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». 2009. 71-72.
5. Hering R., Rudolph J., Spiegel T. V. et al. Cardiac filling pressures are inadequate for estimating circulatory volume in states of elevated intra abdominal pressure. Intensive Care Med. 1998; 24 (Suppl.2): S409.
6. Kitano Y., Takata M., Sasaki N. et al. Influence of increased abdominal pressure on steady state cardiac performance. J. Appl. Physiol. 1999; 86 (5): 1651-1656.
7. Malbrain MLNG. Bladder pressure or super syringe: correlation between intraabdominal pressure and lower inflection point? Intensive Care Med. 1999; 25 (Suppl. 1): S110.
8. Malbrain MLNG. The role of abdominal distension in the search for optimal PEEP in a cute lung injury (ALI): PEEP adjustment for raised intraabdominal pressure (IAP) or calculation of P flex? Crit. CareMed. 1999; 27 (Suppl.): A157.
9. Gattinoni L., Pelosi P., Suter P. M. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? Am. J. Respir. Crit. CareMed. 1998; 158 (1): 3-11.
10. Ranieri V. M., Brienza N., Santostasi S. et al. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. Am. J. Respir. Crit. CareMed. 1997; 156 (4 Pt 1): 1082-1091.
11. Clark R. H., Slutsky A. S., Gerstmann D. R. Lung Protective Strategies of Ventilation in the Neonate: What Are They? Pediatrics 2000; 105 (1 Pt 1): 112-114.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ИНТРА-АБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С УЧЕТОМ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕГКИХ

К.Т. Берцун

Винницкий Национальный медицинский
университет им. Н.И. Пирогова
(г.Винница, Украина)

Резюме.

Цель исследования – оптимизация искусственной вентиляции легких на основе изучения механических свойств легких у новорожденных с висцеро-абдомінальною диспропорцією і синдромом інтраабдомінальної гіпертензії в периопераційному періоді.

Материалы и методы. В исследование были включены 57 новорожденных, из них с гастрошизисом - 42 новорожденных (73,7%), с омфалоцеле - 15 (2 (5,3%). Всем пациентам проводилась интенсивная терапия, искусственная вентиляция легких аппаратом «BearCub» в режимах (A / C, SIMV / PSV) с постоянным мониторингом показа-

OPTIMIZATION MECHANICAL VENTILATION BY STUDYING THE MECHANICAL PROPERTIES OF THE LUNGS IN NEWBORNS WITH THE SYNDROME OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION

K.T Bertsun

Vinnitsa National Medical University .a.
N.I.Pirogov
(Vinnitsa, Ukraine)

Summary.

The purpose of the study – optimization of mechanical ventilation by studying the mechanical properties of the lungs in newborns with viscerо-abdominal disproportion and the syndrome of intra - abdominal hypertension in the perioperative period.

Materials and methods. The study included 57 newborns with gastroschisis of them - 42 infants (73.7%) with omphalocele - 15 (2 (5.3%). All patients underwent intensive therapy, artificial lung ventilation apparatus «BearCub» modes (A / C, SIMV / PSV) with stable hemodynamic monitoring, respiratory mechanics (dynamic complaysn - Cdyn, resistance - Rpk, pressure-volumeloop, flow-volume

телей гемодинамики, механики дыхания (динамический комплайнс - C_{dyn}, резистентность - R_{рк}, петли давление-объем, поток-объем с использованием графического монитора). Внутрибрюшное давление измеряли методом Крона.

Результаты. Исследование показало связь между изменениями внутрибрюшного давления на разных этапах исследования и колебаниями респираторных показателей у новорожденных. У всех пациентов в дооперационном периоде было отмечено адаптацию респираторной системы новорожденного. В первые сутки первого этапа коррекции висцеро-абдоминальной диспропорции наблюдалось постепенное уменьшение динамического комплайенса легких в обеих группах в 3,4 раза, а также отмечалось повышение их резистентности в 2,42 раза с увеличением PIP до высоких цифр 20-22 см вод. ст. и максимальными изменениями показателей на графическом дисплее. Возвращение показателей механических свойств легких к относительно нормальным показателям происходило к концу 72 часов растяжения кожно-мышечного лоскута передней брюшной стенки.

Вывод. Повышение внутрибрюшного давления до высоких цифр приводит к изменениям механики дыхания и является достаточно информативным критерием для коррекции параметров вентиляции. Кроме того, выраженное периоперационное повышение ВБД (более 10-11 мм рт. ст.) максимально влияет на механические свойства легких у новорожденных с висцеро-абдоминальной диспропорцией.

Ключевые слова: висцеро-абдоминальная диспропорция, внутрибрюшное давление, комплайнс, механика дыхания, резистентность.

using graphics monitor). Abdominal pressure measured by Crone .

Results. The study found a link between abdominal pressure changes at different stages of research and changes in respiratory rates in infants. All patients in the preoperative period were marked by the adaptation of newborn respiratory system. On the first day of the first phase correction visceroperitoneal imbalances observed a gradual decrease in dynamic compliance in both groups at 3.4 times, and marked increase in resistance with increase 2.42 times PIP to high numbers of 20-22 cm of water. c., and the maximum change indicators on the graphic display. Return performance mechanical properties of light to a relatively normal range is the end of 72 hours, stretching the skin-muscle flap of the anterior abdominal wall.

Conclusion. Increased intra-abdominal pressure to high numbers leads to changes in respiratory mechanics and is very informative criterion for correction of parameters of ventilation. Also marked increase perioperative ICP (over 10-11 mm Hg. C) of the effect on the mechanical properties of the lungs in newborns with visceroperitoneal imbalances.

Keywords: visceroperitoneal disparity, intra-abdominal pressure, compliance, mechanical breathing resistance.

І.Р.Ніцович, А.В.Семеняк

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

Резюме.

Вступ. Питома вага генітальних інфекцій в структурі материнської та перинатальної захворюваності складає, згідно різних літературних даних, близько 60 - 80 %. Бактеріальний вагіноз (БВ) є доведеним фактором розвитку різноманітних ускладнень вагітності, негативно впливає на перебіг вагітності, ріст та розвиток плода.

Мета. Визначити вплив БВ на перебіг вагітності та ефективність лікування для попередження розвитку ускладнень, залежно від терміну вагітності.

Матеріали і методи. Матеріалом для дослідження були виділення із піхви та цервікального каналу. Методи обстеження: клініко-лабораторний, мікроскопічний, бактеріологічний, ультразвукове дослідження (УЗД) плода, статистичний.

Результати дослідження. Проведено клініко-лабораторне обстеження 100 вагітних з бактеріальним вагінозом (БВ) та 20 здорових вагітних у терміні до 24 тижнів вагітності. Наявність БВ ускладнює нормальний перебіг вагітності, зокрема, є причиною невиношування вагітності, внутрішньоутробного інфікування плода, передчасного вилиття навколоплідних вод. Попередити ускладнений перебіг вагітності можна за наявності негайного своєчасного лікування за появи ознак БВ або при лабораторному діагностуванні.

Висновки. Ефективність лікування БВ залежить від терміну вагітності. За відсутності чи неефективності лікування кількість ускладнень є достовірно вищою, зокрема, загрози переривання вагітності, внутрішньоутробного інфікування плода, передчасного виходження навколоплідних вод, за відсутності лікування частота ускладнень зростає з терміном вагітності.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз; внутрішньоутробне інфікування плода; невиношування вагітності; передчасне вилиття навколоплідних вод.

Вступ

Запальні захворювання жіночих статевих органів посідають провідне місце у структурі гінекологічної патології, не зважаючи на сучасні можливості ранньої діагностики та широкий спектр антибактеріальних засобів. Залишаються однією з найважливіших проблем в акушерстві, оскільки призводять до різноманітних ускладнень вагітності, переривання вагітності, перинатальних захворювань. Питома вага генітальних інфекцій в структурі материнської та перинатальної захворюваності складає, згідно різних літературних даних, близько 60 - 80 % [1, 2].

Особливістю сучасних інфекційних процесів у жіночих статевих органах, що призводить до внутрішньоутробного інфікування, вважається наявність піхвової мікрофлори зі складу нормальної мікрофлори. Акушерські та перинатальні аспекти цервіко-вагінальних інфекцій взаємопов'язані та взаємообумовлені, оскільки внутрішньоутробні інфекції є вторинним захворюванням, і для їхнього розвитку необхідним є наявність первинного вогнища в організмі матері. Слід відмітити, що не існує залежності між важкістю перебігу інфекційного процесу у матері та плода.

Загальною особливістю цервіко-вагінальних та внутрішньоутробних інфекційних захворювань є поліетіологічність. Різноманітний спектр мікроорганізмів включає одночасно умовно патогенні аеробні та анаеробні мікроорганізми, віруси, найпростіші, що ускладнює імунну відповідь [3, 4].

За наявності вираженого запального процесу не виникає сумнівів щодо необхідності лікування. Однак, при зниженій кількості лактобактерій

та надмірній колонізації піхви аеробними та анаеробними мікроорганізмами, за відсутності лейкоцитів як індуктора запальної реакції, лікування під час вагітності не завжди проводиться.

Найбільш розповсюдженим порушенням вагінальної мікрофлори є бактеріальний вагіноз (БВ), частота якого у вагітних коливається у межах 10-20%. Він характеризується різким зниженням представників нормальної мікрофлори та заміною її змішаною флорою, яка складається із анаеробних умовно-патогенних бактерій. За наявності бактеріального вагінозу у піхві присутні мікроорганізми, які можуть виявлятися навіть у практично здорових жінок. Це *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp. та інші анаероби. Небезпечним є те, що, більше ніж у половини жінок, БВ має безсимптомний перебіг [3].

БВ є доведеним фактором розвитку різноманітних ускладнень вагітності. Мікроорганізми можуть негативно впливати на перебіг вагітності, ріст та розвиток плода. Внутрішньоутробне інфікування плода є однією з причин невиношування вагітності, перинатальної захворюваності та смертності. Вплив мікроорганізмів на плід залежить від терміну гестації. У зв'язку з відсутністю сформованого плацентарного бар'єру в першому триместрі вагітності небезпечні любі види гематогенної та висхідної інфекції. У цей час найбільш частим ускладненням вагітності є самовільний викидень, патологія розвитку плода [4]. З прогресуванням вагітності, функціонуванням імунної системи плода, змінюється вплив мікроорганізмів на плід з розвитком внутрішньоутроб-

ного інфікування плода, багатоводдя, фетоплацентарної дисфункції [5].

БВ у декілька разів збільшує ризик розвитку такої акушерської патології, як самовільне переривання вагітності (в 3–4 рази), передчасні пологи (в 6–8 разів), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (в 6–8 разів), передчасне вилиття навколоплідних вод (в 4–5 разів), хоріоамніоніт (в 2–6 разів), запалення післяопераційних ран (в 5–9 разів) [5, 6].

БВ виявляється у вагітних з важкими формами гіпертензії. У післяродовому періоді деякі предшественники анаеробної аутофлори можуть виступати в ролі збудників метроендометриту, перитоніту, сепсису. Мікроорганізми шийки матки і піхви є джерелом мікрофлори новонародженого, якої він набуває при проходженні через статеві шляхи. Наявність цервіко-вагінальних інфекцій матері може призводити до внутрішньоутробної загибелі плода та мертвонародження, що спричинене безпосереднім інфекційним враженням плода, розвитком у нього синдрому запальної відповіді та деструктивними змінами у плаценті. Особлива роль при цьому належить цитолізіну – специфічному токсину, який синтезує *Gardnerellavaginalis*. Саме він здатний пошкоджувати ендотеліальні клітини пупочної вени плода, викликати десквамацію ендотеліоцитів піхви, пригнічувати запальну відповідь у матері [6].

Враховуючи наявність вказаних ускладнень, є очевидним необхідність проведення лікування БВ, навіть, за наявності безсимптомного перебігу.

Діагностика БВ базується на даних клінічного і спеціальних лабораторних методів дослідження. Лабораторна діагностика БВ базується на визначенні рівня рН вагінальних виділень та проведенні амінітесту з 10% КОН. Відсутність або зменшення кількості молочнокислих бактерій (лактобацил, біфідобактерій) в піхві призводить до змін показників рН у бік лужного середовища, що, у свою чергу, сприяє зростанню кількості грамнегативних анаеробних мікроорганізмів.

Безумовно, вчасне виявлення БВ і проведення санації піхви може попередити ускладнення перебігу вагітності. При цьому залишається актуальним питання вибору препарату, особливо в I триместрі вагітності. Провідну роль при лікуванні БВ відіграє антибіотикотерапія, яка може проводитися місцево або системно. Під час вагітності перевага надається місцевому застосуванню антибіотиків для лікування БВ. Лікувальні препарати, які використовуються в практиці, повинні мати низьку токсичність, високу біодоступність, низьку алергічність, володіти достатнім антибактеріальним спектром дії, мінімальною кількістю побічних ефектів, відсутністю тератогенної ембріотоксичної дії на плід. Метою лікування БВ є відновлення нормального мікробіоценозу піхви. Терапія повинна мати комплексний етіотропний і патогенетично зумовлений характер, препарати, які використовуються, повинні надавати ефективну різнонаправлену дію.

Мета дослідження

Визначити вплив БВ на перебіг вагітності та ефективність лікування для попередження розви-

тку ускладнень, залежно від терміну вагітності.

Матеріал і методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 120 вагітних основної та контрольної груп. До основної групи входило 100 вагітних з БВ, яких було розділено на дві підгрупи, залежно від терміну вагітності: першу підгрупу становили 50 вагітних у терміні вагітності до 12 тижнів, другу підгрупу становили 50 вагітних у терміні вагітності до 12-24 тижні. Контрольну групу склали 20 здорових вагітних у терміні до 24 тижнів вагітності.

Матеріалом для дослідження були виділення із піхви та цервікального каналу. Методи обстеження клініко-лабораторний, мікроскопічний, бактеріологічний, ультразвукове дослідження (УЗД) плода, статистичний.

Результати та їх обговорення

При формуванні групи дослідження вагітним проводилося попередньо клініко-лабораторне обстеження. Критеріями включення в дослідження було відсутність інфекційного процесу в організмі, екстрагенітальної чи ендокринної патології, що б могло ускладнити нормальний перебіг вагітності. Єдиним діагностованим патологічним процесом було наявність БВ.

Діагноз БВ виставлявся на підставі даних анамнезу, клінічного огляду та лабораторного дослідження мазків вагінальних виділень (відсутність лактобактерій або їх зменшення, виявлення «ключових клітин», позитивного амінітесту – поява рибного запаху при змішуванні у рівних кількостях виділень з піхви та 10% розчину КОН, рН>4,5), наявність умовно патогенних мікроорганізмів. Вагітним проведено бактеріологічне дослідження до та після лікування з визначенням колонійутворюючого числа.

Усім вагітним основної групи, яким діагностовано БВ, запропоновано курс лікування. Проводилося місцеве лікування згідно стандартних схем лікування БВ в межах 7-10 днів з послідовним відновлення біоценозу піхви еубіотиками впродовж 5-7 днів. Загальне лікування не проводилося через шкідливість впливу метронідазолу на плід. Для лікування використовували свічки з діючою речовиною імідазолу та деквалінію хлориду.

Критеріями видужування були клінічні ознаки за наявності попередніх скарг на патологічні виділення з піхви (відсутність скарг, звичайна кількість піхвових виділень) та дані мікроскопічного та біологічного методів (помірна кількість мікроорганізмів – 102-103 мікробних клітин, відсутність «ключових» епітеліальних клітин, наявність домінуючої кількості лактобактерій).

Для оцінки стану плода проводили ультразвукове обстеження з врахуванням наявності ознак внутрішньоутробного інфікування плода, зокрема, багатоводдя, підвищена ехогенність вентрикулярної системи, кісти судинних сплетінь, гепатомегалія, нефромегалія, пієлоектазія, гіпоплазія грудної порожнини, легень та інші.

При подальшому вивченні перебігу вагітності та внутрішньоутробного стану плода виявляли такі ускладнення: наявність загрози переривання

вагітності та її самовільного переривання, внутрішньоутробне інфікування плода, передчасне вилиття навколоплідних вод.

У всіх вагітних контрольної групи у піхвових виділеннях виявлялися лактобактерії. Лише у двох, що становило 10 %, крім лактобактерій, піхвова мікрофлора була представлена кандидами, КУО 102, що не перевищує норми.

Серед 20 вагітних контрольної групи загроза переривання вагітності була у 3 випадках (15 % \pm 7,98), ознак внутрішньоутробного інфікування плода не було виявлено при проведенні скринінгового УЗД. Пологи настали в термін 38-41 тиждень, передчасне вилиття навколоплідних вод спостерігалось в 1 випадку (5% \pm 4,87).

Всім вагітним основної групи, яким діагностовано БВ, запропоновано курс лікування.

При проведенні аналізу перебігу вагітності у вагітних першої підгрупи основної групи відмічено позитивну динаміку прогресування вагітності у 37 вагітних (74 %), рецидиви БВ та потреба повторного курсу лікування була у 13 вагітних (26 %), з них у 10, що становило у даній підгрупі 20 % \pm 5,65, були ознаки загрози переривання вагітності, що достовірно не відрізнялося при порівнянні з контрольною групою. Повторний курс лікування проведено 13 вагітним до 12 тижнів вагітності, з них у двох з'явилися знову прояви БВ впродовж вагітності. Ознак внутрішньоутробного інфікування плода не було виявлено. Передчасне відходження навколоплідних вод спостерігалось у 4 вагітних (8 % \pm 3,83), що достовірно не відрізнялося при порівнянні з контрольною групою.

У вагітних другої підгрупи основної групи діагностовано БВ вперше у терміні 12-24 тижнів при їх зверненні у жіночу консультацію для спостереження. У 30 (60 %) були періодичні патологічні виділення до та впродовж вагітності, у 8 (16 %) з'явилися патологічні виділення вперше під час вагітності (не лікувалися), у 12 (24 %) скарг не було, діагноз БВ виставлено на підставі додаткових методів дослідження. Повторного курсу лікування через появу патологічних виділень потребували 15 вагітних (30 %), отже ефективність лікування БВ не залежить від терміну вагітності. До лікування БВ ознаки загрози переривання вагітності спостерігалися у 42 вагітних даної підгрупи (84%), після курсу лікування ознаки загрози переривання вагітності спостерігалися у 29 (38 % \pm 7,18) ($p < 0,05$), що було достовірно вищим, ніж

у контрольній групі та першій підгрупі. Переривання вагітності було у двох випадках (4 %). Внутрішньоутробне інфікування плода, діагностоване на підставі ознак УЗД, було у 36 вагітних (72% \pm 6,35) ($p < 0,05$), що не спостерігалось у контрольній групі та першій підгрупі вагітних. Передчасне вилиття навколоплідних вод було у 14 вагітних (28 % \pm 6,35) ($p < 0,05$), при чому у 12 випадках це вагітні з повторними проявами БВ. При порівнянні даного ускладнення з контрольною групою виявлено достовірну різницю.

Отже, наявність БВ ускладнює нормальний перебіг вагітності, зокрема, є причиною невиношування вагітності, внутрішньоутробного інфікування плода, передчасного вилиття навколоплідних вод. Попередити ускладнений перебіг вагітності можна за наявності негайного своєчасного лікування за появи ознак БВ або при лабораторному діагностуванні.

Висновки

1. Бактеріальний вагіноз є причиною ускладнень вагітності, зокрема, невиношування вагітності (52 %), внутрішньоутробного інфікування плода (72%), передчасного вилиття навколоплідних вод (36 %).

2. Лікування бактеріального вагінозу в першому триместрі вагітності достовірно знижує розвиток загрози переривання вагітності, внутрішньоутробного інфікування плода, передчасного вилиття навколоплідних вод, позитивна динаміка, без розвитку ускладнень вагітності, спостерігалась у 74%.

3. Лікування бактеріального вагінозу у другому триместрі вагітності зменшує кількість випадків із загрозою переривання вагітності на 23 %, однак не попереджує появу внутрішньоутробного інфікування плода.

4. За умови ефективного лікування бактеріального вагінозу у другому триместрі вагітності можна попередити передчасне вилиття навколоплідних вод.

5. Своєчасне ефективне лікування бактеріального вагінозу за появи клінічних ознак або при лабораторному діагностуванні вагітності попереджує ускладнений перебіг вагітності.

Перспективи подальших досліджень

Визначити вплив БВ на функціонування плаценти.

Література

1. Кира Е.Ф. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы) // Е.Ф.Кира, С.З.Муслимова // Проблемы репродукции.- 2008.- № 5.- С.8-14.
2. Никонов А.П., Асатурова О.Р., Капильный В.А. Инфекции мочевыводящих путей и беременность // Гинекология. - 2007. - Т. 9, № 1. - С.15-21.
3. Назаренко Л.Г. Нова ідеологія профілактики внутрішньоутробних інфекцій при вагітності на фоні дисбіотичних і запальних захворювань піхви / Л.Г. Назаренко, Н.П. Соловійова // Жіночий лікар.- 2013.- № 5.- С.60-66.
4. Сидорова И.С. Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища / И.С.Сидорова, Е.И.Боровкова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. - 2007. - № 3. - С. 63-66.
5. Verstraelen H. Бактеріальні вагінози: нове в діагностиці та лікуванні / Hans Verstraelen, Rita Verhelst // Жіночий лікар.- 2011.- № 5.- С.18-26.
6. Дубинина В.Т. Клінічний досвід застосування препаратів «Мератин» і «Мератин-комбі» для лікування та профілактики бактеріального вагінозу/ В.Т. Дубинина, А.И. Марченко, О.В. Лук'ячук, А.И. Рибин // Жіночий лікар.- 2018.- № 3.- С.39-42.

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ
БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА
У БЕРЕМЕННЫХ***И.Р.Ницович, А.В.Семеняк*

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

Резюме.

Введение. Удельный вес генитальных инфекций в структуре материнской и перинатальной заболеваемости составляет, согласно различных литературных данных, около 60 - 80%. Бактериальный вагиноз (БВ) является доказанным фактором развития различных осложнений беременности, негативно влияет на течение беременности, рост и развитие плода.

Цель. Определить влияние БВ на течение беременности и эффективность лечения для предупреждения развития осложнений в зависимости от срока беременности.

Материалы и методы. Материалом для исследования были выделения из влагалища и цервикального канала, методы обследования клинико-лабораторный, микроскопический, бактериологический, ультразвуковое исследование плода, статистический.

Результаты исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 100 беременных с БВ и 20 здоровых беременных в сроке до 24 недель беременности. Проводилось местное лечение БВ по стандартным схемам лечения. Установлено, что эффективность лечения БВ зависит от срока беременности. При отсутствии или неэффективности лечения количество осложнений является достоверно выше, в частности, угрозы прерывания беременности, внутриутробного инфицирования плода, преждевременного отхождения околоплодных вод; частота осложнений возрастает со сроком беременности при отсутствии лечения.

Выводы. Эффективность лечения БВ зависит от срока беременности. При отсутствии или неэффективности лечения количество осложнений достоверно выше, в частности, угрозы прерывания беременности, внутриутробного инфицирования плода, преждевременного отхождения околоплодных вод; при отсутствии лечения частота осложнений возрастает со сроком беременности.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; внутриутробное инфицирование плода; невынашивание беременности; преждевременное излитие околоплодных вод.

**FEATURES AND TREATMENT OF
BACTERIAL VAGINOSIS
IN WOMEN***I.R. Nitsovych, A.V. Semenyak*

Higher state educational establishment
of Ukraine
«Bukovinian State
Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Introduction. The prevalence of genital infections in the structure of maternal and perinatal morbidity, according to various published data, about 60 - 80%. Bacterial vaginosis (BV) is a proven factor in the development of various complications of pregnancy, adversely affect pregnancy, fetal growth and development.

Aim. Determine the effect on pregnancy and effectiveness of treatment for the prevention of complications, depending on the stage of pregnancy.

Materials and methods. The material for the study were discharge from the vagina and cervix, methods of examination of clinical and laboratory, microscopic, bacteriological, ultrasound fetal, statistical.

Research results. A clinical and laboratory examination of 100 pregnant women with bacterial vaginosis (BV) and 20 healthy pregnant women up to 24 weeks of pregnancy. Local treatment of BV conducted under standard treatment regimens. It was established that the effectiveness of treatment of BV is independent of gestational age. In the absence of treatment rate is significantly higher, in particular, threatened abortion, fetal infection, premature discharge of amniotic fluid, the incidence of complications increases with gestation the absence of treatment. obstetrics.

Conclusions. The effectiveness of treatment depends on the gestational age. In the absence of treatment failure or complication rate is significantly higher, in particular, threatened abortion, fetal infection, premature discharge of amniotic fluid, in the absence of treatment frequency of complications increases with gestational age.

Key words: bacterial vaginosis; intrauterine infection; miscarriage; premature rupture of membranes.

УДК: 618.718.19:616.89-055.2

КОРЕКЦІЯ ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИХ
СТАНІВ У ЖІНОК З СИНДРОМОМ
ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ

О.А. Ночвіна

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова
(м. Вінниця, Україна)**Резюме.**

Мета дослідження. Дослідження ефективності корекції психологічного стану жінок з синдромом хронічного тазового болю в залежності від психоневрологічної симптоматики з використанням препаратів тетраметалтетраазабициклооктандион та дулоксетин.

Матеріали та методи. Проведено вивчення психологічного статусу у пацієнток основної групи та жінок групи контролю з дослідженням ефективності індивідуальної корекції психоневрологічної симптоматики при синдромі хронічного тазового болю.

Результати дослідження. Психологічний статус жінок з синдромом хронічного тазового болю характеризується невротичною симптоматикою у вигляді дифузної тривоги, соматизації тривоги та депресії зі збільшенням рівня основних катехоламінів, що свідчить про постійну активацію системи стрес-реакції та відображає наявність дезінтеграції адаптаційних процесів.

Висновки. Доведена ефективність запропонованих препаратів тетраметалтетраазабициклооктандиону та дулоксетину в рамках корекції психоневрологічної симптоматики у жінок з синдромом хронічного тазового болю шляхом дослідження концентрації катехоламінів, серотоніну та тестами визначення рівня реактивної, особистісної тривожності та депресивного стану.

Ключові слова: синдром хронічного тазового болю; психоневрологічна симптоматика; особистісна, реактивна тривожність; депресія; тетраметалтетраазабициклооктандион; дулоксетин.

Вступ

Виходячі із загальнотеоретичних уявлень, больові відчуття можна розглядати як закономірну та досить адекватну системну реакцію організму на конкретний патологічний процес [1]. Хронічний біль – це біль, який перестав залежати від основного захворювання або пошкоджуючого фактору та розвивається по своїм законам [4]. Хронічний тазовий біль з одного боку може бути симптомом якого-небудь гінекологічного, соматичного та психічного захворювання, а з іншого – мати досить самостійне та навіть нозологічне значення, будучи важливішою складовою своєрідного симптомокомплексу «біль-захворювання», відомого в світовій літературі як синдром хронічного тазового болю [6,7]. Потоки больових імпульсів, постійно та періодично протягом тривалого часу поступаючи до кори головного мозку, призводять до порушення нормальної взаємодії між корою та підкоркою та розвитку невротичних станів [2,3].

На сьогоднішній день існує небагато досліджень комплексу психофізіологічних характеристик особистості та визначення психоневрологічних станів у жінок в рамках вивчення синдрому хронічного тазового болю [5]. Проводячи аналіз наукових праць, присвячених визначенню психодинамічних співвідносин при вказаній патології, загально визнано, що такі індивідуально – типологічні особливості жінки, як тривожність, функціональний стан нервової системи, екстраверсія – інтроверсія, імпульсивність, емоційність, пов'язані з властивостями особистості, можуть бути одним з факторів, які визначають специфіку, силу емоційного переживання та впливають на ефективність лікування [8].

Мета дослідження

Проблема виявлення психофізіологічних особливостей у жінок з синдромом хронічного тазового болю та корекція невротичних станів в

комплексі лікування больових відчуттів в нижніх відділах живота є маловивченою, про що свідчать рідкі публікації, тому саме дослідження психологічного статусу та індивідуальний терапевтичний вплив на психоневрологічні прояви у жінок з даним патологічним станом стало метою нашого дослідження.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленої мети було проспективно обстежено 350 жінок репродуктивного (18 – 45 років) віку з хронічним больовим синдромом в нижніх відділах живота: наявність болю в ділянці нижче пупка, вище та медіальніше пахових зв'язок, за лоном та попереково-крижовій ділянці, що турбувало пацієнток протягом 6 місяців. З дослідження були виключені пацієнтки з екстрагенітальною патологією (захворювання сечового міхура, прямої кишки, опорно-рухового апарату), варикозним розширенням вен малого тазу, міомами матки розмірами більше 8 тижнів вагітності, кістомами яєчників, ендометріозом, сактосальпінксами, запальними захворюваннями органів малого тазу. Контрольна група була виділена шляхом випадкової вибірки з виключенням жінок з дисгормональними порушеннями, органічною та запальною патологією репродуктивної системи та складалась зі 100 жінок репродуктивного віку.

Визначення психологічного стану жінок до та після проведеного лікування досліджували шляхом скринінгового обстеження рівня тривожності за методикою Ч.Д. Спілберга та Ю.Л. Ханіна. Цей тест є надійним та інформативним способом самооцінки рівня тривожності на даний момент (реактивна тривожність як стан) та особистої тривожності (як стійкої характеристики людини).

Визначення рівня депресії проводили за методикою диференційної діагностики депресивних станів за шкалою Зунге в адаптації Т.І. Балашової. Тест розроблено для диференційної діагностики депресивних станів та станів, що близько

до депресії. Для моніторингу змін у відповідь на терапію використовували шкалу оцінки важкості депресії Мантгомері-Айсберга, яка сконцентрована на психологічних симптомах депресії (печаль, внутрішня напруга, втома, песимістичні думки, суїцидальні ідеї). Шкала включає 10 пунктів, 9 з яких передбачає відповіді пацієнтки, та 1 пункт (печаль, що спостерігається) – потребує самостійної оцінки від лікаря. Кожен пункт оцінюється від 0 до 6 балів.

Діагностика невротичних станів проводилася за опитувальником Лондонської лікарні Мідлсекс (МНҚ), який є найбільш ефективним в обстеженні пацієнтів з соматичною та особливо психосоматичною патологією, так як дозволяє визначити не тільки особливості особистості але і специфічність психічного стану. Складається з 48 запитань, які поділені на 6 шкал, де кожне питання оцінюється від 0 до 2 балів.

Одним з етапів аналізу психологічного статусу жінок досліджуваних груп стало вивчення вмісту основних катехоламінів, які виконують роль нейромедіаторів центральної нервової системи,

формують стресові та адаптаційні реакції та є маркерами стану хронічного стресу. Для визначення вмісту адреналіну, норадреналіну та серотоніну сироватки крові використовували набори реагентів фірми IBL (Німеччина). Процедура аналізу базується на принципах конкурентного імуноферментного аналізу (конкурентної ELISA). Використані загальноприйняті методи варіаційної статистики при вірогідній відмінності показників $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Так, помірний рівень реактивної тривожності спостерігався у переважній більшості жінок основної групи – 193 (55,1%), високий рівень мав місце у 115 (32,8%) та низький – у 42 (12,1%). Високу особистісну тривожність діагностовано у 223 (63,7%) жінок з хронічним тазовим болям, помірну – у 94 (26,9%) та низьку – у 33 (9,4%). У більшості жінок контрольної групи переважали низькі показники як реактивної, так і особистісної тривожності – 54% та 79% відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл жінок груп дослідження за рівнем тривоги, абс. ч/%

Показник	Основна група (n=350)		Контрольна група (n=100)	
	Реактивна тривожність	Особистісна тривожність	Реактивна тривожність	Особистісна тривожність
Низька	42/12,1*	33/9,4*	54/54,0	79/70,0
Помірна	193/55,1*	94/26,9*	38/38,0	15/15,0
Висока	115/32,8*	223/63,7*	8/8,0	6/6,0

Примітка: * - основна група/контрольна група ($p < 0,05$)

Щодо сили тривожності згідно бальної оцінки, то у жінок з хронічним тазовим болям рівень реактивної тривожності відповідав помірним показникам та складав $41,2 \pm 6,4$ бали, рівень особистісної тривожності складав $58,6 \pm 4,3$ бали, що відповідало високим показникам. У контрольній групі жінок рівень як реактивної, так і особистісної тривожності був низький та склав $28,7 \pm 3,6$ бали та $17,4 \pm 5,8$ бали відповідно.

Отже, помірні показники реактивної тривожності характеризують напругу, неспокій, нервозність жінок з хронічним тазовим болям, а їх висока особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, з емоційними та невротичними зривами та психосоматичними розладами.

Для диференційної оцінки депресивних станів

та станів, що близькі до депресії у жінок досліджуваних груп ми використовували шкалу Зунге в адаптації Т.І. Балашової, згідно якої у 93 (26,6%) пацієнток основної групи мала місце легка депресія ситуативного або невротичного генезу, у 32 (9,1%) – субдепресивний стан або маскована депресія. Слід відмітити, що різні форми депресії спостерігалися переважно у жінок з хронічним тазовим болям, які мали структурні зміни з боку геніталій (міома матки, кісти яєчників). У 225 (64,3%) жінок основної групи спостерігався стан без депресії. В групі контролю 95% жінок не мали ознак депресивного стану. Середня кількість балів рівня депресії у жінок з хронічним тазовим болям становила $46,7 \pm 6,8$, в той час як у здорових жінок – $29,2 \pm 4,7$, що було статистично вірогідно меншим (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл жінок досліджуваних груп за рівнем депресії, абс.ч/%

Рівень депресії	Основна група (n=350)	Контрольна група (n=100)
Стан без депресії (<50 балів)	225/64,3*	95/95,0
Легка депресія ситуативного або невротичного генезу (50-59 балів)	93/26,6*	5/5,0
Субдепресивний стан або маскована депресія (60- 9 балів)	32/9,1	-
Справжній депресивний стан (> 70 балів)	-	-

Примітка: * - основна група/контрольна група ($p < 0,05$)

Підсумовуючи результати визначення індивідуально-типологічних особливостей за допомогою опитувальника Лондонської лікарні Мідлсекс (МНҚ) ми провели оцінку специфічності психологічного стану жінок досліджуваних груп за структурою та силою невротичної симптоматики.

Так, 156 (44,6%) жінок з хронічним тазовим

болема мали дифузну тривогу, в той час як у жінок контрольної групи лише 15% відмічали наявність даної невротичної симптоматики. 114 (32,6%) пацієток основної групи мали різноманітні фобії, 185 (52,8%) – нав'язливі стани, соматизація тривоги мала місце у 94 (26,8%) жінок, депресію відмічали 92 (26,3%) пацієток та істерія спостерігалася у 53 (15,1%) (табл. 3).

Таблиця 3

Структура невротичної симптоматики у жінок досліджуваних груп за шкалою МНҚ, абс.ч/%

Показник	Основна група (n=350)	Контрольна група (n=100)
Дифузна тривога	156/44,5*	15/15,0
Фобії	114/32,6*	6/6,0
Обесії (нав'язливі стани)	185/52,8*	4/4,0
Соматизація тривоги	94/26,8*	-
Депресія	92/26,3*	5/5,0
Істерія	53/15,1	13/13,0

Примітка: * - основна група/контрольна група ($p < 0,05$)

При вивченні вмісту адреналіну в сироватці крові у жінок основної групи спостерігалася значне статистично вірогідне збільшення концентрації останнього, а саме $0,837 \pm 0,246$ нг/мл, що було статистично вірогідно більше ніж у жінок контрольної групи - $0,189 \pm 0,098$ нг/мл. За вміс-

том норадреналіну в сироватці крові досліджувані жінки теж демонстрували значну відмінність. Так, в групі жінок з хронічним тазовим болевим рівнем норадреналіну складав $10,35 \pm 2,56$ нг/мл, в той час як у здорових жінок - $5,12 \pm 0,79$ нг/мл (табл.4).

Таблиця 4

Вміст адреналіну та норадреналіну в сироватці крові у жінок досліджуваних груп

Групи жінок	Біологічно активні речовини	
	Адреналін нг/мл	Норадреналін нг/мл
Основна група (n=350)	$0,837 \pm 0,246^*$	$10,35 \pm 2,56^*$
Контрольна група (n=100)	$0,189 \pm 0,098$	$5,12 \pm 0,79$

Примітка: * - основна група/контрольна група ($p < 0,05$)

Щодо вмісту серотоніну, то в групі жінок з хронічним тазовим болевим спостерігалася певна закономірність. Так, в основній групі жінок без структурних змін геніталій, які в подальшому дослідженні склали I підгрупу основної групи, мало місце статистично вірогідне збільшення середніх значень рівня серотоніну, концентрація якого у пацієток вказаної підгрупи склала $175,3 \pm 16,4$ нг/мл. У жі-

нок з хронічним тазовим болевим, які мали певні морфологічні зміни з боку внутрішніх статевих органів та склали в подальшому II підгрупу основної групи, спостерігалася тенденція до статистично вірогідного зменшення рівня серотоніну в сироватці крові відносно пацієток I підгрупи основної групи - $98,5 \pm 3,1$ нг/мл. У здорових жінок контрольної групи вміст серотоніну склав $89,2 \pm 5,9$ нг/мл (табл. 5).

Таблиця 5

Вміст серотоніну в сироватці крові у жінок груп дослідження

Показник	Основна група		Контрольна група (n=100)
	I підгрупа (n=223)	II підгрупа (n=127)	
Серотонін, нг/мл	$175,3 \pm 16,4^*$	$98,5 \pm 3,1^a$	$89,2 \pm 5,9$

Примітка: * - I підгрупа основної групи/контрольна група ($p < 0,05$)
^a - II підгрупа основної групи/контрольна група ($p < 0,05$)

Отже, при дослідженні рівня основних катехоламінів, а саме адреналіну, норадреналіну та серотоніну встановлено, що у жінок з хронічним тазовим болевим має місце статистично вірогідне збільшення цих показників, що свідчить про постійну активацію системи стрес-реакції та відображає наявність дезінтеграції адаптаційних процесів.

В рамках корекції психоневрологічних станів

в нашому дослідженні для зниження активації системи стрес-реакції та регуляції інтеграційних адаптаційних процесів у жінок з синдромом хронічного тазового болю та проявами невротичної симптоматики у вигляді дифузної і соматизованої тривоги, обесії та фобій застосовували препарат тетраметалтетраазабициклооктандіон, який належить до групи транквілізаторів, має антиокси-

дантну активність, тому діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при стресі різного генезу. Присутній дофамінопозитивний компонент і особливості агоніста-антагоніста адренергічної системи у даного препарату оказує помірну транквілізуючу (анксиолітичну) активність, знімає або послаблює неспокій, тривогу, страх, внутрішнє емоційне напруження і дратівливість, що не супроводжується міорелаксацією, порушенням координації рухів, снодійним ефектом. Для захисту нервової тканини від різноманітних стресових впливів, які призводять до дисфункції гіпоталамо-гіпофізарної системи препарат призначався по 500 мг 3 рази на добу перший місяць, потім 2 рази на добу наступні 2 місяці.

При наявності у жінок з синдромом хронічного тазового болю психопатологічних та психовегетативних порушень у вигляді маскованої атипової депресії з метою корекції психологічного стану застосовували препарат дулоксетин. Дулоксетин є антидепресантом, селективним інгібітором зворотнього захвату серотоніну та норадреналіну, слабо пригнічує захват дофаміну, при цьому не має значного споріднення до гістамінергічних, дофамінергічних, холінергічних та адренергічних рецепторів. Механізм дії препарату в корекції депресивних розладів полягає в пригніченні зворотнього захвату серотоніну та норепінефірину, в

результаті чого підвищується серотонінергічна та норадренергічна нейротрансмісія в ЦНС. Крім цього, дулоксетин має центральний механізм пригнічення больового синдрому, що в першу чергу проявляється підвищенням порогу больової чутливості при больовому синдромі з перевагою нейропатичного компоненту, що має місце при синдромі хронічного тазового болю. Препарат дулоксетин призначався по 60 мг на добу протягом 3-6 місяців з динамічним контролем психологічного стану та лабораторних показників.

Ефективність лікування оцінювалася на основі динаміки клінічних симптомів через 3 місяці після відміни всіх препаратів.

Так, низький рівень самооцінки тривожності (реактивна тривожність) через 3 місяці комплексної терапії демонстрували 201 (57,4%) жінки, помірний рівень мав місце у 106 (30,3%) жінок та високий – у 43 (12,3%). Через 6 місяців лікування низьку реактивну тривожність діагностовано у 264 (75,4%) пацієнток, середню – у 73 (20,8%) та високу – у 13 (3,85%). Через 3 місяці після відміни лікування низька самооцінка тривожності на даний момент була у 324 (92,5%) пацієнток та помірну мала місце у 26 (7,5%) жінок, в жодному випадку не зареєстровано високу реактивну тривожність після отриманого комплексного лікування у жінок основної групи (рис. 1).

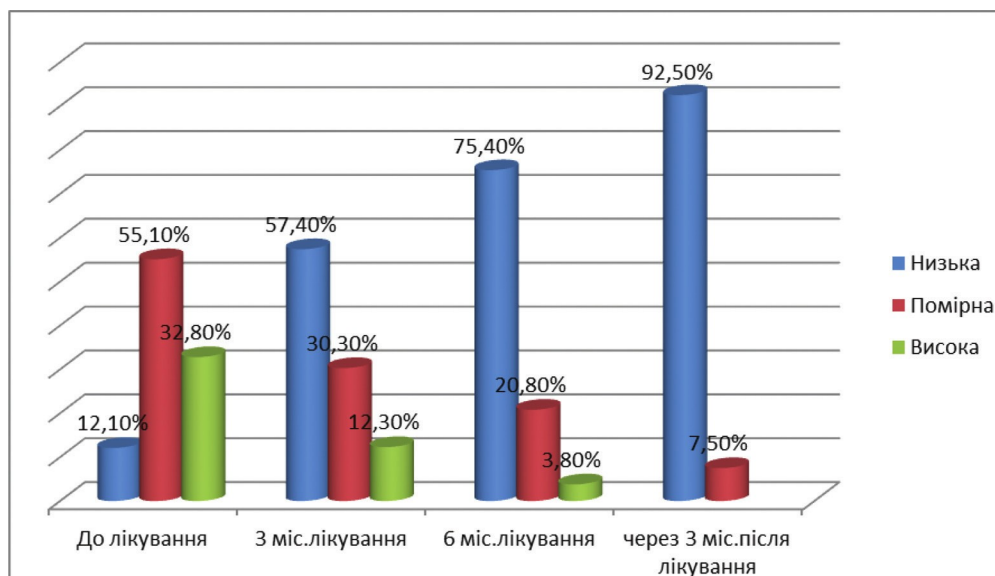


Рис.1. Динаміка реактивної тривожності протягом призначеного лікування ($p < 0,05$)

Щодо особистісної тривожності, як стійкої характеристики людини, то низький її рівень після 3 місяців лікування встановлено у 100 (28,6%) жінок, помірний рівень – у 199 (56,8%) жінок та високий – у 51 (14,6%) пацієнток. Через 6 місяців комплексної терапії 215 (61,4%) жінок демонстрували низький рівень особистісної тривожності, 112 (32%) – помірний рівень та 23 (6,6%) – високий. Через 3 місяці після відміни лікування у 296 (84,6%) пацієнток мала місце низька особистісна тривожність, у 46 (13,1%) – помірна та у 8 (2,3%) – висока (рис. 2).

Для моніторингу змін у відповідь на призначену терапію у 92 жінок з синдромом хронічного тазового болю, у яких на етапі визначення невротичної симптоматики за шкалою МНҚ визначено наявність депресивного стану, використовували

ли шкалу оцінки важкості депресії Мантгомері-Айсберга, яка сконцентрована на психологічних симптомах депресії.

Отже, через 3 місяці призначеного лікування у 56 (60,8%) жінок були відсутні симптоми депресії, що не потребувало подальших спеціальних терапевтичних втручань, у 26 (28,2%) пацієнток симптоматика депресії відповідала легкій важкості та у 16 (11%) – спостерігалась помірна ступінь депресивного стану, що потребувало подальшого медикаментозного лікування та активного спостереження. Через 6 місяців комплексної терапії 73 (79,3%) жінок не мали клінічних проявів депресії, 15 (16,3%) – ще мали легку форму депресивного стану та у 4 (4,4%) відмічалася помірна ступінь депресії. Через 3 місяці після відміни лікування

у 89 (96,7%) жінок не спостерігалися симптоми депресії та лише 3 (3,3%) жінок мали легкий де-

пресивний стан, який коректувався психотерапевтичним втручанням (рис. 3).

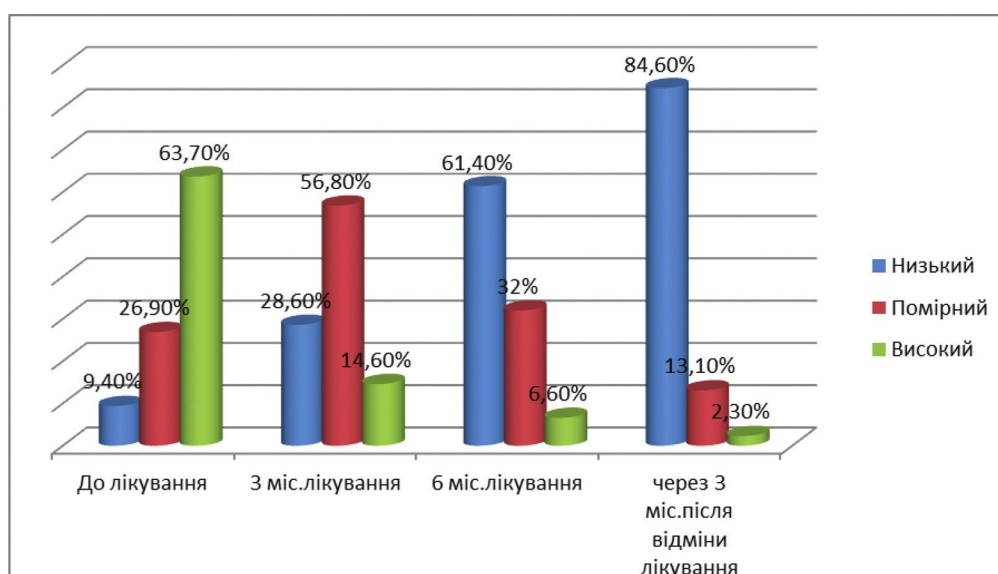


Рис.2. Динаміка особистісної тривожності протягом призначеного лікування ($p < 0,05$)

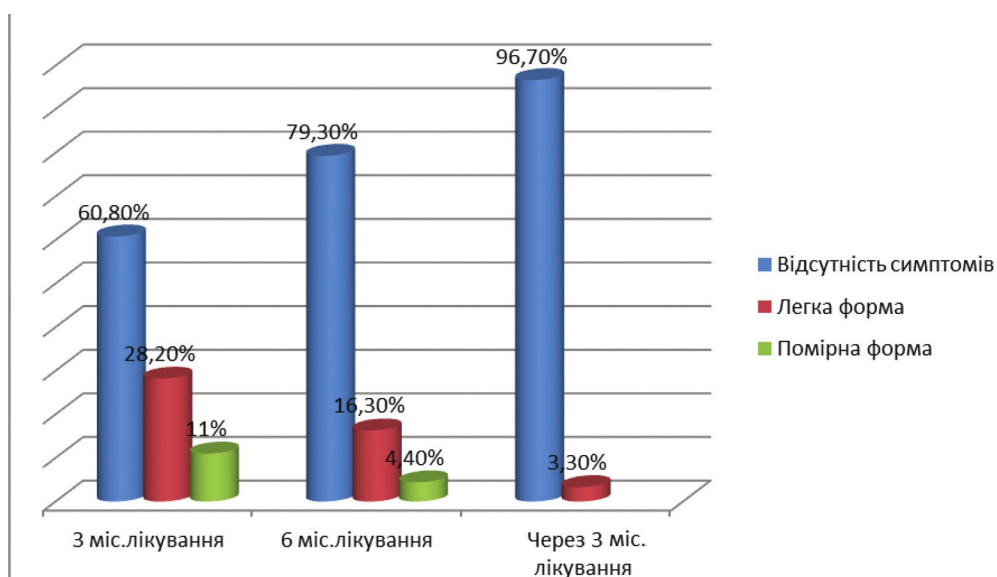


Рис.3. Динаміка клінічних симптомів депресії за шкалою Мантгомері - Айсберг протягом призначеного лікування ($n=92$)

Ефективність призначеної терапії в рамках визначення психологічного статусу жінок з синдромом хронічного тазового болю ми досліджували за допомогою рівня концентрації катехоламанів. Так, у переважній більшості жінок на початковому етапі нашої роботи було визначено підвищення концентрації адреналіну, норадрена-

ліну та серотоніну. Через 3 місяці після відміни лікування вміст адреналіну в сироватці крові таких жінок склав $0,203 \pm 0,89$ нг/мл, норадреналіну $5,34 \pm 0,81$ нг/мл та серотоніну $86,3 \pm 4,3$ нг/мл, що було статистично вірогідно менше ніж до проведеного лікування та дорівнювало нормативним показникам (табл. 6).

Таблиця 6

Рівень концентрації катехоламінів через 3 місяці після відміни лікування

Показник, нг/мл	До лікування	Після лікування
Адреналін	$0,837 \pm 0,246^*$	$0,203 \pm 0,89$
Норадреналін	$10,53 \pm 2,56^*$	$5,34 \pm 0,81$
Серотонін	$175,3 \pm 16,4^*$	$86,3 \pm 4,3$

Примітка. * до лікування/ після лікування ($p < 0,05$)

Однак, у частини жінок переважно основної групи з хронічним больовим синдромом в нижніх відділах живота та структурними змінами органів малого тазу на початковому етапі дослідження спостерігалось зниження концентрації серотоніну ($64,1 \pm 3,1$ нг/мл) у порівнянні з нормативними показниками, що корелювало з клінічними проявами депресивного стану. Такі жінки потребували індивідуальної терапії антидепресантом Дулоксетином з динамічним спостереженням за клінічними проявами депресії та рівнем концен-

трації серотоніну в сироватці крові. Так, рівень концентрації серотоніну в сироватці крові у таких жінок через 3 місяці призначеного лікування достовірно збільшувався рівня до лікування, а саме $79,2 \pm 4,1$ нг/мл, через 6 місяців в групі жінок, які потребували подальшого лікування антидепресантом, рівень концентрації серотоніну становив $84,2 \pm 3,1$ нг/мл та через 3 місяці після відміни лікування показник дорівнював нормативним показникам та становив $87,1 \pm 1,9$ нг/мл (табл. 7).

Таблиця 7

Рівень концентрації серотоніну протягом лікування у жінок з клінічними проявами депресії (n=92)

Показник	До лікування	3 місяці лікування	6 місяців лікування	Через 3 місяці після лікування
Серотонін, нг/мл	$64,1 \pm 3,1^*$	$79,2 \pm 4,1$	$84,2 \pm 3,1$	$87,1 \pm 1,9$

Примітка: * - До лікування/3,6 місяців лікування та через 3 місяці лікування ($p < 0,05$)

Висновки

Таким чином, після проведеного лікування у жінок основної групи спостерігалось зниження рівня концентрації катехоламінів, які є маркерами активації стрес-реакції та збільшення концентрації серотоніну у жінок з клінічними проявами депресії на фоні терапії антидепресантами, що свідчить про нормалізацію психологічного статусу пацієнток та підтверджується тестами дослідження особистості, рівня реактивної, особистісної тривожності та депресивного стану та доводить

ефективність запропонованих препаратів в рамках корекції психоневрологічної симптоматики.

Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях перспективним є вивчення психологічних характеристик пацієнток з тривалим больовим синдромом, що дозволяє розширити міждисциплінарні підходи, спрямовані на комплексне, всебічне та багатоаспектне вивчення порушень репродуктивної функції жінок та її патогенетичну корекцію.

Література

1. Белова А. Н. Хроническая тазовая боль: руководство для врачей; под ред. А. Н. Беловой, В. Н. Крупина. - М., 2007. - 571 с.
2. Лахно И. В. Хроническая тазовая боль в практике гинеколога (Обзор) / И. В. Лахно // Медицина неотложных состояний. - 2006. - №1 (2). - С. 43-46.
3. Мостовий Ю.М. Соматопсихічні розлади в клініці внутрішніх хвороб: етіопатогенез, клініка, діагностика та лікування: метод. реком. / Ю.М. Мостовий, Т.В. Константинович. - Вінниця, 2009. - 101 с.
4. Стеблюк В.В. Стан вегетативної регуляції та адаптаційний потенціал пацієнток з синдромом хронічного тазового болю / В. В. Стеблюк, Л.І. Васильчук, О.О. Гузієнко // Репродуктивное здоровье женщины. - 2005. - №1 (21). - С. 82 - 85.
5. Вейн А.М. Клинические аспекты эмоционального стресса. Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты; под ред. К.В. Судакова, В.И. Петрова. - Волгоград, 1997. - С. 138-157.
6. Гремлинг С. Практикум по управлению стрессом / С. Гремлинг, С. Ауэрбах. — СПб.: Питер, 2002. — 240 с.
7. Максименко С.Д. Медицинская психология – практикую щему врачу / С.Д. Максименко // Доктор. - 2003. - №5. - С.81 - 82.
8. Сидоров П.І. Психосоматична медицина / П.І. Сидоров, А.Г. Соловйов, І.А. Новікова // М.: МЕДпресс-інформ, 2006. - 564 с.

КОРРЕКЦИЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Е.А. Ночвина

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (г. Винница, Украина)

Резюме.

Цель исследования. Изучение эффективности коррекции психологического состояния женщин с синдромом хронической тазовой боли в зависимости от психоневрологической симптоматики с использованием препаратов тетраметалтетраазабициклооктандион и дулоксетин.

Материалы и методы. Проведено изучение психологического статуса у пациенток основной группы и женщин группы контроля с определением эффективности индивидуальной коррекции психоневрологической

CORRECTION OF NEUROPSYCHIATRIC STATES IN WOMEN WITH CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME

O.A. Nochvina

Vinnitsa National Medical University of M.I. Pirogov (Vinnitsa, Ukraine)

Summary.

The aim of the study. Efficiency research of correction of psychological state of women with chronic pelvic pain depending on neuropsychiatric symptoms using drugs of tetramethyltetraazabicyclooctandione and duloxetine.

Materials and methods. A study of psychological status of patients in the main group and control group of women to research the effectiveness of individual correction of neuropsychiatric symptoms in chronic pelvic pain syndrome.

Results. The psychological status of women with

симптоматики при синдроме хронічної тазової болю.

Результаты исследования. Психологический статус женщин с синдромом хронической тазовой боли характеризуется невротической симптоматикой в виде диффузной тревоги, соматизации тревоги и депрессии с увеличением уровня катехоламинов, что свидетельствует про постоянную активацию системы стресс-реакции и отображает наличие дезинтеграции адаптационных процессов.

Выводы. Доказана эффективность предложенных препаратов тетраметалтетраазабициклооктандиона и дулоксетина в рамках коррекции психоневрологической симптоматики у женщин с синдромом хронической тазовой боли путем исследования концентрации катехоламинов, серотонина и тестами определения уровня реактивной, личностной тревожности и депрессивного состояния.

Ключовые слова: синдром хронической тазовой боли; психоневрологическая симптоматика; личностная, реактивная тревожность; депрессия; тетраметалтетраазабициклооктандион; дулоксетин.

chronic pelvic pain syndrome characterized by neurotic symptoms in a diffuse anxiety, somatization of anxiety and depression with increasing levels of major catecholamines, which indicates permanent activation of stress reaction and reflects a disintegration of adaptation processes.

Conclusion. Proven effectiveness of proposed drugs of tetramethyltetraazabicyclooctandione and duloxetine under correction neuropsychiatric symptoms in women with chronic pelvic pain syndrome by studying concentrations of catecholamine, serotonin and tests to determine the level of reactive, personal anxiety and depression.

Keywords: chronic pelvic pain syndrome, psychoneurological symptoms, personal, reactive anxiety, depression, tetramethyltetraazabicyclooctandione, duloxetine.

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 616.896-053.2-02:577.161.2-022.252:575.2

**РОЛЬ ДЕФІЦИТУ ВІТАМИНУ D
В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ РОЗЛАДІВ
АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ****С.В Білецька., Ю.Б. Гречаніна,
О.Я. Гречаніна**Харківський спеціалізований
медико-генетичний центр
(м.Харків, Україна)

Резюме. У статті обговорюються сучасні дані щодо ролі вітаміну D у розвитку дитини, впливу системи вітаміну D на виникнення та розвиток розладів аутистичного спектру (РАС); показані результати обстеження дітей з РАС на наявність поліморфізмів гену VDR та визначення рівня активного метаболіту вітаміну D (1,25-OH₂-D).

Ключові слова: аутизм, вітамін D, поліморфізм VDR.

Вступ

На сьогоднішній день розлади аутистичного спектру (РАС) розглядаються як епідемія – тільки за останні 5 років частота патології підвищилась з 1:166 до 1:68 дітей [1].

Частота РАС вище, ніж ізольованих глухоти та сліпоти разом узятих, ніж синдрому Дауна або дитячих онкозахворювань, та частота випадків аутизму продовжує зростати. Зважаючи на епідеміологічні дані, стають гостро питання розробки тактики ведення таких пацієнтів.

Єдиного етіопатогенетичного механізму розвитку РАС немає, але існують теорії його виникнення (генетичні та негенетичні) [2, 3, 4]. Важливу роль відіграє порушення обміну вітаміну D [5].

Система вітаміну D – це група біологічно активних речовин (в тому числі холекальциферол і ергокальциферол). Холекальциферол (вітамін D₃) синтезується під дією ультрафіолетових променів в шкірі і надходить в організм людини з їжею. Ергокальциферол (вітамін D₂) може надходити тільки з їжею.

Після багаторічних дебатів і різних досліджень вчені прийшли до висновку, що дорослим і дітям для повноцінного розвитку потрібен вітамін D. Фахівці встановили добову дозу вітаміну D, якої потребує кожна дитина – 600 МО. Людям похилого віку потрібно 800 МО вітаміну D.

У більшості людей вітамін D синтезується в шкірі під дією ультрафіолетового опромінення, однак пігмент меланін і сонцезахисний крем пригнічують цей синтез. Це – важлива причина широко відомого феномена: темношкірі люди, особливо ті з них, хто живе в північних широтах, страждають дефіцитом вітаміну D. Останній огляд Національної Охорони здоров'я та Експертизи (США) повідомляє про те, що більше 70% людей, які проживають в даний час на території США, не мають адекватного рівня вітаміну D, і що рівень вітаміну D різко впав за останні кілька десятиліть [6]. Це стрімке падіння рівня вітаміну D в США спостерігалось паралельно з ростом показників аутизму.

Якщо вітамін D відіграє важливу роль в аутизмі, порушення повинно бути менш розповсюдженим на широтах, ближчих до екватору. Деякі дослідження знайшли залежність між широтою і поширеністю аутизму у дітей, народжених в різних країнах [7,8]. Останнім часом (2015) Центри з контролю захворюваності (CDC) в Атланті повідомили цифри по захворюваності на аутизм з 14 країн світу. Штат з найвищими показниками поширеності, Нью-Джерсі, є одним із самих північних. Алабама (де відзначена найнижча поширеність) є самим південним штатом

[9]. Дослідження залежності народження аутистів в певні сезони досить суперечливі, проте, більшість з них показують, що більшість аутистів народжується взимку і особливо в березні, коли рівень вітаміну D є найнижчим [10].

Існує думка, що у дітей, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні, ризик виникнення аутизму значно вище, ніж у малюків на сумішах. Цей факт пояснюють тим, що в сумішах міститься добова норма вітаміну D, якого недостатньо в грудному молоці.

У дітей, у яких в подальшому розвинувся аутизм, не пов'язаний з генетичними ураженнями головного мозку, повинен бути рідкісним явищем до відлучення їх від грудей. Дитяче харчування також містить значну кількість вітаміну D в перерахунку на кожен кілограм ваги дитини. Передбачається, що швидке прогресування хвороби у дітей починається з переходом на іншу їжу, за винятком тих, хто приймає добавки з вітаміном D і вітамінізоване молоко. Деякі дослідження показують, що багато хто з аутичних дітей (вибірка була з 87 дітей) у віці 6 місяців є цілком нормальними і здоровими. Однак у віці відлучення від грудей діти, у яких згодом розвинувся аутизм, першими показали ознаки захворювання зі швидкими додатковими порушеннями у віці від 14 до 24 місяців, коли багато малюків припинили пити суміш, збагачену вітаміном D або грудне молоко і перейшли на напої та соки, які не містять вітамін D [11].

Хоча на практиці не доведено, що вітамін D запобігає розвитку аутизму, але його нестача в організмі може стати одним із чинників виникнення аутизму у дитини.

Вчені порівняли симптоми генетичного порушення, яке призводить до однієї з форм рахіту, з симптомами аутизму. У більшості випадків ці симптоми збігаються, оскільки при аутизмі знижується активність, зустрічаються затримка в розвитку моторного апарату, млявість, байдужість і порушення розвитку. Однак у малюків з синдромом Віл'ямса в перші місяці життя спостерігають підвищений рівень вітаміну D. Але для таких людей характерна підвищена дружелюбність, бажання ініціювати спілкування і надмірна доброзичливість. Така поведінка не характерна для людей, у яких діагностують аутизм [12].

Нове дослідження Рхонда Патрика (Rhonda Patrick), і Брюса Еймса (Bruce Ames), проведене в дитячій клініці Оклендського Науково-дослідного інституту (Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI)), демонструє вплив, який вітамін D може мати на соціальну поведінку, пов'язану з розладами аутистичного спектру. Дослідники довели,

що серотонін, окситоцин і вазопресин (три мозкових гормони, які обумовлюють соціальну поведінку) активуються вітаміном D. Аутизм, що характеризується патологічною соціальною поведінкою, раніше пов'язували з низькими рівнями як серотоніну, так і вітаміну D в мозку, але не було ніякого доведеного механізму зв'язку цих речовин один з одним. Вітамін D активує ген ферменту триптофангідроксилази 2 (TRH2), який перетворює в головному мозку амінокислоту триптофан в серотонін. Тобто, для «правильного» синтезу серотоніну, що формує структуру і систему передачі нервових імпульсів в головному мозку, потрібен адекватний рівень вітаміну D. Серотонін, у свою чергу, діє як нейромедіатор і впливає на соціальну поведінку. Дослідники також знайшли доказ того, що вітамін D пригнічує ген, який кодує синтез ферменту триптофангідроксилази 1 (TRH1), що згодом зупиняє вироблення серотоніну в кишечнику і інших тканинах, де надлишок серотоніну викликає запалення [13, 14].

Цей механізм пояснює багато з відомих, але раніше непояснених фактів про аутизм, у тому числі:

1) "серотонінову аномалію" – низький рівень серотоніну в мозку і високий рівень в крові у дітей, що страждають на аутизм;

2) переважання хлопчиків над дівчатками серед дітей-аутистів: естрогени (стероїдні гормони) так само, як і вітамін D, можуть підвищувати рівень серотоніну в головному мозку у дівчаток (тестостерон такою здатністю не володіє);

3) наявність аутоімунних антитіл до ембріональної тканини головного мозку у матерів аутичних дітей: вітамін D регулює виробництво регуляторних Т-лімфоцитів за допомогою супресії TRH1. Відкритий механізм має безпосереднє відношення до профілактики аутизму і, ймовірно, до його лікування [15, 16, 17].

Дослідники рекомендують збагачувати раціон вітаміном D, триптофаном і омега-3 жирними кислотами. Ця дієта дозволить збільшити концентрацію серотоніну в головному мозку, а також запобігти і, можливо, редукувати деякі з симптомів, пов'язаних з розладами аутистичного спектру без побічних ефектів.

В іншому дослідженні доктор Джон Каннелль стверджує, що уникнення сонячних променів призводить до неадекватного рівня вітаміну D в організмі і може бути одним з ключових факторів аутизму. У 2001 році дослідники спостерігали, що вітамін D збільшує фактор росту нервових волокон в головному мозку і рецептори вітаміну D присутні в різних тканинах мозку на ранніх стадіях розвитку дитини. Вони прийшли до висновку, що дефіцит вітаміну D «повинен бути детально вивчений як можливий фактор ризику порушень розвитку нервової системи». У 2006 році доктор Алан Калуеф і його колеги припустили, що вітамін D забезпечує «нейрозахист, можливу взаємодію з різними системами нейропередачі мозку і гормонів, а також регуляцію поведінки». У 2007 році ця дослідницька група підтвердила, що науковий консенсус особливо підкреслював важливість присутності необхідної кількості вітаміну D в організмі матері під час вагітності, а для дитини присутність необхідної кількості вітаміну D в організмі після народження для «нормальної роботи мозку». [18]

Незважаючи на те, що немає чіткої інформації, передбачається, що середній рівень вітаміну D знизився за останні 20 років у більшості розвинених країн. Причиною слугувала активна політика охорони здоров'я з приводу уникнення сонячних променів. За останні 20 років також значно зріс рівень аутизму. [19]

Доктор Каннелль зазначає, що раніше діти і вагітні жінки багато часу проводили на сонці – до епіде-

мії аутизму, і взагалі він вважає отримання вітаміну D через шкіру більш привабливим, ніж оральним шляхом. Виробництво вітаміну D через шкіру є найбільш швидким і надійним, що перевищує ефективність орального споживання в 10 разів. Наприклад, коли доросла людина зі світлою шкірою засмагає влітку, вона отримує 20000 МО вітаміну D за 20 хвилин. Хлопчику з аутизмом, який грає в будинку, а не зовні, доведеться прийняти кілька тисяч МО вітаміну D, щоб надолужити те, що його шкіра отримала би, якби він грав в цей день зовні.

Дослідники визначають залежність активної політики уникнення сонячних променів і зростання рівня аутизму; можливий зв'язок місяця народження дитини і рівень аутизму. Наприклад, більшість дітей-аутистів народжуються в березні, коли рівень вітаміну D у матері і плода є найнижчим [20,21]. Також спостереження показали, що симптоми аутизму проявляються менше, коли діти проводять літо в таборах, де вони багато плавають, катаються на човнах і знаходяться весь час на повітрі, що збільшує рівень вітаміну D у головному мозку. [22]

Вітамін D володіє потужною протизапальною дією, що обумовлює його позитивний вплив при лікуванні аутизму. Відомо, що вітамін D3:

- знижує продукцію запальних клітин в головному мозку (цитокінів);

- стимулює викид нейротрофінів (нейротрофіни сприяють виживанню нервових клітин);

- знижує токсичний рівень кальцію в головному мозку;

- знижує продукцію окису азоту, який є вільним радикалом і руйнує нервові клітини;

- збільшує концентрацію глутатіону, який є головним антиоксидантом (перешкоджає накопиченню важких металів в організмі). [23]

Дефіцит вітаміну D може пояснити, чому деякі діти явно страждають від присутності важких металів у вакцинах або в зубних пломбах матерів, а на інших це ніяк не впливає. [24]

Кількість випадків аутизму помітно вище серед дітей з темною шкірою. Їх пігментація виступає постійним захистом від сонячних променів. [25] Деякі ліки, які негативно впливають на метаболізм вітаміну D – чи можуть вони стати причиною аутизму? Теорія передбачає, що ліки, які знижують рівень вітаміну D, якщо приймати їх під час вагітності, ведуть до підвищення ризику виникнення аутизму в дитини. Хоча до цих пір ще недостатньо відомо про вплив деяких ліків на рівень вітаміну D, є дослідження щодо впливу вальпроату, який знижує вміст вітаміну D і це може бути пов'язано з аутизмом. Контрольованим дослідженням було встановлено, що при застосуванні вітаміну D знизилася кількість судомних нападів у пацієнтів з нерозв'язними судомами [26, 27, 28, 29].

Крім грудного вигодовування, яке є найкращим в усіх відношеннях для дитини в цілому, але якого, можливо, недостатньо при значному дефіциті вітаміну D, дослідники рекомендують два рішення до тих пір, поки дитина не закінчить грудне вигодовування:

- * з травня по вересень найшвидшим способом скорегувати дефіцит вітаміну D є прогулянки в тіні. Навіть непрямий контакт очей і шкіри з променями ультрафіолету (UVB) в сонячний день протягом години посилить виробництво вітаміну D в організмі дитини; прийом сонячних променів за склом або в сонцезахисних окулярах – не підходить, оскільки таким чином практично повністю фільтрується UVB, ні в якому разі не можна залишати дитину під прямими променями сонця більш ніж на десять хвилин;

- * збільшити в раціоні кількість продуктів, у складі яких є вітамін D. До таких продуктів відносяться сирий яєчний жовток, кисломолочні продукти, сир,

вершкове масло, продукти моря. Одне дослідження показало, що додавання 2000 МО вітаміну D в раціон хлопчиків протягом першого року їх життя майже на чверть знизило ризик розвитку шизофренії в дорослому віці. [30]

І інше дослідження говорить про те, що регулярно додавання вітаміну D в раціон немовлят протягом першого року життя знизило ризик захворювання на діабет першого типу в дорослому віці. [31]

Теорія вітаміну D прогнозує, що вживання океанської риби жирних сортів, що містить велику кількість вітаміну D, під час вагітності дозволить поліпшити розумові здібності потомства (за умови, що ці риби не міститимуть багато ртуті). Дослідження показують, що низьке споживання морепродуктів матерями під час вагітності було пов'язано з підвищенням ризику низького IQ, відставанням в соціальній поведінці, дрібної моторики, спілкуванні – все це нагадує аутистичні проблеми. [32]

Сьогодні відомо понад 2000 генів, які активують вітамін D. Про порушення метаболізму вітаміну D можна судити за наявністю поліморфізмів гену VDR (тест Яско, 23andme). Активні метаболіти вітаміну D здійснюють свою дію на рівні органів-мішеней через специфічні рецептори вітаміну D (VDR), які взаємодіють в ядрі з певною послідовністю ДНК та контролюють транскрипцію відповідних генів. Крім класичних органів-мішеней (кістки, кишечник, нирки), VDR були виявлені в мозку, серці, гладком'язових клітинах і ендотелії судин, підшлунковій, передміхуровій залозах, шкірі та інших органах. У зв'язку з таким широким поширенням VDR в тканинах, різними дослідниками було показано, що вітамін D відіграє важливу роль у функції імунної, серцево-судинної, репродуктивної системах, у вуглеводному обміні, запобігає розвитку різних пухлин, контролює роботу більш ніж 200 генів, регулюючи клітинну проліферацію, диференціювання, апоптоз і ангиогенез.

У свою чергу, VDR кодується геном VDR, для якого характерним є генетичний поліморфізм, тобто існування різних алейних варіантів цього гену в популяції. Найбільш значущими поліморфізму гену VDR, які беруть участь у розвитку захворювань, були: Bsm I, Fok I, Taq I.

Доведений зв'язок між наявністю поліморфізмів гену VDR та розладами аутичного спектру [33]. Крім того, в останній час приділяється увага стану метилювання гену CYP2R1 при недостатності вітаміну D в організмі. Виявлення гіперметилювання цього гену потребує призначення більш великих доз вітаміну D [34].

Література

1. Valko M et al. *Curr Med Chem*. 2005; 12(10):1161–208.
2. Hillman RE, et al. *Mo Med*. 2000 May; 97(5):159–63.
3. Yeargin-Allsopp M et al. *JAMA*. 2003 Jan 1; 289(1):49–55.
4. Patrick, R.P. and B.N. Ames, Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J*, 2014. 28(6): p. 2398-413.
5. Croen LA et al. *J Autism Dev Disord*. 2002 Jun; 32(3):207–15
6. Lin AM et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Aug; 1053:319–29
7. Kern JK, Jones AM. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2006 Nov–Dec; 9(6):485–99
8. Bhasin TK, Schendel D. *J Autism Dev Disord*. 2007; 37(4):667–77
9. Newschaffer CJ et al. *Ann. Rev Public Health*. 2007; 28:235–258
10. Epstein S, Schneider AEDrug and hormone effects on vitamin D metabolism. In Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. San Diego: Elsevier, 2005
11. Gillberg C et al. *J Intellect Disabil Res*. 1995; 39 (Pt 2):141–144
12. Kalueff AV et al. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006; 5(3):363–71
13. McGrath, J et al. *Schizophrenia Research* 2004; 67(2-3):237-245
14. Hebert, K.J., L.L. Miller, and C.J. Joinson, Association of autistic spectrum disorder with season of birth and conception in a UK cohort. *Autism Res*, 2010. 3(4): p. 185-90.
15. Hypponen, E et al. *Lancet*. 2001; 358(9292):1500-03

Нами було вивчено показники обміну вітаміну D у дітей з аутизмом. Обстежена 301 дитина у віці від 2 до 18 років, які були спрямовані в ХСМГЦ з діагностованим аутизмом і аутичним спектром порушення поведінки. Використаний алгоритм обстеження, який включає в себе: синдромологічний аналіз, клініко-генеалогічний аналіз, біохімічні методи (біохімічний профіль, лактат, аміак крові, хроматографія амінокислот крові, газова хроматографія сечі, гомоцистеїн, вітаміни, макро- і мікроелементи крові і т.д.), цитогенетичні та молекулярно-генетичні методи, методи нейровізуалізації і ультразвукове дослідження внутрішніх органів.

Під час обстеження виявлено біохімічні маркери порушення обміну фолатного-метіонінових циклу: гіпергомоцистеїнемія (43%), зниження або підвищення рівня фолієвої кислоти (22%), зниження або підвищення рівня вітаміну B12 (14%), що пояснювало багато клінічних проявів.

Хроматографія амінокислот крові виявила неспецифічні аміноацдопатії у 92% дітей з аутизмом і аутистичності порушеннями поведінки.

Біохімічний профіль – підвищення рівня ЛДГ (45%), зниження або підвищення рівня фосфору (18%), зниження або підвищення рівня загального білка (5%), підвищення рівня АСТ та / або АЛТ (24%); лактатацидоз (9%).

При проведенні газової хроматографії/мас-спектрометрії виявлено: недостатність вітамінів групи B (47%), метаболіти дисбіозу, а також грибової і дріжджовий інфекції (32%), зміна метаболітів циклу Кребса (22%), порушення обміну нейротрансмітерів (5%), порушення обміну сірковмісних амінокислот (4%).

Рівень вітаміну D3 (1,25-OH₂-D) в крові був визначений у 34 осіб, з них у 28 його рівень був знижений (82,35%).

Молекулярно-генетична діагностика поліморфізмів гену VDR (в складі тесту Яско або 23andme) проведена 20 дітям, з них виявлено:

- гетерозиготний поліморфізм – у 18 дітей (90%);
- гомозиготний (патологічний) – у 1 дитини (5%);
- норма (нормальна гомозигота) – у 1 дитини (5%).

Висновки

1. Відносна вага дефіциту вітаміну D3 у дітей з аутизмом та аутичними розладами поведінки займає одне з провідних місць серед порушень інших видів обміну.

2. Діагностика і корекція дефіциту вітаміну D у дітей з аутизмом повинна входити в алгоритм обстеження та лікування.

16. The Importance of Breastfeeding, LLL Information Sheet 0496, 2003
17. La Leche League International, The Womanly Art of Breastfeeding, 7th ed., Chapter 18
18. McGrath JJ et al. *Jnl Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89–90 (1–5):557–60. McGrath J et al. *Neurosci.* 2001 Oct; 24(10):570-72
19. Kalueff AV, Tuohimaa P. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007 10(1):12–9
20. Knudtzon J et al. *Clin Genet.* 1987 Dec; 32(6):369–74
21. McGrath JJ et al. *Jnl Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89–90 (1–5):557–60. McGrath J et al. *Neurosci.* 2001 Oct; 24(10):570-72
22. Mervis CB, Klein-Tasman BP. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000; 6(2):148-58
23. Grant WB, Soles CM. Centers for Disease Control and Prevention
24. Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveill Summ.* 2007 Feb 9; 56(1):12–28
25. Ashwood P et al. *J Leukoc Biol.* 2006 Jul; 80(1):1–15. Epub 2006 May 12
26. McGrath JJ et al. *Jnl Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90 (1-5): 557-60. McGrath J et al. *Neurosci.* 2001 Oct; 24 (10): 570-72
27. <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html> (accessed 2-21-2015).
28. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev.* 2007;29:486–90. doi: 10.1016/j.braindev.2006.12.012.
29. Siegel A, Malkowitz L, Moskovits MJ, Christakos S. Administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 results in the elevation of hippocampal seizure threshold levels in rats. *Brain Res.* 1984;298:125–9. doi: 10.1016/0006-8993(84)91153-3.
30. Cantorna MT et al. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(6 Suppl):1717S–20S
31. Moore ME et al. *Biochem Soc Trans.* 2005 Aug; 33(Pt 4):573–77
32. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, Lakatos P, Szücs A. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav.* 2012;24:131–3. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.03.011.
33. Cannell JJ. On the aetiology of autism. *Acta Paediatr.* 2010 Aug;99(8):1128-30.
34. Schmidt RJ1, Hansen RL2, Hartiala J3, Allayee H4, Sconberg JL5, Schmidt LC6, Volk HE7, Tassone F8. Selected vitamin D metabolic gene variants and risk for autism spectrum disorder in the CHARGE Study. *Early Hum Dev.* 2015 Aug;91(8):483-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.05.008. Epub 2015 Jun 11.
35. Holick MF. *J Nutr.* 2005 Nov; 135(11):2739S–48S
36. Hung DW, Thelander MJ. *Except Child.* 1978 Apr; 44(7):534–36
37. Cohen-Lahav M et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(4):889–97 Epub 2006 Feb 2
38. Kalueff AV et al. *Biochemistry (Mosc).* 2004 Jul; 69(7):738–41 Garcion E et al. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 13(3):100–105
39. Chen KB, Lin AM, Chiu TH. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 993:313–24; discussion 345–49
40. Kern JK, Jones AM. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2006 Nov–Dec; 9(6):485–99
41. Croen LA et al. *J Autism Dev Disord.* 2002 Jun; 32(3):207–15
42. Goodman R, Richards H. *Br J Psychiatry.* 1995 Sep; 167(3):362–6
43. Patrick, R.P. and B.N. Ames, Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J*, 2014. 28(6): p. 2398-413.

**РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИН D
В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВА
АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

С.В Белецкая., Ю.Б. Гречанина, О.Я. Гречанина

**Харьковский специализированный
медико-генетический центр
(г.Харьков, Украина)**

Резюме. В статье обсуждаются современные данные о роли витамина D в развитии ребенка, влиянии системы витамина D на возникновение и развитие расстройств аутистического спектра (РАС), показаны результаты обследования детей с РАС на наличие полиморфизмов гена VDR и определения уровня активного метаболита витамина D (1,25-OH₂-D).

Ключевые слова: аутизм, витамин D, полиморфизм VDR.

**THE ROLE OF VITAMIN D DEFICIENCY
IN THE ETIOPATHOGENESIS OF AUTISM
SPECTRUM DISORDERS**

S.V. Beletskaya., Y.B Grechanina, O.J. Grechanina

**Kharkiv Specialized Center
of Medical Genetics
(Kharkov, Ukraine)**

Summary. The article presents modern data on the role of vitamin D on child development, the impact of vitamin D on the origin and development of autism spectrum disorders (ASD) shows the results of examination of children with ASD for the VDR gene polymorphisms and determination of the active metabolite of vitamin D (1,25 -OH₂-D).

Keywords: autism, vitamin D, polymorphism of VDR.

УДК: 616-053.31:[576.8:575]

МІКРОБІОМНА РЕВОЛЮЦІЯ
І НЕОНАТОЛОГІЯ

Д.О.Добрянський

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

Резюме. Спільноту бактерій, вірусів і грибків, які колонізують людський організм, відомо під загальною назвою «мікробіом», нещодавно почали розглядати як важливий комплексний чинник фізіології і патології людини. Найбільшою групою мікроорганізмів мікробіому людини є їх популяція у травному каналі, яка виконує важливі функції – бар’єрну, метаболічну, трофічну й імунну. Формування і розвиток мікробіоценозу кишечника у дітей раннього віку характеризується швидкими і значними змінами чисельності, різноманітності та складу бактерій. На ці процеси впливають медичні, екологічні та культурні фактори, починаючи від дії перинатальних чинників, гестаційного віку, типу пологів і харчування до особливостей сімейного середовища, хвороб і методів лікування, які використовуються. Таким чином, колонізація кишечника кожної дитини є індивідуальною, що утруднює практичне визначення універсального стандарту цього процесу та його наслідків. Порушення нормальних процесів формування кишкової мікробіоти у генетично схильних індивідуумів можуть порушувати фізіологічні процеси раннього бактеріального «програмування» і спричинювати імунні розлади дитячого віку, включаючи некротизуючий ентероколіт, атопічні захворювання, запальні хвороби кишечника, синдром подразненої кишки тощо. Пре- і пробіотики можуть бути корисними в профілактиці і лікуванні таких захворювань, завдяки модулюванню процесів формування кишкового біоценозу і регуляції імунних функцій слизових оболонок організму хазяїна. У цьому огляді обговорюються останні дані про особливості ранньої бактеріальної колонізації кишечника, чинники, які впливають на цей процес, і його значення для здоров’я людини.

Ключові слова: кишкова мікробіота; формування; вплив на здоров’я; харчування; пребіотики; пробіотики; немовлята.

Як відомо, з величезною популяцією мікроорганізмів, яка колонізує людський організм, пов’язані безліч потенційно небезпечних і корисних ефектів. Складна взаємодія між мікробами й організмом-хазяїном на епітеліальних поверхнях сприяє формуванню імунної толерантності щодо корисних мікробів або розпізнавання й елімінацію патогенів [1]. Від моменту ідентифікації Робертом Кохом патогенних бактерій як причини інфекційних захворювань взаємодія між макро- і мікроорганізмами розглядалась як проста боротьба за виживання. Розвиток молекулярної біології, біостатистики й інших галузей сучасної науки, який відбувався в останнє десятиріччя, забезпечив розробку нової наукової концепції мікробіому людини, розширивши наші уявлення про мікросвіт людського організму. Це сприяло визнанню того, що взаємодія між макро- і мікроорганізмами є частиною функціонування надскладної мікробної екосистеми, яка не лише істотно впливає на можливість виникнення інфекційного процесу, а і визначає довготермінові перспективи формування хронічної неінфекційної патології людини.

На сьогодні медичні мікробіологи, імунологи й інші дослідники стикаються з лавиною нової інформації і мають відповісти на запитання про те, як інтегрувати ці нові знання у загальну концепцію патології людини. Останні дослідження кишкового мікробіоценозу змінили наш погляд на імунологічні механізми, які захищають організм людини від інфекцій й автоімунних реакцій [2]. Збільшується кількість доказів того, що існує асоціація між особливостями кишкової мікробіоти і психологічним благополуччям, а також поведінкою людини, включаючи зміни настрою і реакції на стрес, що реалізується через, так звану, «кишково-мозкову вісь» [3]. Функціонування цієї осі

може мати особливе нейрорепродуктивне значення вже навіть для передчасно народжених немовлят [4].

Класична бактеріологія, виявляючи за допомогою, так званих, «культуральних» методів лише близько 20 % мікроорганізмів, виявилась неадекватним інструментом дослідження мікросвіту. Можливість застосування нових технологій, включаючи визначення послідовностей ДНК з «високою пропускну здатністю» і біоінформатику, на сьогодні порівнюють з ефектом першого використання рентгенографії на початку минулого століття. Залучення концепцій з екології, молекулярної систематики й еволюційної медицини змінило кут зору, під яким розглядалися мікроорганізми. Почав підтримуватись і реально застосовуватись системний підхід. До традиційних мікробіологічних досліджень патогенності та механізмів вірулентності приєдналися вивчення колонізації, муталізму, а також впливу мікробіоти на фенотип організму-хазяїна [5].

Запровадження цих нових підходів до вивчення мікроорганізмів стало початком революції. Традиційна модель, в якій ендогенним мікроорганізмам відводилась лише маргінальна роль, почала руйнуватись. Ця революція не відбулася раптово, оскільки найважливіші її положення було доведено та чітко викладено кількома поколіннями дослідників. Озираючись назад, можна стверджувати, що ідея важливості мікроорганізмів, які колонізують організм людини, є очевидною, проте, вона не була пріоритетним предметом вивчення медичної науки, яка, натомість, активно досліджувала людські клітини, гени і геном [5].

Однак, на сьогодні швидко збільшується кількість доказів того, що мікробіом і продукти його життєдіяльності пов’язані з численними, якщо не з більшістю механізмів, які впливають на здоров’я,

хвороби і старіння людини. Це дозволяє припускати, що склад мікробіому й особливості його функціонування впливають на більшість, якщо не на всі біологічні процеси, які є основою здоров'я і хвороб людини у її життєвому циклі. Більше того, «життєва програма» здоров'я людини, пов'язана з формуванням і функціонуванням мікробіому, закладається на ранніх етапах онтогенезу, у період від зачаття до закінчення перших місяців життя під дією зовнішніх чинників. Передові технології, що зробили можливим реальне дослідження мікробіому, були переважно опрацьовані лише в останнє десятиліття. Вчені тільки починають окреслювати проблеми, пов'язані з формуванням, змінами складу, стабільністю і розвитком мікробіому, а також його взаємодією з фізіологічними і патофізіологічними процесами в організмі людини. Окремі спостереження вже трансформуються в експерименти, в яких перевіряються гіпотези. Це сприяє появі нових ідей, а в кінцевому підсумку – підходів і продуктів, використання яких сприяє покращенню здоров'я людини.

Метаболічний характер мікробіому людини

Мікробіом людини визначають як сумарну популяцію мікроорганізмів, які живуть у певному середовищі, створюючи свого роду "міні-екосистему". Ця система складається зі спільнот симбіотичних, синантропних (коменсали) і патогенних бактерій (а також грибів і вірусів), які існують в унікальних, компліментарних поєднаннях і населяють всі частини людського організму, від шкіри і статевих органів до кон'юнктив, слизової оболонки ротової порожнини, і, звичайно, кишечника. Кластери бактерій у різних ділянках організму людини називають «мікробіотою» (термін, який замінив звичний нам – «мікрофлора»). Під мікробіомом людини також розуміють сумарний геном усієї її мікробіоти [6,7]. Порівнюючи мікробіоти різних фізичних осіб, можна констатувати, що між ними є тільки одна спільна риса – кожен з них є інакшим. Однак, незважаючи на це надзвичайне розмаїття, симбіоз мікробів і людини реалізується у стабільну і майже однакову структуру метаболічних процесів і збалансований фізіологічний гомеостаз. Дані, отримані з Проєкту мікробіому людини доводять, що метагеномне забезпечення метаболічних процесів є стабільним, незважаючи на відмінності в таксономічній структурі мікробіоти [8].

Філогенетично у ході тривалого співеволюційного процесу людський організм був вибірково колонізований певними мікроорганізмами з навколишнього середовища. Відповідно до принципів екології представники майже всіх таксономічних груп мікробного світу (включаючи, археї й еубактерії) є адаптованими до специфічних фізико-хімічних умов середовища на поверхні слизових оболонок людини [9,10]. Мікроби, які колонізували організм людини у далекому минулому, були досить успішними, розвиваючись і покращуючи фізіологічні процеси людського організму. Найбільшою мірою це стосувалося кишечника, основного органа, де розщеплюються і всмоктуються харчові речовини, мікробні метаболічні процеси підтримують травлення, а катаболізм сприяє симбіотичним взаємодіям і колонізації [11]. Нещодав-

но дослідники MetaHIT Консорціуму (Метагеноміка кишкового тракту людини) ідентифікували три стійкі метаболічні кластери мікробіомних енетротипів, які характеризувалися виразними первинними метаболічними процесами й їх продуктами. Перший енетротип об'єднує мікроби, що належать, головним чином, до родів *Bacteroides*/*Parabacteroides*. У другому енетротипі переважають роди *Prevotella*/*Desulfovibrio*, а третій енетротип переважно складається з видів *Ruminococcus*/*Akkermansia* [7]. Як виявилось, формування певного енетротипу мікробіоти пов'язано з особливістю харчування людини. Дієта на основі тваринного білка і жиру (характерна для західного способу життя) вірогідно асоціюється з бактероїдним енетротипом, в той час, як вегетаріанська вуглеводна дієта пов'язана з формуванням енетротипу *Prevotella* [12]. Ця закономірність не залежить від короточасних змін харчового раціону, що свідчить про стійкість певного мікробного кластера у дорослих людей і його здатність протистояти дії випадкових екзогенних чинників [13]. Водночас, залишається невідомим, наскільки зазначені асоціації у дорослих пов'язані з особливостями харчування і складу мікробіоти в ранньому дитинстві; чи встановлені закономірності впливають на ризик метаболічних і/або серцево-судинних захворювань й ожиріння; чи можливо змінити енетротип у довгостроковій перспективі, змінюючи склад харчового раціону, і чи це може зменшити ймовірність виникнення метаболічних і серцево-судинних захворювань.

Мікробіота кишечника людини

Найбільшою групою мікроорганізмів мікробіому людини є їх популяція у травному каналі, переважно, у товстій кишці. Вона включає понад 10^{14} бактеріальних клітин, які містять приблизно в 100 разів більше генів, ніж весь людський геном [14]. Ці мікроорганізми відіграють надзвичайно важливу роль в житті людини, безпосередньо впливаючи на її здоров'я. Широке використання сучасних «некультуральних» методів молекулярної мікробіології в останні 10 років сприяло накопиченню якісно нової інформації про формування кишкової мікробіоти немовлят [15]. Враховуючи важливість проблеми, якісні й кількісні особливості мікробної популяції людського організму, включаючи внутрішню і зовнішню варіабельність, а також вплив на неї ендогенних й екзогенних чинників, на сьогодні досліджуються у рамках масштабних наукових програм, таких, як наприклад, «Проєкт мікробіому людини» [16]. Хоча чимало аспектів проблеми залишаються все ще не вивченими, більшість авторів погоджуються з тим, що кишкова мікробіота здорових дорослих людей є специфічною для кожного індивідууму, а також дуже «еластичною» і стабільною з плином часу, лише незначно змінюючись під дією зовнішніх чинників [17]. Однак, перше, ніж стати зрілою і стабільною, мікробіота формується і змінюється, досягаючи взаємовигідного співіснування з організмом хазяїна. Наші знання про розвиток мікробіоти у дітей першого року життя істотно змінились завдяки використанню новітніх технологій в галузі молекулярної мікробіології. Точні зміни

складу найважливіших груп бактерій (наприклад, Bifidobacterium, Enterobacteriaceae, Firmicutes, і Bacteroidetes) на сьогодні можна контролювати за допомогою кількісної ПЛР (кПЛР), а, так звані, методи секвенування наступного покоління дозволяють отримати значно повнішу філогенетичну карту мікроорганізмів [18].

Аntenатальні чинники, що впливають на розвиток мікробіоти кишечника

Хоча традиційно вважалось, що внутрішньоматеринське середовище і новонароджена дитина до моменту пологів є стерильними, сучасні дані свідчать про наявність бактерій у плаценті, плодових оболонках й амніотичній рідині, що дозволяє припускати можливість їх участі у формуванні мікробіоти дитини ще до народження [17,19,20]. Це доводить встановлений факт пренатальної бактеріальної колонізації меконію [21]. Наявність певних видів бактерій в меконії (напр., *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, і *Staphylococcus epidermidis*) може бути не лише наслідком заковтування інфікованої амніотичної рідини, а і результатом транслокації кишкових бактерій матері через кровоплин [22]. У тваринній моделі штами *E. faecium*, які вводили матері ентерально, пізніше виявляли в амніотичній рідині [23]. Ідентифікація ДНК лакто- і біфідобактерій за відсутності життєздатних клітин у плаценті дітей, народжених природним шляхом або за допомогою кесарського розтину, також свідчить про транслокацію мікроорганізмів із кишечника матері [24]. Нещодавно було висунуто гіпотезу, згідно з якою запальна відповідь, яку генерує мікробіом плода, може бути причиною передчасних пологів [25]. У 15% жінок, які народжували передчасно з інтактними оболонками плода, за допомогою кПЛР або культуральними методами встановлено наявність мікроорганізмів (бактерій або грибів) в амніотичній рідині [26]. Водночас, епідеміологічні дані свідчать, що близько 50% немовлят, народжених до 30 тиж вагітності піддаються впливу хоріоамніоніту, який переважно не має жодних клінічних симптомів [27].

Однак, все ще невідомо, чи наявність бактерій у внутрішньоутробному середовищі є систематичною або випадковою, чи ці бактерії є життєздатними і можуть колонізувати кишечник дитини, а також, чи вони впливають на пізніші стадії формування кишкової мікробіоти. Отже, більше досліджень потрібно для того, щоби довести антенатальний початок колонізації кишечника дитини і правильно зрозуміти цей феномен.

Шкідливі зовнішні чинники під час вагітності, - різноманітні хвороби, стреси, дія важких металів або наркотиків впливають на майбутній розвиток і поведінку дитини. Проте, лише кілька досліджень вивчали зв'язок між такими чинниками й особливостями мікробної колонізації кишечника немовляти. Зокрема, в експериментальному дослідженні у мавпенят, народжених від матерів, які перенесли стрес під час вагітності, виявили значно меншу кількість біфідо- і лактобактерій, ніж у контрольних тварин [28]. Призначення антибіотиків і/або пробіотиків вагітним жінкам не впливало на склад фекальної мікробіоти одномісячних немовлят за даними кПЛР [29]. Однак, застосування

L. ghamnosus GG наприкінці вагітності супроводжувалось збільшенням кількості *B. longum* у випорожненнях новонароджених [30]. Загалом зовнішні чинники можуть впливати на формування кишкової мікробіоти у немовлят, хоча і на низькому рівні. Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити, чи дію несприятливих антенатальних чинників можна подолати, завдяки специфічним антенатальним втручанням і/або забезпечення фізіологічних умов народження й оптимальних раннього грудного вигодовування і догляду за дитиною.

Формування кишкової мікробіоти дитини

Кишкова мікробіота немовлят істотно відрізняється від мікробіоти дорослих і характеризується важливими індивідуальними відмінностями. Схожість з'являється приблизно з однорічного віку, після чого склад мікробіоти все більше наближається до типового для дорослих людей [31]. Хоча все ще дуже важко визначити, що таке "нормальна" кишкова мікробіота людини [32], наявні дані дозволяють говорити про певні тенденції. Класичний варіант формування кишкової мікробіоти немовлят передбачає початкову колонізацію факультативними анаеробами, такими як *E. coli* й іншими представниками родини Enterobacteriaceae [33]. Коли внаслідок життєдіяльності цих мікроорганізмів за кілька днів кількість кисню у травному каналі зменшується, кишечник стає анаеробним середовищем, що сприяє розвитку анаеробних біфідобактерій, клостридій, бактероїдів і румінококів. Від первісних низької різноманітності і складності кишкова мікробіота немовляти повільно розвивається і дозріває, досягаючи дорослого стану у віці близько 3 років. Bifidobacterium є домінуючим родом бактерій кишечника немовлят [34]. В ізолятах біфідобактерій з фекалій 15 дітей раннього віку (від 8 до 42 дня життя) ідентифіковано шість різних видів цих мікроорганізмів – *B. breve*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. pseudocatenulatum*, *B. bifidum* і *B. dentium*, серед яких найпоширенішими були *B. breve* і *B. longum* [35]. Результати досліджень, які залучали європейських і австралійських немовлят з використанням культуральних і некультуральних методів, засвідчили домінування *B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum* і *B. adolescentis*, генотипи яких змінювались з часом [30,34,36,37]. Це вказує на те, що на відміну від дорослих, популяція біфідобактерій в кишковій мікробіоті немовлят нестабільна і може швидко змінюватися. Останні дані, отримані за допомогою некультуральних методів, засвідчили високу поширеність в немовлят штаму *B. longum*, який традиційно вважався типовим для дорослих [30,34-36,38,39].

Важливим чинником, що впливає на формування кишкової мікробіоти немовлят, є гестаційний вік дитини. Порівняння складу фекальної мікробіоти доношених і недоношених новонароджених виявили значні відмінності. У передчасно народжених дітей в більшій кількості виділяються факультативні анаероби, бактерії з родини Enterobacteriaceae й інші потенційно патогенні мікроорганізми, такі як *Clostridium difficile* або *Klebsiella pneumoniae* [34]. У доношених немовлят кишкова мікробіота, як правило, різноманітніша і містить більше типових біфідобактерій, лактоба-

цил, стрептококів й інших мікроорганізмів [40]. Міжіндивідуальна схожість профілів фекальної мікробіоти також є значно вищою у недоношених порівняно з доношеними дітьми, що може бути пов'язаним з колонізацією лікарняними мікроорганізмами [41].

Формування кишкової мікробіоти є складним і комплексним процесом. Останній передбачає колонізацію кишечника не лише численними тимчасовими штамами мікроорганізмів, які зникнуть після зміни локальних умов, а також і видами, які залишатимуться у травному каналі роками і/або на все життя. Хоча часові рамки і види бактерій, які формують кишкову мікробіоту дитини, здебільшого відомі, параметри і чинники, що впливають на цей процес все ще залишаються недостатньо вивченими [42].

Зовнішні впливи на бактеріальну колонізацію кишечника немовляти

Вплив матері. Материнський організм, ймовірно, є найвпливовішим зовнішнім чинником у формуванні мікробіому немовляти з огляду на унікальність контактів під час пологів, догляду і годування (рис. 1) [43]. Вплив матері на мікробіоту дитини можна чітко простежити протягом першого року життя немовляти. За допомогою сучасного послідовного молекулярно-генетичного аналізу встановлено, що в одномісячному віці кишкова мікробіота дитини одночасно функціонально і філогенетично є дуже близькою до мікробіоти її матері. Однак, вже в 11 міс виникають значні філогенетичні відмінності, хоча генетичні функції мікроорганізмів матері і дитини залишаються подібними [44]. Наявність сильної асоціації між складом материнської і немовлячої кишкової мікробіоти в перші 6 міс після пологів з переважною кореляцією за наявністю *B. bifidum*, *B. breve* і *St. aureus* встановлено і методом кПЛР [45].

Шлях народження дитини також суттєво пов'язаний з особливостями її ранньої бактеріальної колонізації [46]. Дослідження меконію методом піросеквенування засвідчило, що склад первинної мікробної спільноти травного каналу новонародженої дитини залежить від типу пологів й у разі вагінального народження відповідає складу мікробіоти піхви матері (*Lactobacillus*, *Prevotella* або *Sneathia*) або ж, якщо немовля народилося за допомогою кесарського розтину, відображає особливості колонізації її шкіри (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* і *Propionibacterium*) і лікарняного середовища [47]. Крім того, за підсумками градієнтного гель-електрофорезу фекальних зразків у віці 3 днів кількість біфідобактерій і загальна різноманітність мікробіоти були значно меншими у немовлят після оперативного народження [48]. Сучасніші дані свідчать про значне зменшення різноманітності бактерій у таких дітей з віком [49]. Однак, для недоношених дітей шлях народження не має такого значення: відповідні дослідження з використанням класичних і сучасних методів не виявили кореляції між типом пологів і рівнем колонізації різними мікроорганізмами, включаючи біфідобактерії [40]. У довгостроковій перспективі описано значне збільшення кількості клостридій в 7-річних дітей, народжених природним шляхом,

порівняно з дітьми, які народились за допомогою кесарського розтину. Водночас, не було встановлено відмінностей за кількістю біфідобактерій, лактобацил або бактероїдів [50]. Це свідчить про необхідність отримання докладніших даних про потенційні довгострокові ефекти початкової бактеріальної колонізації кишечника новонароджених.

Найважливішим зовнішнім чинником впливу на формування і розвиток кишкової мікробіоти в новонародженої дитини є харчування, яке фізіологічно має бути пов'язаним з материнським організмом. У зразках грудного молока виявляють штами біфідо- і лактобактерій, стрептококів і стафілококів, з якими пов'язують початкову колонізацію травного каналу новонароджених [22]. Загалом, спектр бактерій, наявних у грудному молоці, включає десятки штамів мікроорганізмів, є індивідуальним, стабільним і відповідним унікальним потребам кожної дитини [51]. Як відомо, у випорожненнях немовлят, яких годують грудьми, міститься значно більша кількість біфідо- і лактобактерій і відповідно менша кількість бактероїдів, клостридій, стафілококів й ентеробактерій порівняно з дітьми на штучному вигодовуванні [52]. Генотипування штамів бактерій (лактобацили, стафілококи і біфідобактерії), виділених із грудного молока матерів і фекальних зразків їхніх дітей, підтвердило наявність ідентичних штамів. Це свідчить про важливу роль грудного молока як джерела ранньої кишкової колонізації новонароджених [53]. Воно є незамінним джерелом олігосахаридів, пребіотичний ефект яких є істотним для формування фізіологічної мікробіоти новонародженого [54]. У *B. longum infantis* виділено декілька кластерів генів, які відповідають за метаболізм олігосахаридів людського молока (ОСЛМ) [55]. ОСЛМ також активують експресію декількох генів у *B. longum infantis*, зокрема, залучених у процеси деградації вуглеводів й адгезії клітин [17]. Мікроорганізми, з якими пов'язують початкову колонізацію травного каналу, зокрема фірмікути й актинобактерії, не лише добре пристосовані до утилізації грудного молока, але і мають гени, функціонування яких полегшує засвоєння стійких до травлення рослинних полісахаридів: ще до введення продуктів прикорму кишкова мікробіота готова до метаболізму простої рослинної їжі, наприклад, рису [39,55]. Із призначенням молочних сумішей і/або розширенням харчового раціону відбувається швидке збільшення кількості бактероїдів й експресії функціональних генів, відповідальних за метаболізм вуглеводів і ксенобіотиків, а також біосинтез вітамінів. Невдовзі після відлучення немовляти від грудей починаються зміни і в популяції лактобактерій. Загалом, особливості харчового раціону продовжують істотно впливати на склад кишкової мікробіоти дитини протягом перших 3 років життя [39].

Вплив пре- і пробіотиків на формування і розвиток мікробіоти немовлят. Якщо процес колонізації кишечника затримується або порушується внаслідок дії попередньо описаних шкідливих чинників, включаючи передчасні пологи, народження шляхом кесарського розтину, підтримання асептичних умов догляду, потребу застосування антибіотиків або штучного вигодовування тощо,

з наукової і практичної точок зору є обґрунтованими харчові втручання, які можуть модулювати склад мікробіоти. Збагачення харчового раціону пре- і/або пробіотиками може підсилити відповідні ефекти модуляції [17].

Пробіотиками називають харчові речовини (переважно це олігосахариди [ОС]), які не піддаються ферментній деградації в тонкому кишечнику і можуть позитивно впливати на здоров'я людини завдяки селективній стимуляції росту і /або активності одного або кількох видів бактерій [56]. Пробіотичні ОС є важливим функціональним компонентом людського молока і можуть входити до складу молочних сумішей для немовлят. З огляду на складність структури і значну різноманітність, ОС, які додають до молочних сумішей для немовлят, не ідентичні ОСГМ. Постійно стають відомими нові типи цих сполук, які можуть бути використані в якості ефективних пребіотиків в харчуванні дітей раннього віку. На сьогодні для збагачення харчових продуктів використовують або окремі ОС – галактоолігосахариди (ГОС), коротколанцюгові фруктоолігосахариди (клФОС) й інулін, або суміші ОС – коротколанцюгові галактоолігосахариди (клГОС) і довголанцюгові фрукто-олігосахариди у співвідношенні 9:1 [клГОС/длФОС 9:1] або полідекстрозу і ГОС. Водночас, ефективність не всіх пребіотиків однаково вивчено у клінічних дослідженнях. Найбільш дослідженою вважається суміш клГОС/длФОС 9:1 [56]. Європейська Комісія дозволяє використання саме цього комплексу ОС у максимальній концентрації 0,8 г/100 мл, що відображено у Європейській Директиві 2006/141/ЕС щодо складу сумішей для немовлят і наступних сумішей. Безпеку клГОС/длФОС засвідчено Європейським органом з безпеки харчових продуктів (EFSA). Цей інгредієнт також визнано безпечним (GRAS) американським Управлінням з продовольства і медикаментів (FDA, Notice No.477). Отже, висновки, отримані стосовно одного типу пребіотиків або їх суміші, не можуть бути механічно екстрапольовані на інший пребіотичний компонент [56].

Деякі дослідження засвідчили, що використання молочних сумішей, збагачених специфічними ОС, дійсно модулює кишкову флору немовлят [57]. Відповідні ефекти виявлялись стимуляцією росту корисних мікроорганізмів, зниженням рівня потенційно патогенних бактерій, зменшенням кислотності кишкового середовища і формуванням специфічного профілю коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) [22].

Годування молочною сумішшю, збагаченою пребіотиками (клГОС/длФОС 9:1), добре переносилось доношеними немовлятами і супроводжувалось тенденцією до зменшення кількості клостридій та кишкової палички і збільшення біфідобактерій в кишковій мікробіоті [58]. Продемонстровано також дозо-залежний вплив цієї суміші ОС на збільшення кількості кишкових біфідобактерій, формування різноманітності біоценозу і профілю КЛЖК, типових для немовлят на грудному вигодовуванні [59]. Встановлено наявність позитивних імуномодулюючих ефектів клГОС/длФОС у дітей з atopічним дерматитом й інфекційно-запальними захворюваннями [57]. Клінічна ефективність пребіотиків найбільш імо-

вірно пов'язана із залежністю між формуванням нормальної кишкової мікробіоти і раннім фізіологічним розвитком імунної системи. Окреме значення може мати здатність ОС безпосередньо взаємодіяти з цією системою і модулювати її функції [59].

Як вже зазначалось, наступність у формуванні різних спільнот бактерій є критично важливою для фізіологічного дозрівання мікробіоти кишечника немовлят. Особлива роль серед цих спільнот належить біфідо- й іншим молочнокислим бактеріям, які вважають незамінними й особливо корисними. Отже, чи можливо, штучно колонізувати травний канал дитини цими бактеріями за допомогою пробіотиків? У дорослих людей, пробіотики лише тимчасово колонізують кишечник і зрідка виявляються у фекальних зразках через 2 тиж після припинення прийому. Однак, у немовлят мікробіота ще незріла, а кількість і різноманіття бактерій можуть бути недостатніми, щоби протидіяти колонізації новим штамом [17].

Оскільки бактерії передаються від матері до дитини, прийом пробіотиків матір'ю може впливати на розвиток мікробіоти їхніх дітей. Призначення пробіотиків (*L. rhamnosus GG*) фінським матерям до пологів і під час грудного вигодовування впливало на колонізацію і формування біфідофлори у дітей, зокрема, за рахунок збільшення різноманітності наявних видів біфідобактерій [60]. Однак, в іншому дослідженні порівняно з групою плацебо у немовлят, матері яких отримували пробіотики (*L. rhamnosus* + *B. longum*), було менше біфідобактерій, але значно більше молочнокислих бактерій (лактобактерій й ентерококів). Автори цього дослідження зробили висновок, що ефект застосування пробіотиків залежить від виду харчування і базових особливостей мікроорганізмів-коменсалів [36]. Призначення матерям інших комбінацій пробіотиків (*L. rhamnosus* + *B. longum* або *L. paracasei* + *B. longum*) протягом 2 міс до і 2 міс після пологів робило склад мікробіоти матері і дитини подібнішим, проте істотно не впливало на темпи колонізації або різноманіття біфідобактерій у дітей [45]. Мікробіота й імунна система новонароджених швидко розвиваються, а тому безпека призначення пробіотиків є важливою. Спостереження упродовж 2 років за 132 дітьми, які отримували пробіотичний штам *L. rhamnosus GG* протягом 6 міс від народження, засвідчило добру толерантність і відсутність значимих змін фекальної мікробіоти в довгостроковій перспективі [61]. У недоношених дітей, яких годували сумішшю з біфідобактеріями, виявляли значно більше цих мікроорганізмів, ніж у групі плацебо, але не було відмінностей за іншими групами бактерій, включаючи лактобацили, грам-негативні кишкові бактерії, стафілококи тощо [62].

Загалом наявні дані свідчать, що пребіотики і пробіотики добре переносяться немовлятами та їхніми матерями. Продемонстровано позитивні ефекти пре- і пробіотиків щодо захисту немовлят від інфекцій [63], діареї [64,65], некротизуючого ентероколіту [66] й екземи [67]. Водночас, якщо йдеться за особливу роль мікробіоти у розвитку імунної системи і формуванні довгострокового потенціалу здоров'я кожної людини на початку життя, призначення одного або навіть кількох найко-

рисніших штамів мікроорганізмів навряд чи може істотно змінити життєву «програму», яка формується для кожної людини під впливом численних факторів, які і визначають унікальний індивідуальний склад мікробіоти і пов'язаний з ним прогноз щодо подальших здоров'я і життя. Натомість, перспективнішим виглядає сприяння формуванню індивідуально необхідного складу мікробіоти, чого можна досягнути неспецифічними заходами (фізіологічна допомога під час вагітності, пологів і новонародженому, грудне вигодовування) або ж допомагаючи індивідуальному формуванню мікробіоти призначенням пребіотиків.

Вплив навколишнього середовища. Родинне середовище також було описано в якості сильного чинника, що впливає на розвиток кишкової мікробіоти. Наприклад, у немовлят, які мають старших братів і/або сестер, виявляють меншу загальну кількість бактерій в одному грамі фекалій, проте, порівняно більшу частку біфідобактерій [29]. Різноманітність мікробіоти також залежить від місця проживання і культурних традицій. Порівняння фекальної мікробіоти дітей віком 0-3 років у трьох різних середовищах (індіанці в басейні Амазонки у Венесуелі, малавійці у сільській місцевості, а також міські мешканці у США) виявило значні відмінності за філогенетичним складом мікробіоти. Ці відмінності були менш явними, якщо порівнювати американських індіанців і дітей Малаві, ніж у випадку порівняння останніх з типовою західною популяцією міських американських дітей. Незважаючи на загальні відмінності, біфідобактерії

домінували у кишкочивій мікробіоті у всіх трьох групах немовлят [18]. В іншому дослідженні було встановлено значні відмінності за складом мікробіоти у фінських і німецьких дітей: фінські немовлята характеризувались більшими поширеністю і кількістю біфідобактерій, а також меншою кількістю штамів *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium histolyticum* і *Bacteroides-Prevotella*, ніж німецькі діти [36].

Порівняно з дорослими для фекальної мікробіоти дітей молодше 3 років є типовим низький індекс різноманітності. Це ще більш очевидно, якщо брати до уваги лише немовлят. Максимальна кількість оперативних таксономічних одиниць (ОТО) для дітей від 0 до 1 року становить близько 1000, тоді як у дорослих цей показник коливається у межах від 1000 до 2000 ОТО [18]. Однак, індивідуальних відмінностей значно більше у дітей, ніж у дорослих: у дитячій мікробіоті переважають кілька бактеріальних родів і видів, але ці домінуючі групи сильно відрізняються між окремими індивідуумами. Вияв індивідуальних відмінностей поступово зменшується з віком [18]. Контакт з матір'ю, а також культурні та географічні чинники істотно впливають на формування і розвиток кишкової мікробіоти немовлят. Сімейне середовище є основним джерелом бактерій, які колонізують кишечник дитини протягом перших років життя. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити, чи дисбаланс кишкової мікробіоти і/або захворювання, пов'язані з нею (такі, як коліт, запальні кишкові захворювання або алергії), можуть передаватись новонародженим від інших членів сім'ї.

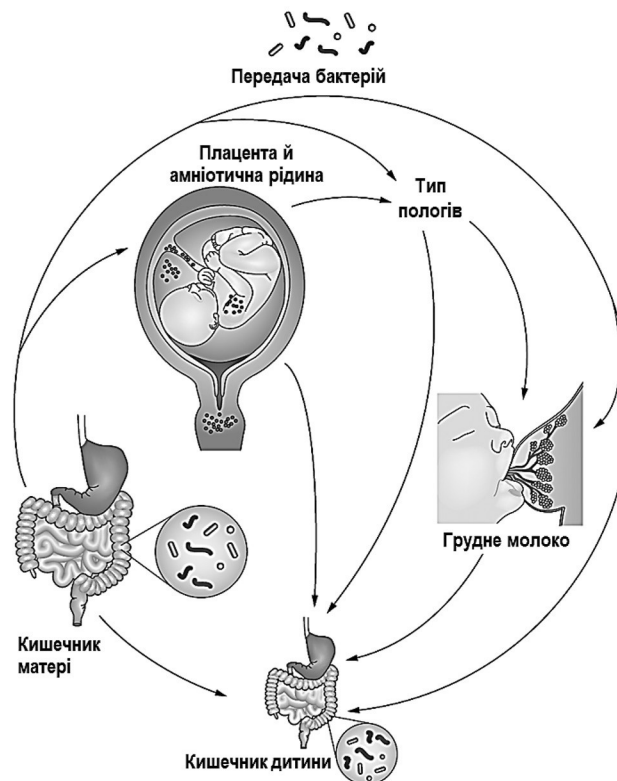


Рис.1. Етапи початкової колонізації новонародженої дитини мікробіотою матері. Запозичено у Rautava S. і співавт. [43].

Вплив лікування на кишкову мікробіоту немовлят. Контакт з матір'ю, фізіологічний шлях народження, грудне годування і контакт з іншими немовлятами є типовими для більшості дітей, а тому розглядаються як частина нормального розвитку. Однак, як вже зазначалось, склад кишкової мікробіоти відрізняється, якщо дитина народжується за допомогою кесарського розтину і/або перебуває на штучному вигодовуванні в перші місяці життя. Кишкова мікробіота може також штучно змінюватись під час хвороби і лікування [17,22,42]. У більшості випадків медикаментозна терапія, насамперед призначення антибіотиків, певним чином впливає на мікробіоту пацієнта [68]. Це також стосується немовлят, крім того, зміни їх мікробіоти можуть бути результатом лікування матері. Антибіотикотерапія в новонароджених пов'язана зі збільшенням часток ентеробактерій й ентєрококів, і зменшенням відсотку біфідобактерій у кишковій мікробіоті [69]. Деякі з цих змін можуть виявлятися і через місяць після закінчення лікування. Раннє лікування антибіотиками новонароджених з дуже малою масою значно зменшує різноманітність мікробіоти і кількість окремих мікроорганізмів [21], сприяючи виникненню сепсису й некротизуючого ентероколіту [70]. Призначення антибіотиків матерям (до пологів або в період годування грудьми) також асоціювалось зі зменшенням загальної кількості бактерій і часток бактероїдів та атопобій [71]. Антибіотикотерапія призводить до змін нормального розвитку

кишкової мікробіоти, що, як правило, поєднується зі зменшенням її філогенетичної різноманітності [39]. Останнє може бути важливим чинником ризику неонатального сепсису в новонароджених [21]. Якщо ця закономірність буде підтверджено іншими дослідженнями, мова може йти про дієвий інструмент раннього прогнозування цієї проблеми.

Довгострокові ефекти специфічної колонізації мікробіотою

Стає очевидним, що початкова мікробна колонізація, з якою пов'язані імунне і метаболічне програмування, має довгостроковий вплив на захворюваність і здоров'я людини (рис. 2). Наприклад, народження шляхом кесарського розтину пов'язано з вищим ризиком численних захворювань у дитини (рис. 3), спектр яких є практично ідентичним переліку проблем, яким можна принаймні частково запобігти завдяки природному вигодовуванню [72]. Через три тижні після народження, профіль жирних кислот у бактеріальних клітинах фекальних зразків суттєво відрізняється у дітей залежно від майбутнього розвитку атопії [73]. Крім того, зменшення кількості кишкових біфідобактерій в ранньому дитячому віці (6 і 12 міс) корелює з надмірною масою тіла й ожирінням у дітей 7-річного віку [74]. Отже, рутинні заходи початкової медичної допомоги новонародженій дитині, створення природного середовища, а також природне, а у разі його відсутності, функціональне харчування мають величезне значення для її майбутнього здоров'я.

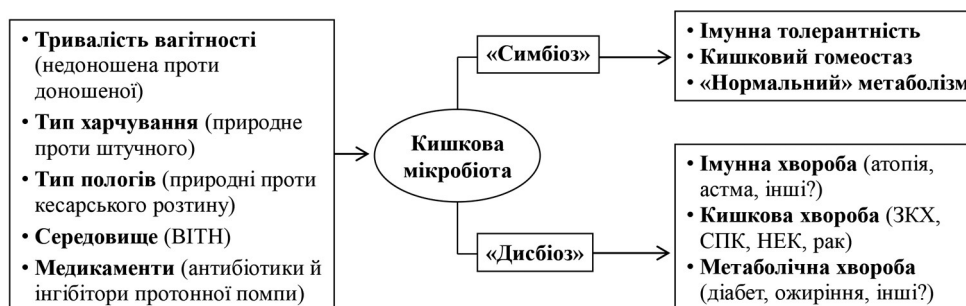


Рис. 2. «Програмування» за участі кишкової мікробіоти [77] (ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених; ЗКХ – запальні кишкові хвороби; СПК – самовільна перфорація кишки, НЕК – некротизуючий ентероколіт).

Підсумки і напрямки подальших досліджень

Кишкова мікробіота швидко змінюється в перші роки життя поки не досягне гомеостазу [18]. Із цього моменту бактеріальний склад і філогенія, як правило, залишатимуться стабільними з плином часу. На сьогодні прийнято вважати, що мікробіота впливає на різні аспекти метаболізму й імунних функцій організму-хазяїна. Незважаючи на те, що більшість причинно-наслідкових зв'язків ще не встановлено, описано сильні вірогідні асоціації між певними особливостями мікробіоти і сприйнятливістю до хвороб [75].

Деякі дослідження вже продемонстрували прогностичну значущість мікробіоти у випадках кишкових захворювань [76]. Наступним кроком буде встановлення зв'язку між відмінностями кишкової мікробіоти у немовлят з порушеннями обміну речовин або системними захворюваннями в подаль-

шому житті. Незважаючи на величезний прогрес, досягнутий останніми роками у розумінні динаміки розвитку мікробіоти кишечника у немовлят і впливу на цей процес різних чинників, усе ще невідомо, чи заходи, спрямовані на мікробіоту (у тому числі, застосування пребіотиків, пробіотиків, синбіотиків або антибіотиків) можуть допомогти в боротьбі з потенційно негативною дією цих чинників ризику і поліпшенні загального здоров'я дітей і дорослих. Наявність достовірних взаємозв'язків між індивідуальними відмінностями мікробіоти в ранньому дитинстві і захворюваннями в дорослому віці (наприклад, алергія, ожиріння або аутизм) потребують додаткового підтвердження. У свою чергу, це дозволить розробити нові терапевтичні підходи, засновані на цільовій модифікації мікробіоти грудних дітей, щоби зменшити ризик захворювань в подальшому житті.



Рис.3. Вплив на формування мікробіоти дитини чинників середовища [78]
(ГВ – грудне вигодовування, КР – кесарський розтин, НЕК – некротизуючий ентероколіт).

Література

1. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut / F. Shanahan // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – V.16. – P.915-931.
2. Sommer F. The gut microbiota—masters of host development and physiology / F. Sommer, F. Bäckhed // Nat. Rev. Microbiol. – 2013. – V.11. – P.227–238.
3. Bischoff S.C. 'Gut health': a new objective in medicine? // BMC Medicine. – 2011. – V.9. – P.24–38.
4. Sherman M.P. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis / M.P. Sherman, H. Zaghouni, V. Niklas // Pediatr. Res. – 2015. – V.77. – P.127–135.
5. Blaser M.J. The microbiome revolution / M.J. Blaser // J. Clin. Invest. 2014. – V.124. – P.4162–4165.
6. Hooper L. Commensal host-bacterial relationships in the gut / L. Hooper, J. Gordon // Science. – 2001. – V.292 (5519). – P.1115–1118.
7. Pfefferle P.I. The mucosal microbiome in shaping health and disease / P.I. Pfefferle, H. Renz // F1000Prime Reports. – 2014. – V.6. – P.11–20.
8. Human Microbiome Project Consortium: A framework for human microbiome research // Nature. – 2012. – V. 486. – P.215–221.
9. Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. – 2012. – V. 486. – P.207–214.
10. Novel bacterial taxa in the human microbiome / K.M. Wylie, R.M. Truty, T.J. Sharpton [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – V.7. – P.e35294.
11. Sommer F. The gut microbiota – masters of host development and physiology / F. Sommer, F. Bäckhed // Nat. Rev. Microbiol. – 2013. – V.11. – P.227–238.
12. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // Nature 2011. – V. 473. – P.174–180.
13. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G.D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann [et al.] // Science. – 2011. – V.334. – P.105–108.
14. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // Nature. – 2010. – V.464. – P.59–65.
15. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut / A. Suau, R. Bonnet, M. Sutren [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 1999. – V. 65. – P.4799–4807.
16. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // Nature. – 2011. – V.473. – P.174–180.
17. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health / S. Matamoros, C. Gras-Leguen, F. Le Vacon [et al.] // Trends in Microbiology. – 2013. – V.21. – P.167–173.
18. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenko, F.E. Rey, M.J. Manary [et al.] // Nature. – 2012. – V.486. – P.222–227.
19. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony [et al.] // Science Translational Medicine. – 2014. – V.6. – P.237ra65.
20. Mysorekar I.U. Microbiome in parturition and preterm birth / I.U. Mysorekar, B. Cao // Semin. Reprod. Med. 2014. –

V.32. – P.50–55.

21. 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. – V.97. – P.F456–F462.
22. The early settlers: intestinal microbiology in early life / P.A. Scholtens, R. Oozeer, R. Martin [et al.] // *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* – 2012. – V.3. – P.425–447.
23. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section / E. Jimenez, L. Fernández, M.L. Marín [et al.] // *Curr. Microbiol.* – 2005. – V.51. – P.270–274.
24. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta / R. Satokari, T. Grönroos, K. Laitinen [et al.] // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2009. – V.48. – P. 8–12.
25. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth / A.N. Ardissonne, D.M. de la Cruz, A.G. Davis–Richardson [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – V. 9. – P. e90784
26. 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. – V. 3. – P. e3056
27. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero // *Lancet.* – 2008. – V. 371. – P. 75–84.
28. Bailey M.T. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys / M.T. Bailey, G.R. Lubach, C.L. Coe CL. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2004. – V.38. – P.414–421.
29. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy / J. Penders, C. Thijs, C. Vink [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – V.118. – P.511–521.
30. Prenatal probiotic administration can influence Bifidobacterium microbiota development in infants at high risk of allergy / S.J. Lahtinen, R.J. Boyle, S. Kivivuori [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – V.123. – P.499–501.
31. Development of the human infant intestinal microbiota / C. Palmer, E.M. Bik, D.B. DiGiulio [et al.] // *PLoS Biol.* – 2007. – V.5. – P.e177.
32. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions / M. Dave, P.D. Higgins, S. Middha, K.P. Rioux // *Transl. Res.* – 2012. – V.160. – P. 246–257.
33. Is meconium from healthy newborns actually sterile? / E. Jiménez, M.L. Marín, R. Martín [et al.] // *Res. Microbiol.* – 2008. – V.159. – P.187–193.
34. Diversity of Bifidobacteria within the infant gut microbiota / F. Turroni, C. Peano, D.A. Pass [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – V.7. – P.e36957.
35. Longitudinal analysis and genotyping of infant dominant bifidobacterial populations / J. Aires, M. Thouvez, S. Allano, M.J. Butel // *Syst. Appl. Microbiol.* – 2011. – V.34. – P.536–541.
36. The impact of perinatal probiotic intervention on gut microbiota: double–blind placebo–controlled trials in Finland and Germany / Ł. Grześkowiak, M.M. Grönlund, C. Beckmann [et al.] // *Anaerobe.* – 2012. – V.18. – P.7–13.
37. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses / Y.M. Sjögren, S. Tomicic, A. Lundberg [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2009. – V. 39. – P.1842–1851.
38. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates / S. Arboleya, A. Binetti, N. Salazar [et al.] // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2012. – V.79. – P.763–772.
39. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome / J.E. Koenig, A. Spor, N. Scalfone [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2011. – V.108, Suppl. 1. – P.4578–4585.
40. Deep 16S rRNA metagenomics and quantitative PCR analyses of the premature infant fecal microbiota / S. Arboleya, L. Ang, A. Margolles [et al.] // *Anaerobe.* – 2012. – V.18. – P.378–380.
41. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals / D.H. Taft, N. Ambalavanan, K.R. Schibler [et al.] // *Microbiome.* – 2014. – V.2. – P.36–47.
42. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis / H. Wopereis, R. Oozeer, K. Knipping [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2014. – V.25. – P.428–438.
43. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease / S. Rautava, R. Luoto, S. Salminen, E. Isolauri // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – V. 9. – P.565–576.
44. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant / P.A. Vaishampayan, J.V. Kuehl, J.L. Froula [et al.] // *Genome Biol. Evol.* 2010. – V.2. – P.53–66.
45. Influence of mother’s intestinal microbiota on gut colonization in the infant / M.M. Gronlund, Ł. Grześkowiak, E. Isolauri, S. Salminen // *Gut Microbes.* – 2011. – V.2. – P.227–233.
46. Muniyaka P.M. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications / P.M. Muniyaka, E. Khafipour, J.E. Ghia // *Front. Pediatr.* – 2014. – V.2. – P.109–117.
47. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / M.G. Dominguez–Bello, E.K. Costello, M. Contreras [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2010. – V.107. – P.11971–11975.
48. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria / G. Biasucci, B. Benenati, L. Morelli [et al.] // *J. Nutr.* 2008. – V. 138. – P. S1796–S1800.
49. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life / N.A. Bokulich, J. Chung, T. Battaglia [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2016. – V.8. – P.343ra82.
50. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children / S. Salminen, G.R. Gibson, A.L. McCartney, E. Isolauri E. // *Gut.* – 2004. – V.53. – P.1388–1389.
51. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk / K.M. Hunt, J.A. Foster, L.J. Forney [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – V. 6. – P. e21313.
52. Guaraldi G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns / G. Guaraldi, G. Salvatori // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2012. – V. 2. – P.94–106.
53. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces / V. Martin, A. Maldonado–Barragán, L. Moles [et al.] // *J. Hum. Lact.* – 2012. – V.28. – P.36–44.
54. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond / L. Bode. // *Nutr. Rev.* – 2009. – V.67, Suppl. 2. – P. S183–S191.
55. Sela D.A. Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides / D.A. Sela, D.A. Mills // *Trends Microbiol.* – 2010. – V.18. – P.298–307.
56. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition / C. Braegger, A. Chmielewska, T. Decsi [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* –

2011. – V.52. – P.238–250.

57. Nauta A.J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system / A.J. Nauta, J. Garssen // *Carbohydr. Polym.* – 2013. – V.93. – P.263–265.

58. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants / C. Costalos, A. Kapiki, M. Apostolou, E. Papatoma // *Early Hum. Dev.* – 2008. – V.84. – P.45–49.

59. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides / R. Oozeer, K. van Limpt, T. Ludwig [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – V. 98. – P. 561S–571S.

60. Effect of maternal consumption of *Lactobacillus GG* on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates / M. Gueimonde, S. Sakata, M. Kalliomäki [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – V. 42. – P.166–170.

61. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota / M. Rinne, M. Kalliomäki, S. Salminen, E. Isolauri // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – V.43. – P.200–205.

62. A randomized placebo-controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids / M.A. Underwood, N.H. Salzman, S.H. Bennett [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2009. – V.48. – P.216–225.

63. Brenchley J.M. Microbial translocation across the GI tract / J.M. Brenchley, D.C. Douek // *Annu. Rev. Immunol.* – 2012. – V.30. – P.149–173.

64. Ritchie M.L. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases / M.L. Ritchie, T.N. Romanuk // *PLoS One.* – 2012. – V.7. – P.e34938.

65. Urbańska M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children / M. Urbańska, D. Gieruszczak-Bialek, H. Szajewska // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – V.43. – P.1025–1034.

66. AlFaleh K. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants / K. AlFaleh, J. Anabrees // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2014. – Issue 4, Art. No.: CD005496.

67. Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema / D. Dang, W. Zhou, Z.J. Lun [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2013. – V.41. – P.1426–1436.

68. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing / L. Dethlefsen, S. Huse, M.L. Sogin, D.A. Relman // *PLoS Biol.* – 2008. – V.6. – P.e280.

69. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota / S. Tanaka, T. Kobayashi, P. Songjinda [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2009. – V. 56. – P.80–87.

70. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants / V.S. Kuppala, J. Meinzen-Derr, A.L. Morrow [et al.] // *J. Pediatr.* – 2011. – V.159. – P.720–725.

71. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics / M. Fallani, D. Young, J. Scott [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – V.51. – P.77–84.

72. Li M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders / M. Li, M. Wang, S.M. Donovan // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – V.32. – P.74–86.

73. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing / M. Kalliomäki, P. Kirjavainen, E. Eerola [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – V.107. – P.129–134.

74. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight / M. Kalliomäki, M.C. Collado, S. Salminen, E. Isolauri // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – V. 87. – P.534–538.

75. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? / N. Ottman, H. Smidt, W.M. de Vos, C. Belzer // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2012. – V.2. – P.104–116.

76. Human intestinal microbiota gene risk factors for antibiotic-associated diarrhea: perspectives for prevention. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea / M.F. de La Cochetière, E. Montassier, J.B. Hardouin [et al.] // *Microb. Ecol.* – 2010. – V.59. – P.830–837.

77. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease / O. Goulet // *Nutrition Reviews.* 2015. – V.73, S1. – P.32–40.

78. Li M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders / M. Li, M. Wang, S.M. Donovan // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – V.32. – P.74–86.

МИКРОБИОМНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Д.О. Добрянский

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

Резюме. Сообщество бактерий, вирусов и грибов, которые колонизируют человеческий организм, известное под общим названием «микробиом», недавно начали рассматривать как важный комплексный фактор физиологии и патологии человека. Наибольшей группой микроорганизмов микробиома человека является их популяция в пищеварительном канале, которая выполняет важные функции – барьерную, метаболическую, трофическую и иммунную. Формирование и развитие микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста характеризуется быстрыми и

MICROBIOME REVOLUTION AND NEONATOLOGY

D.O. Dobrynsky

Danylo Halytsky Lviv
National Medical University
(Lviv, Ukraine)

Summary. The community of bacteria, viruses and fungi that colonize the human body, known as the "microbiome" recently began to be seen as an important complex factor of human physiology and pathology. The largest group of microbiome microorganisms is their population in the digestive tract. This population performs important functions – barrier, metabolic, trophic, and immune. The formation and development of the intestinal microbiota in infants is characterized by rapid and significant changes in the number, diversity and composition of bacteria. These processes are affected by medical, environmental and

значительными изменениями численности, разнообразия и состава бактерий. На эти процессы влияют медицинские, экологические и культурные факторы, начиная от пренатальных эффектов, гестационного возраста, типа родов и вскармливания до особенностей семейной среды, болезней и используемых методов лечения. Таким образом, колонизация кишечника каждого ребенка индивидуальна, что затрудняет практическое определение универсального стандарта этого процесса и его последствий. Нарушение нормальных процессов формирования кишечной микробиоты у генетически предрасположенных индивидуумов могут нарушать физиологические процессы раннего бактериального «программирования» и вызывать иммунные расстройства детского возраста, включая некротизирующий энтероколит, atopические заболевания, воспалительные болезни кишечника, синдром раздраженной кишки и др. Пре- и пробиотики могут быть полезными в профилактике и лечении таких заболеваний, благодаря моделированию процессов формирования кишечного биоценоза и регуляции иммунных функций слизистых оболочек организма хозяина. В этом обзоре обсуждаются последние данные об особенностях ранней бактериальной колонизации кишечника, факторы, влияющие на этот процесс, и его значение для здоровья человека.

Ключевые слова: кишечная микробиота; формирование; влияние на здоровье; питание; пребиотики; пробиотики; младенцы.

cultural factors, starting from the prenatal effects, gestational age, and types of delivery and feeding to the characteristics of the family environment, diseases and treatment used. Thus, the colonization of the intestine of each child is an individual, making it difficult to practically determine the universal standard of this process and its consequences. Disruption of the formation of intestinal microbiota in genetically susceptible individuals may break the physiological processes of early bacterial "programming" and cause immune disorders of childhood, including necrotizing enterocolitis, atopical disease, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome etc. Pre- and probiotics may be useful in the prevention and treatment of the diseases modulating the processes of intestinal microbial community formation and regulation of the host's mucous membranes immune functions. This review discusses recent data about the peculiarities of early bacterial colonization of the intestine, the factors that influence this process and its importance to human health.

Keywords: intestinal microbiota; formation; health effects; feeding; prebiotics; probiotics; infants.

Г.О. Яновська

Харківський спеціалізований
медико-генетичний центр
(м.Харків, Україна)

Резюме. Перинатальна енцефалопатія (ПЕП) об'єднує порушення функції або структури головного мозку різного походження, що виникають в перинатальний період в результаті несприятливих факторів в антенатальному періоді, починаючи з 28 тижнів, під час пологів і в перші 7 днів після народження дитини. Механізми розвитку і регуляції перинатальних ускладнень ще до кінця не з'ясовані. Представлені матеріали показують взаємний вплив перинатальних уражень та амінокислотних порушень; значення деяких амінокислот як біологічних маркерів для уточнюючої діагностики та патогенетичної терапії патологічних станів.

Ключові слова: перинатальна енцефалопатія; амінокислоти.

За визначенням комітету експертів ВОЗ, енцефалопатії - це минулі і неklasифіковані стани головного мозку незапального генезу. Перинатальна енцефалопатія (ПЕП) - збірний діагноз, об'єднує порушення функції або структури головного мозку різного походження, що виникло в перинатальний період. Ці патологічні стани зумовлені впливом на нервову систему плоду або новонародженого несприятливих факторів в антенатальному періоді, починаючи з 28 тижнів, під час пологів і в перші 7 днів після народження [1, 2].

Причинами перинатальних уражень можуть бути численні фактори, що впливають на стан плоду протягом вагітності, пологів та в перші дні життя новонародженого.

1. Соматичні захворювання матері з явищами хронічної інтоксикації.

2. Гострі інфекційні захворювання або загострення хронічних вогнищ інфекції в організмі матері в період вагітності.

3. Порушення харчування та загальна незрілість вагітної жінки.

4. Спадкові захворювання і порушення обміну речовин.

5. Патологічний перебіг вагітності (гестози, загроза переривання вагітності та ін.).

6. Шкідливий вплив навколишнього середовища, несприятливе екологічне становище.

7. Патологічний перебіг пологів (стрімкі пологи, слабкість пологової діяльності, родові травми).

Основними синдромами ПЕП в гострому періоді можуть бути:

- Синдром пригнічення ЦНС.
- Коматозний синдром.
- Синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості.
- Судомний синдром.
- Гіпертензійно-гідроцефальний синдром [3,1].

Наслідки перинатальних уражень ЦНС різноманітні: від мінімальної мозкової дисфункції до грубих рухових та інтелектуальних розладів.

Незважаючи на багаторічну історію вивчення, у перинатальній неврології залишається багато незрозумілого. Реакція незрілої ЦНС значно відрізняється від реакції ЦНС дорослої людини через особливу чутливість до різних агентів [4]. Друга половина вагітності є періодом бурхливого

розвитку ГАМК-ергічної системи кори мозку, що продовжується в ранньому дитинстві. Продовжується формування мозку - мієлінізація підкіркової білої речовини та розгалуження дендритів і розвиток синаптичних зв'язків. Цей період відповідає максимальній уразливості до перинатальної гіпоксії-ішемії [5, 4].

Ураження головного мозку в перинатальний період не тільки обумовлюють розвиток захворювань на 1 році життя дитини, але і в більш старшому віці є основною причиною інвалідації та дезадаптації дітей. Все це дає підставу щодо серйозних побоювань за долю підростаючого покоління та спонукає вчених всього світу щодо уточнення причин, механізмів розвитку та патогенетичної корекції патологій перинатального періоду [3,4,2,6].

Клінічні прояви перинатальних уражень часто неспецифічні, і тому можуть маскувати маніфестацію вроджених метаболічних порушень. У той же час, метаболічні порушення на фоні перинатальної патології можуть відображати патогенетичні механізми цієї самої патології. Проведення диференційної діагностики необхідно для патогенетичного лікування патології. Все це повертає нас до порушень обміну амінокислот (АК), або аміноацидопатій, метаболізм яких має велику клінічну значущість в педіатрії.

За даними G. F. Hoffmann, частота метаболічних хвороб складає біля 1:500 новонароджених [7]. Частота вроджених аміноацидопатій коливається від 1:10000 до 1:100000 новонароджених, а частота гетерозиготних носіїв патологічного гену становить приблизно 1:100 — 1:400 [8].

Амінокислоти (АК) – це органічні сполуки, молекули яких одночасно містять карбоксильні та аміногрупи. Вони є не тільки складовими білкових молекул, але й приймають участь у багатьох найважливіших процесах: в утворенні пуринових нуклеотидів (глутамін, гліцин і аспараганова кислота), піримідинових нуклеотидів (глутамін і аспарагінова кислота), серотоніну (триптофан), меланіну (фенілаланін, тирозин), гістаміну (гістидин), адреналіну, норадреналіну, дофаміну, тираміну (тирозин), поліамінів (аргінін), холіну (метіонін), порфіринів (гліцин), креатину (гліцин, аргінін, метіонін), коферментів, цукрів і поліса-

харидів, ліпідів та ін. [9,10]. АК можуть вступати в цикл Кребса, брати участь у метаболізмі вуглеводів і ліпідів [11].

20 α -амінокислот, які зустрічаються в білках організму, можна розділити на чотири групи:

- замінні амінокислоти – аланін, аспарагін, аспартат, глутамін, глутамат, пролін, гліцин, серін - синтезуються в організмі;
- незамінні амінокислоти - валін, лейцин, ізолейцин, метіонін, фенілаланін, триптофан, лізин, треонін - не можуть синтезуватися в організмі і повинні надходити з їжею;
- частково замінні амінокислоти - гістидин, аргінін - синтезуються повільно, менш за потреби організму, особливо у дітей;
- умовно замінні амінокислоти - цистеїн, тирозин - синтезуються з незамінних метіоніну та фенілаланіну відповідно[9,10].

Деякі замінні амінокислоти можуть ставати незамінними, якщо не надходять з їжею, коли організм не справляється з їх швидким синтезом [12].

Найбільша швидкість обміну амінокислот спостерігається в нервовій тканині.

Попадаючи в організм з їжею, за допомогою ферментів шлунку (пепсин) та тонкого кишківника (трипсин, хімотрипсін) білок розщеплюється до олігопептидів, які пептидази мікроборсин ентероцитів розщеплюють далі, до амінокислот, ди- і трипептидів. Ці продукти всмоктуються шляхом активного транспорту з натрієм [13]. Більшість амінокислот, що надходять у печінку по ворітній вені, метаболізуються до сечовини (крім розгалужених амінокислот - лейцину, ізолейцину і валіну) [11].

Найважливішою хімічною реакцією проміжного обміну білка є реакція трансамінування в печінці - як основне джерело біосинтезу замінних АК в організмі. Найбільш активно в ній беруть участь глутамінова і аспарагінова кислоти [9].

Порушення трансамінування може спровокувати дефіцит вітаміну В6, який у формі піридоксальфосфату є активною групою трансаміназ. Пошкодження печінки патологічно посилює переамінування [14]. Процеси переамінування амінокислот тісно пов'язані з процесами окисного дезамінування - від АК відщеплюється аміак; утворюються безазотисті залишки, що використовуються для синтезу глюкози, кетонів тіл або окислюються до CO₂ і H₂O [10]. Порушення дезамінування виникають внаслідок зниження активності амінокислотаз, але також при зниженні окислювальних процесів в тканинах (гіпоксія, гіповітамінози С, РР, В2) [11]. Аміак (NH₃), що вивільняється при метаболізмі АК, через ряд реакцій орнітинового циклу перетворюється в сечовину, видаляється з сечею.

Порушення обміну АК бувають набуті та генетичні, і можуть бути пов'язані з надходженням, розподілом, синтезом і розпадом амінокислот. Клінічні ознаки аміноацیدопатій виникають внаслідок накопичення токсичних метаболітів (наприклад, фенілпіровиноградна кислота при фенілкетонурії, гомоцистеїн при порушенні обміну сірковмісних амінокислот), і недостатності відповідних продуктів реакції. Вони залежать від тяжкості недостатності ферменту, від кількості споживаного білка або ендогенних АК, що виді-

ляються при катаболізмі білків.

Маніфестують порушення обміну АК на всіх етапах онтогенезу, але більшість мають свої прояви вже в перші тижні або місяці життя у вигляді неврологічних розладів, диспепсії, дерматиту. Найчастіше ураженими органами є головний мозок, печінка та нирки.

Гострі симптоми асоціюються з катаболічними станами. До порушень АК з перинатальною маніфестацією класично відносять фенілкетонурію, тірозиноз, хворобу кленового сиропу, порушення орнітинового циклу.

Дослідження механізму запуску гострих станів при спадкових порушеннях обміну амінокислот виявило наступні чинники: інфекції, гіпоксія; неадекватне для даного порушення годування, операції, травми, які виконують роль тригерів [7,15,6,12,16].

Рання діагностика цих порушень вкрай важлива; більша частина порушень піддається лікуванню шляхом дієти з обмеженням споживання білків АК, залучених до дефектного шляху метаболізму, із додаванням амінокислот із незмінним метаболізмом;призначенням кофакторів і мікроелементів, а також шляхом попередження катаболічних станів [15,17,6].

Перинатальна гіпоксія вважається основним механізмом розвитку перинатальної енцефалопатії; вона ініціює процеси, що призводять до підвищення проникності клітинних мембран, загибелі нейронів і гліальних клітин внаслідок некрозу та апоптозу; виникає порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру [1]. У той же час, не виявляється прямої залежності між тривалістю кисневого дефіциту та важкістю ураження: іноді мозок дитини переносить серйозний дефіцит кисню без великої для себе шкоди [8].

Дослідження останнього десятиліття підтверджують значну роль внутрішньоутробних інфекцій та сенсibiliзуючого впливу запалення в етіології перинатального ураження ЦНС [1,19]. Цьому сприяє той факт, що основні елементи нервової системи закладаються в першому триместрі, а плацентарний бар'єр формується лише з третього місяця вагітності. Крім того, при гіпоксії мозку в пологах майже завжди страждає центр дозрівання імунітету, розташований в довгастому мозку. Внаслідок цього кишківник заселяє флора, яка живе у пологових будинках, особливо при ранньому переході на штучне вигодовування; виникає дисбіоз [18]. Важливість окремих метаболічних шляхів, їх взаємодія в процесі перинатальної патології повністю не зрозумілі. Виявлені значні зміни метаболітів з 3 різних класів - амінокислот, ацилкарнітинів і гліцерофосфоліпідів [20].

Багаточисельні дослідження вказують на величезну роль АК в регуляції діяльності нервової системи.

У гострий період церебральної катастрофи виявлений дисбаланс між нейроамінокислотами в бік збільшення збуджуючих (аспарагінова та глутамінова) та зменшення гальмівних (гліцин, пролін, таурин). Зменшується рівень гістидину та цистину — амінокислот, що вважаються природними антиоксидантами. Є дані про значний взаємний вплив аспартату та глутамату. У дослідженнях вміст нейроамінокислот (глутамінова кислота,

гліцин та таурин) був вірогідно вищим у хворих, які мали глибокий неврологічний дефіцит [21].

Глутамат – заміна АК, приймає найактивнішу участь в детоксикації та пластичному обміні: включається в склад фолієвої кислоти та глутатіону, приймає участь в обміні більш ніж 50% азоту білкових молекул. Концентрація глутамату в мозку майже у 80 разів перевищує рівень в сироватці крові [9]. Значна кількість досліджень у пробірці вказує, що глутамат впливає на процеси раннього розвитку мозку, такі як проліферація, міграція та диференціація. Під дією високих рівнів глутамату внутрішньоутробно на мишах виявляють множинні дефекти головного мозку [22]. Глутамат відповідає за перезбудження уражених нейронів через N-метил-D-аспартатні рецептори (NMDA), - центральний механізм церебральної гіпоксії-ішемії; сприяє неконтрольованому входу кальція в нейрони, активуючи процеси перекисного окислення ліпідів, процеси протеолізу й апоптозу [23,24,25]. Підвищення рівня глутамату може викликати загибель клітин-попередників олігодендроцитів, що вносить значний внесок у патогенез гіпоксично-ішемічного ураження, а також демієлінізуючих, травматичних uszkodжень; на процеси апоптозу [26]. β -аланін впливає на активність GABA транспортеру в головному мозку [27].

Було встановлено нейротрансмітерну роль D-серину в ЦНС; зв'язуючись з NMDA- рецептором, він відіграє роль в механізмах ексайтотоксичності, перинатальної асфіксії, епілепсії та ін. Позаклітинні концентрації гліцину і D-серину були помітно збільшені в клітинах глії щура, що зазнали гіпоксію. Відразу після реперфузії концентрації гліцину та серину спочатку підвищуються, а після цього концентрації гліцину нормалізуються, а концентрація D-серину знижується [28,29].

Ноя-лаксовий синдром, що характеризується порушеннями розвитку плода, мікроцефалією, іхтіозом, скелетними аномаліями - може бути крайнім варіантом вродженої помилки метаболізму серіну. Виявлена асоціація з геном PHGDH, що кодує фермент на шляху синтезу серіну DeNovo [30].

Цілий ряд досліджень підтверджують роль окремих АК у розвитку плодів, вплив змінених концентрацій АК на інші види обміну речовин, а також залежність від факторів, що впливають на метаболізм АК.

Метаболізм метіоніну стає за останні роки в центрі проблем метаболізму, бо він являється універсальним донором металних груп – одного із біологічних маркерів епігенезу [31].

Дослідження факторів ризику у дітей з перинатальною енцефалопатією виявило зв'язок пошкодження білої речовини із гіпоглікемією, підвищеним рівнем гомоцистеїну в плазмі та MTHFR 677CT або TT генотипом; ураження базальних гангліїв /таламусів були асоційовані із гострим ішемічним ураженням (низькими балами за шкалою Апгар) [32].

Прееклампсія є розладом вагітності людини, що впливає на материнську та перинатальну захворюваність та смертність. Дослідження підтверджують вплив рівню материнського гомоцистеїну на рівень гомоцистеїну пуповидної крові, рН крові і прееклампсію. Тому підвищення рівня

гомоцистеїна в першому триместрі може бути сигналом розвитку прееклампсії на пізніх термінах вагітності та раннім допологовим біомаркером захворюваності у новонароджених [33,34]

Є повідомлення, що у недоношених дітей може бути відносно високий, тобто, в межах нормального діапазону дорослих, рівень гомоцистеїну, при цьому не було знайдено кореляції між рівнями гомоцистеїну і післяпологових ускладнень [35].

Експериментальний гестоз у тварин викликає затримку розвитку, созрівання сенсорно-рухових рефлексів у потомства, затримку психічного розвитку. Похідні нейроактивних АК в експерименті зменшували негативний вплив гестозу на нащадків [36].

Материнське перинатальне харчування може програмувати метаболічні функції потомства; його порушення підвищує ризик метаболічного синдрому в зрілому віці [37]. Споживання їжі з високим вмістом ліпідів та сахарози може запрограмувати ожиріння, вміст метильних донорів має вплив на регулювання циклу метіонін-гомоцистеїн [38]. Гіпоглікемія вагітної визиває ранню активацію продукції глюкози у плода [39].

В експерименті на тваринах показано, що склад материнського молока залежить від материнської дієти і зміни в складі молока впливають на ріст потомства, а також на процеси метаболічного програмування [40].

Зміни таурину під час перинатального життя сприяють розвитку артеріальної гіпертензії в дорослому житті; вірогідно, це пов'язано з регулюванням росту і розвитку центральної і вегетативної нервової системи. На самках шурів – перинатальний дисбаланс таурину впливає на взаємодію реніна-ангіотензинової системи і естрогену, інсулінорезистентність у дорослих [41,42].

Споживання при вагітності високих доз глутамату натрію щурами призводить до ожиріння, затримки росту і пригнічення цитохрому P450 [43].

Спроба підвищити вагу при народженні добавками амінокислот вагітній в експерименті на вівцях призвела до конкурентного гальмування транспорту АК через плаценту [44].

Материнська дієта з низьким вмістом білку призводила до серцево-судинних, метаболічних і поведінкових порушень у дорослих нащадків; у регуляції процесів були залучені епігенетичні механізми. Ймовірно це дія організму у відповідь щодо захисту росту і розвитку плоду [45].

За недостатності білка можуть виникати і специфічні порушення в обміні окремих АК. Дефіцит окремих АК, у свою чергу, призводить до органічних уражень. Наприклад, недостатне споживання білка призводить до збільшення перетворення гістидину в гістамін [14]. Дефіцит гістидину призводить до зниження концентрації гемоглобіну; недостатність валіну викликає затримку росту, схуднення тощо [12].

Продовжує вивчатись роль в патології також плацентарної дисфункції. Основні субстрати, необхідні для росту плода - це кисень, глюкоза, амінокислоти і жирні кислоти; процеси їх переносу залежать від таких характеристик плаценти, як плацентарний розмір, морфологія, кровоток і

васкуляризація та ін. Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) часто є наслідком недостатності плаценти та асоціюється з високим рівнем перинатальної захворюваності і смертності, а також підвищеним ризиком серцево-судинних і метаболічних захворювань в подальшому житті [46]. Дослідження на вівцях показало, що при плацентарній недостатності, що викликає гіпоксемію і гіпоглікемію плода, зниження поглинання АК пов'язане не з порушенням транспорту АК плацентою, а є наслідком зниження окисного метаболізму і швидкості росту плода, які разом знижують попит плода в АК [47]. Нові дані свідчать про те, що зміни регуляції плацентарного транспорту АК безпосередньо впливають на порушення росту плода [48].

Післяпологове харчування має важливе значення для росту мозку і дозрівання, які зберігаються в дитячому та підлітковому віці. Запалення і перинатальна інфекція відіграє вирішальну роль у патогенезі ушкодження білої речовини. Виявлена імуномодулююча та / або протизапальна дія деяких харчових компонентів. Аспарагінова та глутамінова кислоти мають виражену дію на грампозитивні та грамнегативні бактерії, а також, володіють фунгіцидними властивостями відносно грибів роду кандида [49].

Все більше свідчень підтверджує існування впливу стану кишківника на мозок через імунологічні, ендокринні та нервові шляхи; харчові компоненти, які нормалізують кишкову флору, можуть також сприятливо впливати на мозок.

Тому деякі АК, як і пробіотики, є потенційними кандидатами на нейропротекцію [50].

У моделі на тваринах виявлено, що концентрація триптофану відіграє роль у перинатальному розвитку і функції ШКТ; триптофан-попередник серотоніну, який відіграє вагомий роль у рухливості кишківника та секреції його слизової [51]. При ЗПМР також виявлялось підвищення концентрацій триптофану в плазмі й тканинах мозку [52].

У патогенезі анемічних станів вагітних та їх новонароджених значну роль відіграє дисбаланс АК, що приймають участь в гемопоезі та обміні заліза. У дітей, народжених від матерів із залізодефіцитною анемією виявлено зниження треоніну, валіну, метіоніну, лейцину, ізолейцину, лізіну, гістидину, аргініну; підвищення триптофану, фенілаланіну у порівнянні із дітьми контрольної групи. У новонароджених з анемією відмічено пряму кореляцію між вмістом гемоглобіну та гістидином, а також кількістю еритроцитів та лізином [53].

Таким чином, представлені матеріали показують складні механізми розвитку і регуляції перинатальних ускладнень, які ще до кінця не з'ясовані. Взаємний вплив перинатальних уражень та порушень амінокислотного обміну, доцільність поглибленого вивчення причин виникнення клінічної дисфункції, у тому числі, через пошук біологічних маркерів для уточнюючої діагностики та патогенетичної терапії патологічних станів, є актуальним і сучасним напрямком наукових досліджень в рамках міждисциплінарної інтеграції.

Література

1. Баранов А.А. Детские болезни. 2009; 2-изд.: 1008 с. http://vmede.org/sait/?page=10&id=Pediatriya_ped_diz_barabanova_2009
2. Соколова О. Г. Перинатальные гипоксические поражения нервной системы у детей первого года жизни: клинико-диагностические аспекты. Диссертация к.мед.н. Нижний Новгород. 2006; 127 с.
3. Вильниц А. Диагноз: "перинатальная энцефалопатия". <http://www.7ya.ru/article/Diagnoz-perinatalnaya-jencefalopatiya/> (Статья из декабрьского номера журнала)
4. Сапа И. Ю. Перинатальная энцефалопатия у детей. <http://www.likar.info/detskie-bolezni/article-42854-perinatalnaya-entsefalopatiya-u-detey>
5. Xu G, Broadbelt KG, Haynes RL, Folkert RD, Borenstein NS, Belliveau RA, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney NS. Late development of the GABAergic system in the human cerebral cortex and white matter. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 Oct;70(10):841-58. doi: 10.1097/NEN.0b013e31822f471c.
6. Баранов А.А., Боровик Т.Е., Ладодо К.С., Гречанина О.Я., Здибська О.П., Гречанина Ю.Б. Спадкові порушення обміну амінокислот. Метод. рекомендації. Харків, 2013; 111 с.
7. Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke. *Vademecum Metabolicum*. Фридрихс-дорф, ФРГ 2011.
8. <http://meduniver.com/Medical/Neurology/1006.html/> (Наследственные нарушения обмена аминокислот. Фенилпировиноградная олигофрения.)
9. Сырвова А.О., Шаповал Л.Г., Макаров В.А., Петюнина В.Н., Грабовецкая Е.Р., Андреева С.В., Наконечная С.А., Бачинский Р.О. и соавт. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов. Харьков: «Щедра садиба плюс», 2014; 228 с.
10. Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами. 2011. - 624 с. Модуль 9: обмен аминокислот. <http://vmede.org>
11. <http://humbio.ru/humbio/har3/00262f79.htm> Печень: обменаминокислот и нарушения обмена.
12. vunivere.ru/work5273/page7 (Патология аминокислотного обмена. Наследственные нарушения транспорта аминокислот.)
13. Шалаева И.В. Нарушения обмена аминокислот // Газета «Новостимедицины и фармации» Гастроэнтерология (304).- 2009. (опублик. 28.06.2010).
14. Патологическая физиология Новичкова, Е.Д. Гольдберга. Патологическая физиология типовых нарушений обмена веществ. Том 1 - 2009 г., гл. 12. http://vmede.org/sait/?id=Patofiziologija_novickij_goldberg (опублик. 2.11.2011).
15. Н. Бляу, Г. Гофман, Дж. Леонард, Дж. Кларк/ Врачебное руководство по лечению и катамнезу метаболических заболеваний.
16. Зайцев С.В., Царенко О.С. Нейрореаниматология. Выходизкомы (терапия посткоматозных состояний) /— М.: Литасс, 2012. — 120 с.
17. Hoffmann, G. F., Nyhan, W. L., Zschocke, J., Kahler, S. G. & Mayatepek, E. *Inherited Metabolic Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001.
18. ПЭП (перинатальная энцефалопатия) у новорожденного и грудного ребенка. <http://www.medicalj.ru/diseases/>

perinatal/640-pep-perinatalnaja-encefalopatija.

19. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, Robertson NJ. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jun 10. pii: fetalneonatal-2014-306284. doi: 10.1136/archdischild-2014-306284. [Epub ahead of print]
20. Walsh BH, Broadhurst DI, Mandal R, Wishart DS, Boylan GB, Kenny LC, Murray DM. The metabolomic profile of umbilical cord blood in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *PLoS One.* 2012;7(12):e50520. doi: 10.1371/journal.pone.0050520. Epub 2012 Dec 5.
21. Зозуля І.С., Боброва В.І., М'ясникова М.П., Сич Н.С. Стан нейроамінокислот у хворих у гострому періоді інфаркту мозку з когнітивними порушеннями. *Міжнародний неврологічний журнал.* 7 (37) 2010
22. Tanaka K. Brain development and glutamate. *Brain Nerve.* 2013 Oct;65(10):1121-32.
23. Піпа Л.В., Свістільнік Т.В. Вивчення впливу ексайтотоксичних амінокислот на ступінь порушення свідомості при гнійних менінгітах у дітей. «Здоров'єребенка» 4 (47) 2013.
24. Zhang X.-M. Kainic acid-induced neurotoxicity: targeting glial responses and glia-derived cytokines / Xing-Mei Zhang, Jie Zhu // *Current Neuropharmacology.* — 2011. — Vol. 9. — P. 388-398.
25. Griesmaier E, Posod A, Gross M, Neubauer V, Wegleiter K, Hermann M, Urbanek M, Keller M, Kiechl-Kohlendorfer U. Neuroprotective effects of the sigma-1 receptor ligand PRE-084 against excitotoxic perinatal brain injury in newborn mice. *Exp Neurol.* 2012 Oct;237(2):388-95. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.06.030. Epub 2012 Jul 6.
26. Simonishvili S, Jain MR, Li H, Levison SW, Wood TL. Identification of Bax-interacting proteins in oligodendrocyte progenitors during glutamate excitotoxicity and perinatal hypoxia-ischemia. *ASN Neuro.* 2013 Dec 23;5(5):e00131. doi: 10.1042/AN20130027.
27. Pozdnyakova N, Dudarenko M, Yatsenko L, Himmelreich N, Krupko O, Borisova TI. Perinatal hypoxia: different effects of the inhibitors of GABA transporters GAT1 and GAT3 on the initial velocity of [3H]GABA uptake by cortical, hippocampal, and thalamic nerve terminals. *Croat Med J.* 2014 Jun 1;55(3):250-8.
28. Fuchs SA1, Berger R, de Koning TJ. D-serine: the right or wrong isoform? *Brain Res.* 2011 Jul 15;1401:104-17. doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.039. Epub 2011 May 23.
29. Fuchs SA, Peeters-Scholte CM, de Barse MM, Roeleveld MW, Klomp LW, Berger R, de Koning TJ. Increased concentrations of both NMDA receptor co-agonists D-serine and glycine in global ischemia: a potential novel treatment target for perinatal asphyxia. *Amino Acids.* 2012 Jul;43(1):355-63. doi: 10.1007/s00726-011-1086-9. Epub 2011 Sep 23.
30. Shaheen R, Rahbeen Z, Alhashem A, Faqih E, Zhao Q, Xiong Y, Almoisheer A, Al-Qattan SM, Almadani HA, Al-Onazi N, Al-Baqawi BS, Saleh MA, Alkuraya FS. Neu-Laxova syndrome, an inborn error of serine metabolism, is caused by mutations in PHGDH. *Am J Hum Genet.* 2014 Jun 5;94(6):898-904. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.04.015. Epub 2014 May 15.
31. Гречанина Е.Я., Гречанина Ю.Б., Васильева О.В., Гусар В.А. Наследственно обусловленные тромбофилии. Учебное пособие. Харьков 2010; 62с.
32. Harteman JC, Groenendaal F, Benders MJ, Huisman A, Blom HJ, de Vries LS. Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2013 Jan;73(1):80-6. doi: 10.1038/pr.2012.150. Epub 2012 Nov 5.
33. Usluer H1, Turker G, Gokalp AS. Value of homocysteine levels, troponin I, and score for neonatal acute physiology and perinatal extension II as early predictors of morbidity. *Pediatr Int.* 2012 Feb;54(1):104-10.
34. Masoura S1, Kalogiannidis IA, Gitas G, Goutsoulis A, Koiou E, Athanasiadis A, Vavatsi N. Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease. *J Obstet Gynaecol.* 2012 Oct;32(7):609-16. doi: 10.3109/01443615.2012.709290.
35. Maayan-Metzger A, Lubetsky A, Kuint J, Rosenberg N, Simchen MJ, Kuperman A, Strauss T, Sela BA, Kenet G. The impact of genetic and environmental factors on homocysteine levels in preterm neonates. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Apr;60(4):659-62. doi: 10.1002/pbc.24352. Epub 2012 Sep 28.
36. Тюренков Н.И., Перфилова В.Н., Михайлова Л.И., Жакупова Г.А., Лебедева С.А. Сравнительное изучение влияния новых производных нейроактивных аминокислот на постнатальное развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; Москва, №9-10: с. 123-130
37. Batista TM, Ribeiro RA, da Silva PM, Camargo RL, Lollo PC, Boschero AC, Carneiro EM. Taurine supplementation improves liver glucose control in normal protein and malnourished mice fed a high-fat diet. *Mol Nutr Food Res.* 2013 Mar;57(3):423-34. doi: 10.1002/mnfr.201200345. Epub 2012 Dec 26.
38. Cordero P, Milagro FI, Campion J, Martinez JA1. Maternal methyl donors supplementation during lactation prevents the hyperhomocysteinemia induced by a high-fat-sucrose intake by dams. *Int J Mol Sci.* 2013 Dec 16;14(12):24422-37. doi: 10.3390/ijms141224422.
39. Houin SS, Rozance PJ, Brown LD, Hay WW Jr, Wilkening RB, Thorn SR. Coordinated changes in hepatic amino acid metabolism and endocrine signals support hepatic glucose production during fetal hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015 Feb 15;308(4):E306-14. doi: 10.1152/ajpendo.00396.2014. Epub 2014 Dec 16.
40. Martin Agnoux A, Antignac JP, Boquien CY, David A, Desnots E, Ferchaud-Roucher V, Darmaun D, Parnet P, Alexandre-Gouabau MC. Perinatal protein restriction affects milk free amino acid and fatty acid profile in lactating rats: potential role on pup growth and metabolic status. *J Nutr Biochem.* 2015 Jul;26(7):784-95. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.02.012. Epub 2015 Apr 13.
41. Roysommuti S, Wyss JM. Perinatal taurine exposure affects adult arterial pressure control. *Amino Acids.* 2014 Jan;46(1):57-72.
42. Roysommuti S, Thaeomor A, Khimsuksri S, Lerdweeraphon W, Wyss JM. Perinatal taurine imbalance alters the interplay of renin-angiotensin system and estrogen on glucose-insulin regulation in adult female rats. *Adv Exp Med Biol.* 2013;776:67-80.
43. Banerjee S, Das RK, Giffear KA, Shapiro BH. Permanent uncoupling of male-specific CYP2C11 transcription/translation by perinatal glutamate. *Nutrients.* 2015 Jan 8;7(1):360-89.
44. Maliszewski AM1, Gadhia MM, O'Meara MC, Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD. Prolonged infusion of amino acids increases leucine oxidation in fetal sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Jun 15;302(12):E1483-92.
45. Fleming TP, Watkins AJ, Sun C, Velazquez MA, Smyth NR, Eckert JJ. Do little embryos make big decisions? How maternal dietary protein restriction can permanently change an embryo. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015 Apr 1;284(1):79-91.
46. Zhang S1, Regnault TR2, Barker PL3, Botting KJ, McMillen IC, McMillan CM, Roberts CT, Morrison JL. Placental adaptations in growth restriction.
47. Regnault TR, de Vrijer B, Galan HL, Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. Umbilical uptakes and transplacental concentration ratios of amino acids in severe fetal growth restriction. *Pediatr Res.* 2013 May;73(5):602-11.

48. Rosario FJ1, Kanai Y, Powell TL, Jansson T. Mammalian target of rapamycin signalling modulates amino acid uptake by regulating transporter cell surface abundance in primary human trophoblast cells. *J Physiol*. 2013 Feb 1;591(Pt 3):609-25.
49. Дубинина Н.В., Холупяк И.Ю. «Антимикробный потенциал некоторых аминокислот». *Експериментальна і клінічна медицина*. ХДМУ. 2002; №3.
50. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1-2):148-55. doi: 10.1038/pr.2014.171. Epub 2014 Oct 14.
51. Willems SA, Che L, Dewilde S, Van Hauwaert ML, De Vos M, Huygelen V, Franssen E, Tambuyzer BR, Casteleyn C, Van Cruchten S, Van Ginneken C. Enteric and serological distribution of serotonin and its precursor tryptophan in perinatal low and normal weight piglets. *Animal*. 2014 May;8(5):792-9.
52. Willems S, Che L, De Vos M, Huygelen V, Tambuyzer B, Casteleyn C, Van CS, Zhang K, Van Ginneken C. Perinatal growth restriction is not related to higher intestinal distribution and increased serum levels of 5-hydroxytryptamin in piglets. *J Anim Sci*. 2012 Dec;90(Suppl 4):305-7.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

А.А. Яновская

Харьковский специализированный
медико-генетический центр
(г. Харьков, Украина)

Резюме. Перинатальная энцефалопатия (ПЭП) объединяет нарушения функции или структуры головного мозга различного происхождения, возникающих в перинатальный период, в результате неблагоприятных факторов в антенатальном периоде, начиная с 28 недель, во время родов и в первые 7 дней после рождения ребенка. Механизмы развития и регуляции перинатальных осложнений еще до конца не выяснены. Представленные материалы показывают взаимное влияние перинатальных поражений и аминокислотных нарушений; значения некоторых аминокислот как биологических маркеров для уточняющей диагностики и патогенетической терапии патологических состояний.

Ключевые слова: перинатальная энцефалопатия; аминокислоты.

DEFECTS OF THE EXCHANGE OF AMINO ACIDS IN THE PERINATAL PERIOD

A.A. Yanovska

Kharkiv Specialized
Medical Genetics Center
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. Perinatal encephalopathy (PEP) integrates dysfunction in brain structures of different origin, arising in the perinatal period as a result of unfavorable factors in the antenatal period from 28 weeks, during birth and during the first 7 days after birth. Mechanisms of regulation and perinatal complications are not yet fully understood. The materials show the mutual influence of perinatal lesions and amino acid disorders; values of some amino acids as biological markers for clarifying diagnosis and pathogenetic therapy of pathological conditions.

Keywords: Perinatal encephalopathy; Amino acids.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616.831-004.4-053.2

Н.М. Казицька¹, Н.В. Дуленко²

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»¹,
 Комунальний заклад «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева ДОР»²
 (м. Дніпро, Україна)

МАНІФЕСТАЦІЯ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗУ (ХВОРОБИ БУРНЕВІЛЛЯ-ПРІНГЛА) У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ

Резюме. Туберозний склероз - рідке захворювання з маніфестацією повних клінічних ознак частіше на другому десятиріччі життя, а більш ранні прояви хвороби визначають її більш тяжкий перебіг захворювання та поганий прогноз. У статті наведено випадок власного клінічного спостереження діагностики хвороби Бурневілья-Прінгла базуючись на родинному анамнезі, антенатальних змінах та клінічних проявах у новонародженої дитини.

Ключові слова: туберозний склероз, новонароджений, дитина, діагностика.

Туберозний склероз (ТС) відноситься до факоматозів, в основі більшості яких лежить генетично обумовлений дефект ембріонального розвитку (мутація в одному з генів людини). Загальним для всіх факоматозів є пухлинні розростання у вигляді фібром, ангіом, телеангіоектазій, а також порушення пігментації шкіри. У той же час для кожного різновиду характерні свої специфічні симптоми.

ТС у середньому зустрічається з частотою у новонароджених від 1:6000 до 1:10000. Успадковується за аутосомно-домінантним типом. Більшість випадків захворювання (80%) є наслідком мутації *de novo*. Хвороба відрізняється експресивністю, що варіює з майже 100% пенетрантністю.

Захворювання проявляє себе такими ознаками:

Зміни шкіри та її придатків:

Гіпопігментовані (світлі) плями чисельністю від 3-4 до 100, які зустрічаються у 90% випадків і нерідко виявляються з народження або з'являються в перші три роки життя та є одним з маніфестних ознак захворювання. З віком спостерігається тенденція до збільшення їх числа. Гіпопігментні плями при ТС локалізуються переважно на тулубі і сідницях, а характерною їх особливістю є асиметричність розташування.

Знебарвлення пасм волосся, брів, вій.

Аденоми сальних залоз на обличчі (ангіофіброми) спостерігаються у 47 – 90% випадках. Це дрібні вузлики рожево-червонуватого кольору, розташовані в носогубних складках, на щоках у вигляді «крил метелика», є облігатними ознаками захворювання, з'являються після 4-х років життя.

Фіброзні ущільнення (гамартоми) невеликого розміру, що створюють ефект шорсткості при пальпації. Скупчення таких ділянок, які злегка виступають над поверхнею шкіри та нагадують свинячу шкіру («шагренева шкіра») або «помаранчеву кірку», з'являються частіше на другому десятиріччі життя, розмірами від 1 до 10 см.

Фіброзні бляшки є облігатною ознакою, зустрічаються у 25% випадків та з'являються на

першому році життя (один з перших симптомів захворювання), мають бежевий колір, шорсткі на дотик та дещо виступають над поверхнею шкіри;

М'які фіброзні утворення на ніжках, у формі мішечків, поодинокі або множинні зустрічаються у 30% хворих на ТС. Частіше локалізуються на шії, тулубі та кінцівках, а при їхньому скупченні мають вигляд «гусячої шкіри»;

Навколонігтові фіброми (пухлини Коенена): тьмяні чисельні вузлики на пальцях, під нігтями (частіше на ногах) розмірами від маленьких та до 10 мм, з'являються після пубертатного періоду й частіше у жінок;

Ураження нервової системи клінічно проявляються епілептичними припадками, розумовою відсталістю різного ступеня виразності, порушенням поведінки, зміни в циклі «сон – неспання».

Судорожні пароксизми — один з найбільш значущих симптомів — спостерігаються у 80–92% хворих та часто стають маніфестним проявом захворювання. Судоми одночасно можуть перебігати як синдром Веста (інфантильні спазми), синдром Леннокса-Гасто (одна з форм міоклонічно-астетичної форми епілепсії), але частіше це недорозвинуті спазми, соматорні напади, клінічні напади вторинного характеру. Епілептичні пароксизми при ТЗ нерідко резистентні до протисудомної терапії, можуть приводити до розвитку порушень інтелекту та поведінки. Р. Curatolo, 1994 було визначено, що серед факторів, детермінуючих резистентність до протисудомної терапії, найбільше значення мають: дебют у віці до 1 року, наявність декількох типів нападів, висока частота нападів, зміна характеру нападів з перебігом захворювання.

Розумова відсталість при ТЗ спостерігається в 48% випадків і варіює від помірного до глибокого ступеня.

Найбільш типовими ураженнями головного мозку при ТЗ є коркові тубери, субependімальні вузли і аномалії білої речовини мозку. Коркові тубери розрізняються за своїми розмірами (від декількох міліметрів до декількох сантиметрів), локалізацією, консистенцією та формою. Каль-

цифікація туберів відбувається в 54% випадків і збільшується з віком хворих. Субependимальні вузли зустрічаються в 95% випадків і виявляються як при комп'ютерному томографічних (КТ), так і при МРТ-дослідженнях мозку. Субependимальні вузли в більшості випадків множинні, прилеглі один до одного, локалізуються, як правило, в бічних стінках шлуночків, рідше — в стінках III і IV шлуночків мозку. По мірі росту дитини в субependимальних вузлах відбувається поступове відкладення кальцію. Субependимальні вузли нерідко трансформуються в гігантоклітинну астроцитому (у 10-15% хворих). Ці утворення маніфестують зазвичай між 5 і 10 роками життя, як правило, мають тенденцію до росту і завжди локалізуються у міжшлуночковому отворі. Ураження білої речовини головного мозку при ТЗ характеризується появою своєрідних острівців, що складаються з груп гетеротопічних кластерних клітин і розташовуються уздовж ліній, що з'єднують епендиму стінок шлуночків і тубери. У 10% хворих при ТЗ описані ураження мозочка.

Патологія внутрішніх органів: доброякісні пухлини серця і легенів, ангіоміоліптоми і кісти нирок, поліпи кишечника;

Рабдоміоми серця нерідко служать першою клінічною ознакою ТС поряд з гіпопигментними плямами. Рабдоміоми зустрічаються в 30-60 % випадків та виявляються частіше в осіб чоловічої статі (співвідношення 2:1). Найбільш висока частота рабдоміом серця при ТЗ спостерігається у новонароджених (у 21 з 23 дітей) і дітей грудного віку (у 11 з 33 дітей). Пухлини можуть бути у вигляді одного вузла або множинними. Ультразвукове дослідження дозволяє виявити пухлину серця ще пренатально, починаючи з 21 тижнів гестації. У всіх випадках внутрішньоутробної діагностики пухлини у новонародженого повинен бути виключений ТС, навіть при відсутності сімейного анамнезу. Зазвичай ці пухлини не порушують гемодинаміку та не мають вираженого інтрамурального зростання. Відомі випадки діагностики рабдоміоми при обстеженні новонароджених з приводу пароксизмальної тахікардії. При великих пухлинах може спостерігатися внутрішньоутробна смерть плода або діти народжуються передчасно з низькою оцінкою за шкалою Апгар, мають поширені набряки і виражений ціаноз. Помічено, що рабдоміоми серця, як правило, швидко збільшуються під час другої половини вагітності, в основному досягають максимальних величин до моменту народження, а потім поступово зменшуються в розмірах, а більшість з них зникають безслідно. Спонтанна регресія рабдоміом, як у розмірі, так і в числі, спостерігалася у дітей молодше 6 років. Після 6 років пухлини зазвичай не зникають, проте можуть зменшуватися в розмірі. При вивченні кардіологічних порушень при ТЗ дуже часто виявляються різні порушення ритму і провідності серця, які можуть призводити до раптової смерті. У періоді новонародженості рабдоміоми супроводжуються порушеннями ритму серця у 13 з 33 дітей (синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта і пароксизмальної тахікардією). У дітей старшого віку з ТС рідко можуть спостерігатися скороминуща блокада лівої ніжки пучка Гіса, псевдоіше-

мічні зміни на електрокардіограмі.

Ураження органів дихання зустрічається у 1% хворих на ТС (частіше жінки). Легені втягуються в патологічний процес після 30 років. Найбільш типовим ураженням легень є кісти. Перші клінічні симптоми — це дихальна недостатність та рецидивуючий пневмоторакс.

Найбільш типовою патологією нирок при ТС є ангіоміоліптоми і кісти, які найчастіше бувають множинними і двосторонніми; однак зустрічаються і поодинокі кісти і ангіоміоліптоми з локалізацією тільки в одній нирці. Описані також судинні дисплазії і вади ниркової тканини, тубулоінтерстиціальний нефрит, мембранопрліферативний гломерулонефрит і нефрокальциноз. Як правило, ураження нирок маніфестує у 2-3-й декадах життя, однак клінічні симптоми можуть проявлятися і в більш ранні терміни. Вік виявлення кіст різнний: частіше вони діагностуються пізніше 10 років, проте в ряді випадків полікістоз виявляється у дітей раннього віку, і навіть при УЗ-дослідженні плода. Першими клінічними симптомами кістозу нирок можуть бути біль у попереку або гематурія. Винятком є рано виявлена полікістозна хвороба, яка може дебютувати артеріальною гіпертензією, зумовленою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Зміни в органах шлунково-кишкового тракту при ТС відрізняються різноманітністю, зустрічаються відносно часто і проявляються патологією ротової порожнини, печінки і прямої кишки. Найбільш типові порушення, що виявляються при дослідженні ротової порожнини: вузлові пухлини, фіброми або папіломи. Вони локалізуються, головним чином, по передньому краю ясен, переважно на верхній щелепі, але також зустрічаються на губах, слизовій оболонці щік, спинці язика та піднебінні. Дефекти емалі зубів спостерігаються практично у всіх хворих з ТС. Одним з найбільш типових порушень є дефект емалі зубів у вигляді заглиблень, число яких варіює від 1 до 11 на кожному зубі. При ТС в печінці з'являються поодинокі і множинні гамартоми і ангіоміоліптоми, які спостерігаються у 10% хворих. Зміни в кишечнику при ТС проявляються головним чином ректальними поліпами, які зустрічаються у 50-78% випадків. Ректальні поліпи, як правило, виявляються у хворих старше 20 років. Клінічно вони безсимптомні і лише в окремих випадках можливі болі при дефекації.

Ураження очей проявляється появою гамартом сітківки та зорового нерва, які виявляються приблизно у 50% хворих. У половини хворих вони множинні. Клінічні прояви гамартом спостерігаються вкрай рідко. Основним симптомом є прогресуюче зниження зору.

Roach E. S., DiMario F. J. et al., 1999 були розроблені діагностичні критерії захворювання (табл.1):

Безсумнівний діагноз туберозного склерозу: одна або дві первинних ознаки + дві вторинних ознаки.

Можливий діагноз: одна первинна ознака + одна вторинна ознака.

Передбачуваний діагноз: або одна первинна ознака, або дві (та більше) вторинних ознаки.

Діагностичні критерії туберозного склерозу

Первинні ознаки	Вторинні ознаки
Ангіофіброми обличчя або фіброзні бляшки на лобі	Численні поглиблення в емалі зубів
Нетравматичні навколонігтьові фіброми	Гамартоматозні ректальні поліпи**
Гіпопигментовані плями (більше трьох)	Кісткові кісти***
Ділянка "шагреневої шкіри"	Міграційні тракти в білій речовині головного мозку
Множинні гамартоми* сітківки	Фіброми ясен
Коркові тубери	Гамартоми внутрішніх органів
Субепендимальні вузли	Ахроматична ділянка сітчастої оболонки ока
Гігантоклітинна астроцитома	Гіпопигментні плями "конфетти" на шкірі
Рабдоміоми серця множинні або поодинокі	Множинні кісти нирок*
Лімфангіоміоматоз легенів	
Множинні ангіоміоліптоми нирок	

* Гамартома - пухлина, що складається з ембріональних незрілих тканин.

**Потребує гістологічного підтвердження.

***Достатньо рентгенологічного підтвердження.

При ТС лікування носить переважно симптоматичний характер. Підбір антиконвульсантів проводиться з урахуванням характеру судомних нападів. Як правило, хворі, через резистентності нападів до призначеної терапії, змушені приймати два проти-судомних препаратів. Лікування інфантильних спазмів кортикотропними препаратами при ТС доказано призводить до значного зростання рабдоміом серця. При відсутності суттєвого ефекту від комбінованої протисудомної терапії, хворим на ТС рекомендовані нові типи препаратів (топирамат, леветирacetам тощо). Однією з найскладніших проблем при лікуванні хворих з ТС стає корекція розумової відсталості. У зв'язку з наявністю судомних пароксизмів застосування ноотропних препаратів і стимулюючої терапії у багатьох випадках протипоказане. Тому базовий акцент при роботі з пацієнтами робиться на нейропсихологічну реабілітацію. Хірургічне лікування рабдоміоми показане, якщо пухлина викликає обструкцію плинку крові або зумовлює важкі порушення ритму серця. При наявності раннього дебюту полікістозної хвороби нирок при ТС необхідно своєчасне проведення добового моніторингу артеріального тиску, визначення рівня реніну і ангіотензину плазми для призначення патогенетичного лікування гіпертонії інгібіторами АПФ, дозволяє віддалити формування ХНН.

Клінічний випадок.

Дитина (дівчинка) 1 міс. 7 днів. Батьки звернулися зі скаргами на наявність шкірного висипу з народження і посмикування ручок протягом останніх двох-трьох днів. З анамнезу: дитина від 1-ї вагітності, що протікала із загрозою переривання в 1-2 триместрі (вагітна підлягала стаціонарному лікуванню). В 32 тижні вагітності, при проведенні УЗ-дослідження плода, була діагностована рабдоміома лівого шлуночка. Пологи в 39 тижнів, природні з епідуральною анестезією. Маса тіла при народженні 3300 г. Оцінка за шкалою Апгар 8/8 балів. З народження дитина на грудному вигодовуванні.

Не вакцинована (відсутні вакцини). Виписана з пологового стаціонару на 4-ту добу в задовільному стані.

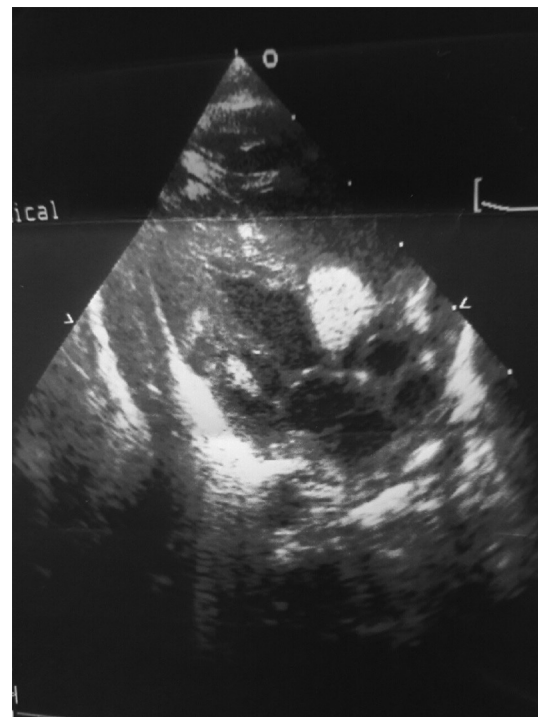


Рис.1. Множинні рабдоміоми лівого шлуночка

На другому тижні життя обстежена в Науково-практичному медичному центрі дитячої кардіології та кардіохірургії МЗ України з приводу рабдоміоми: Ехо-КГ (мал.1), ЕКГ, консультація кардіолога. Висновок: Множинні рабдоміоми в області задньої стінки лівого шлуночка. Одиначні суправентрикулярні екстрасистоли (1%). Рекомендовано спостереження в динаміці.

Сімейний анамнез обтяжений по лінії матері: з підліткового віку (з 14 років) у матері проводили багаторазове видалення новоутворень яєчників (кісти, тератоми) і молочних залоз. По лінії батька – без особливостей.

Об'єктивно: дівчинка правильної статури, нормального вигодовування. На огляд реагує спокійно. Шкірні покриви субіктеричні 1-го ступеня за Крамером. У ділянці лівого променево-зап'ясткового

суглоба, нижньої третини правої гомілки, на лівому плечі тощо виявляються поодинокі фіброз-

ні шкірні утворення до 0,5 см в діаметрі (плоскі, бежевого кольору, з шорсткою поверхнею) (рис.2).



Рис.2. Фіброзні шкірні утворення: права гомілка (а), гіпогастральна ділянка (б), права пахва (в), лоб (г)

Крім того, на шкірі обличчя, спини, сідниць, передньої черевної стінки спостерігаються множинні, асиметрично розкидані щільні макули матово-білого кольору, розміром 0,1-0,6 см., досить легко знімаються, після чого залишається гіпопигментований слід (рис.3).



Рис.3. Гіпопигментовані плями

Лімфовузли не збільшені.

Слизова ротової порожнини чиста. Над легенями дихання пуерильне, хрипів немає, частота

дихання 36 за хвилину. Тони серця гучні, ритм правильний, ЧСС 132 уд/хв. Живіт дещо здутий, м'який, безболісний, печінка не збільшена. Пальпується полус селезінки. Статеві органи сформовані за жіночим типом. Неврологічний статус: дитина в свідомості, погляд фіксує короткочасно. М'язовий гіпертонус в дистальних відділах, рефлекс жваві. Позитивний рефлекс Бабінського з обох сторін. Велике тім'ячко 1,5 на 1,5 см, в рівень з кістками черепа, не пульсує. Менінгеальних знаків немає. Випорожнення до 6-8 разів на добу, жовта кашиця без патологічних домішок.

При амбулаторному огляді відзначається серія міоклонічних судом – короткочасні посмикування м'язів кінцівок, обличчя, поворот голови у бік, без втрати свідомості. Протягом години близько 5 нападів тривалістю близько хвилини. Зі слів матері, тривалість і сила судом протягом останніх днів різко зросла. Дитина терміново була госпіталізована в неврологічне відділення, де додатково обстежена. При аналізі КТ-головного мозку (рис.4): в головному мозку визначаються множинні субепендімальні та субкортикальні вогнища підвищеної щільності з різним ступенем кальцинування (близько 12 вогнищ), розміром до 7 мм. У лівій лобовій частині визначається субкортикальна слабко гіперденсивна ділянка з нерівними нечіткими контурами. Утворення середньої лінії не зміщені. Шлуночки звичайної конфігурації, не розширені. Селлярна ділянка не змінена. Субтензоріальні структури без особливостей. Кістково-деструктивні зміни не визначаються. Висновок: КТ-ознаки туберозного склероза.

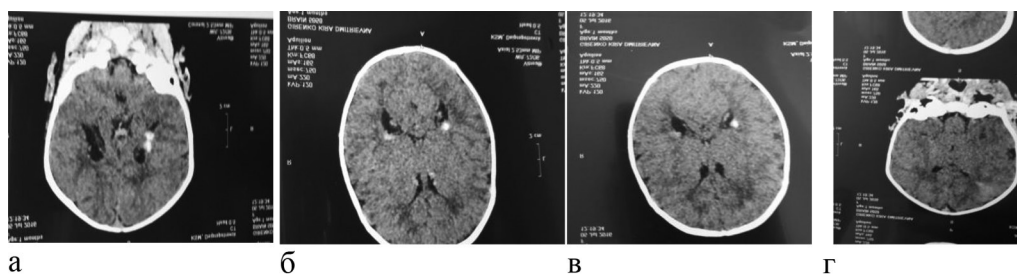


Рис.4. Множинні субепендімальні та субкортикальні вогнища підвищеної щільності з різним ступенем кальцинування.

ЕЕГ низькоамплітудна за рахунок повільно-хвильової активності. Пароксизмальна активність у вигляді високоамплітудних тета-дельта і тета-хвиль. Альфа ритм представлений поодинокими групами хвиль. Типових комплексів епіактивності не виявлено. ЕХО-ЕГ: Ознаки внутрішньої гідроцефалії 1-го ступеня. ЕКГ: Синусова аритмія. Поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли. Блокада периферичних розгалужень пучка Гіса. Порушення фази реполяризації шлуночків. УЗ-дослідження органів черевної порожнини: множинні кисти обох нирок та множинні кисти яєчників. Результати загального аналізу крові, загального аналізу сечі, глюкози крові – в межах вікової норми.

Спираючись на сімейний анамнез: велика кількість новоутворень яєчників та молочних залоз, тривале безпліддя та наявність діагностичних критеріїв у дитини: п'ять первинних ознак (фіброзні бляшки на лобі, гіпопигментовані плями, коркові тубери, субепендимальні вузли, рабдоміоми серця) й одна вторинна ознака (множинні кисти нирок) ставить діагноз туберозного склерозу.

На теперішній час дитина знаходиться на етапі підбору протисудомної терапії (сироп Депакин). Діагноз відділення неврології: ТС, симптоматична епілепсія, синдром Веста. Множинні рабдоміоми

в лівого шлуночка, поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли. Множинні кисти нирок та яєчників.

Отже, незважаючи на низьку частоту поширеності ТС, для лікарів та батьків проблемою стає подальше спостереження та створення умов для підвищення якості життя такої дитини, бо лікування носить переважно симптоматичний характер та включає тривалий період підбору протисудомних препаратів, а нагляд за дитиною має враховувати визначення рівня функціонування практично всіх органів та систем: моніторингування артеріального тиску та серцевого ритму, постійне клінічне спостереження з прицільною настороженістю на виявлення клінічних, інструментальних або лабораторних ознак серцевої, дихальної або ниркової недостатності, стану шлунково-кишкового тракту, органів зору тощо. Від педіатра вимагається створення мультидисциплінарної лікарської команди для забезпечення кваліфікованого спостереження дитини, у якій діагностовано ТС та проведення ретельної консультативної роботи з батьками щодо плану стимулюючого догляду за дитиною, вміння виявляти загрози для життя симптоми, строків лікарського спостереження та своєчасної соматичної або нейропсихологічної реабілітації. Тільки така тактика може значно поліпшити прогноз захворювання відносно тривалості та якості життя малюка.

Література

1. Туберозний склероз / М.Ю. Дорофеева, О.С. Страхова, О.В. Катшышева, Э.К. Осипова, О.И. Чумак, М.В. Добрынина // *Лечащий доктор*, 2005. - № 8. - с. 74-82.
2. Curatolo P. Tuberous Sclerosis. In: *Infantile Spasms and West Syndrome*. / P. Curatolo, O. Dulac, H. T. Chugani, B. Dalla Bernardina. W. B. Saunders. – Company Ltd, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio. – 1994. – P. 192-202.
3. Jozwiak S. Cardiac and Vascular _____ Involvement. In: *Tuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes*. – London, England: Mac Keith Press. – 2003. – P. 26-45.
4. Rhabdomyomas as a first manifestation of childhood tuberous sclerosis / K. Kadar, E. Buzas, E. Gecki, K. Lozsadi // *Orv. Hetil.* – 1998. – Vol.139. – P. 2013 – 2015.
5. Mair D. D., Edwards W. D., Seward J. B. Cardiac Manifestations. – New York: Oxford: Oxford University Press, 1999. – P. 194-206.
6. Tuberous Sclerosis Complex and Wolff-Parkinson-White syndrome / F. J. K. O'Callaghan, A. C. Clarke, H. Joffe [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 1998. – Vol. 78. – P. 159 – 162.
7. Quek S. C. Cardiac manifestatios in tuberous sclerosis: a 10-year rewiew / S. C. Quek, W. Yip, S. T. Quek [et al.] // *J. Paediatr. Child Health.* – 1998. – Vol. 34. – P. 624-628.
8. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation / E. S. Roach, F. J. DiMario, R. S. Kandt, H. Northrup. // *Journal of Child Neurology.* – 1999. – Vol. 14. – P. 401-407.
9. Stillwell T. J., Gomez M. R., Kelalis P. P. Renal lesions in tuberous sclerosis // *J. Urol.* – 1987. – Vol. 138. – P. 477-481.

**МАНИФЕСТАЦІЯ ТУБЕРОЗНОГО
СКЛЕРОЗА (БОЛЕЗНИ БУРНЕВИЛЛЯ-ПРИНГЛА)
У НОВОРОЖДЕННОГО***Н.Н. Казіцкая¹, Н.В. Дуепенко²*

Государственное учреждение «Днепропетровская
медицинская академия МЗ Украины»¹,
Коммунальное учреждение «Днепропетровский
специализированный клинический медицинский
центр матери и ребенка им.проф. М.Ф. Руднева ДОР»
(г. Днепр, Украина)

Резюме. Туберозный склероз - редкое заболевание с полной манифестацией всех клинических признаков чаще на втором десятке лет жизни, а более ранние проявления болезни определяют как более тяжелое ее течение, так и плохой прогноз. В статье представлен случай собственного клинического наблюдения и диагностики болезни Бурневилля-Прингла, которые базировались на семейном анамнезе, антенатально выявленных изменениях и клинических проявлениях у новорожденного ребенка.

Ключевые слова: туберозный склероз, новорожденный, ребенок, диагностика.

**THE MANIFESTATION OF TUBEROUS
SCLEROSIS (DISEASE BOURNEVILLE-
PRINGLE) IN NEWBORN CHILD***N.M. Kazytska¹, N.V. Duplenko²*

State establishment «Dnipropetrovsk medical
Academy» Health Ministry of Ukraine»¹,
Municipal agency «Dnipropetrovsk specialized
clinical medical center of mother and child.
named of prof M.F. Rudnev DOR»²
(Dnipro, Ukraine)

Summary. Tuberos sclerosi rare disease manifestation of clinical signs often complete in the second ten of life, and the earlier manifestations of the disease and determine the severity of the disease and poor prognosis. The article presents a case of its own clinical observation of disease diagnosis Burnevillya-Pringle based on family history, antenatal changes and clinical manifestations in the newborn baby.

Keywords: tuberos sclerosi, newborn, child, diagnosis.

УДК: 616-053.36:616.71/.74-071

М.Є.Фесенко*, **В.І.Похилько***,
О.А.Щербань**, **Л.В. Крикотенко****,
Ю.Л. Степченко**

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДИНАМІКОЮ ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ ФОРМИ АРТРОГРИПОЗУ У ДИТИНИ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

Департамент охорони здоров'я Харківського
городського Совета, КУОЗ Харківський городський
перинатальний центр*,
Харківська медичинська академія
последипломного образования**
(г.Харьков, Украина)

Резюме. Артрогрипоз – вроджена системна кісткова дисплазія опірно-рухового апарату, яка характеризується контрактурами двох і більше великих суглобів та деформацією кінцівок. Дана патологія була відома вже декілька століть тому і знайшла відображення у літературі та мистецтві. Так, перша згадка про хвору дитину, що має деформації кінцівок, схожі на такі при артрогрипозі, відноситься до 1573 року. Серед вроджених вад розвитку опорно-рухового апарату артрогрипоз є одним з найбільш тяжких захворювань. Частота зустрічальності артрогрипозу в популяції у середньому складає 1 випадок на 10 000 дитячого населення. У даний час виявлено більше 150 причин, які викликають дане захворювання: вірусні і бактеріальні інфекції, фізичні фактори, хімічні речовини, лікарські препарати, обмеження внутрішньоматкового простору (аномалії форми матки), плацентарна недостатність, багатоводдя і т.д. Своєчасний початок консервативного лікування дозволяє у ряді випадків повністю усунути контрактури або значною мірою зменшити їх тяжкість. У разі збереження деформацій кінцівок після проведеного консервативного лікування з 3-4-місячного віку дитини показано оперативне лікування.

У статті представлено клінічний випадок генералізованої форми артрогрипозу у дитини першого року життя. У віці 3-х днів хлопчик поступив у відділення інтенсивної терапії дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава з діагнозом: Артрогрипоз. Множинні вроджені вади розвитку. ВУІ. Ішемія мозку.

Тяжкість стану у дитини була обумовлена больовим синдромом на фоні множинних контрактур колінних, ліктьових суглобів, суглобів кистів рук, вираженої деформації гомілково-ступеневих суглобів та стоп з обох сторін, вродженого вивиху лівого стегна, вираженої лівобічної кривоший; м'язової гіпотонії, гіпорексії, вегето-вісцеральних розладів у вигляді мармуровості, акроціанозу, набряків на обличчі, помірних дихальних розладів на тлі вираженої м'язової гіпотонії; спостерігався тривалий псевдобульбарний синдром. Впродовж п'яти місяців лікування в стаціонарі дитина отримувала комплексну терапію, яка включала: респіраторну підтримку (ШВЛ, НСРАР); інфузійну, антибактеріальну, симптоматичну терапію; масаж, коригуючи пов'язки на кінцівки, іммобілізацію шийного відділу хребта. Враховуючи тяжкий перебіг захворювання з наявністю больового синдрому на фоні множинних переломів стегнових кісток, дитина отримувала фенобарбітал.

Однак, не дивлячись на проведену комплексну терапію, стан дитини залишався тяжким, що обумовлено маніфестним перебігом генералізованої форми артрогрипозу, дихальними та неврологічними розладами. У віці 5 місяців 15 днів дитина померла на тлі наростання явищ дихальної недостатності.

Ключові слова: артрогрипоз; дитина першого року життя.

Артрогрипоз – вроджена системна кісткова дисплазія опорно-рухового апарату, яка характеризується контрактурами двох і більше великих суглобів та деформацією кінцівок. Серед вроджених вад розвитку опорно-рухового апарату артрогрипоз є одним з найбільш тяжких захворювань. Дана патологія була відома вже декілька століть тому і знайшла відображення у літературі та мистецтві. Так, перш згадка про хвору дитину, що має деформації кінцівок, схожі на такі при артрогрипозі, відноситься до 1573 року.

Частота зустрічальності артрогрипозу в популяції у середньому складає 1 випадок на 10 000 дитячого населення. У даний час виявлено більше 150 причин, які викликають захворювання: вірусні і бактеріальні інфекції, фізичні фактори, хімічні речовини, лікарські препарати, обмеження внутрішньоматкового простору (аномалії форми матки), плацентарна недостатність, багатоводдя і т.д. [4].

В анамнезі у матерів відмічаються часті захворювання, токсикоз вагітності, викидні, аборти та ін. Дія тератогенного фактору на ранніх тер-

мінах вагітності спричиняє порушення розвитку м'язових волокон або ж призводить до первинного ураження спинного мозку, що, у свою чергу, викликає вторинну денервацію м'язів. При цьому відзначається вибірковий характер ураження м'язів. В результаті виникає дисбаланс у м'язовому тонусі, що обмежує рухи в суглобах, призводить до укорочення зв'язок та інших навколосуглобових тканин та клінічно проявляється фіксацією суглоба у певному положенні.

Під час вагітності відмічається пізнє ворухіння плоду та слабка його рухова активність. У більшості випадків артрогрипоз не передається спадково і проявляється як спорадичний випадок.

При артрогрипозі виникає характерна поза дитини: верхні кінцівки притиснуті до тулуба, надмірно розігнуті в ліктьових суглобах, у той час як кисті стиснуті в кулачки, нагадуючи лапи хижої птиці. Нижні кінцівки зігнуті в кульшових суглобах і розведені в боки, а в колінних суглобах вони, навпаки, розігнуті. Крім того, в результаті деформації суглобів формується клишоногість [4].

Відомо багато видів артрогрипозу, однак найбільш поширеним є артрогрипоз, при якому пошкоджуються зап'ястки, плечі, лікті, стегна і коліна. Найтяжча форма вади розвитку призводить до порушення майже всіх суглобів. Вирізняють наступні типи артрогрипозу: генералізований (54%), з ураженням нижніх кінцівок (30%), з ураженням верхніх кінцівок (5%) та дистальний (11%). У разі генералізованого типу артрогрипоза у тяжких випадках відзначається ураження плечових, ліктьових, променевоzap'ясткових, кульшових, колінних суглобів, деформації кистей і стоп, лицевого скелету. Можливі деформації хребта. Характерна м'язова гіпотонія або атонія.

При дистальному типі артрогрипоза спостерігаються переважно деформації кистей і стоп, які в деяких випадках поєднуються з патологією великих суглобів кінцівок [3].

У більшості випадків випадки деформації симетричні і не прогресують в процесі життя дитини. Ураження внутрішніх органів, як правило, не спостерігається. Інтелект хворих у переважній більшості випадків збережений. Своєчасний початок лікування дозволяє дітям у подальшому навчатися у звичайних школах та вести повноцінний спосіб життя. Запорукою успіху лікування хворих на артрогрипоз є ранній початок, а також активна допомога батьків, їх терпіння та бажання досягти результату, незважаючи на тяжкість деформацій.

Своєчасний початок консервативного лікування дозволяє у ряді випадків повністю усунути контрактури або значною мірою зменшити їх тяжкість. У разі збереження деформацій кінцівок після проведеного консервативного лікування, з 3-4-місячного віку дитини показане оперативне лікування [1, 2, 6].

Представляємо власне клінічне спостереження за дитиною з генералізованою формою артрогрипозу.

Дитина К., хлопчик, у віці 3-х днів поступив у відділення інтенсивної терапії дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава із Полтавського міського клінічного пологового будинку, відділення інтенсивної терапії новонароджених з діагнозом: Артрогрипоз. Множинні вроджені вади розвитку. ВУІ. Ішемія мозку (рис. 1).



Рис.1. Вигляд хворого К. з генералізованою формою артрогрипозу

З анамнезу відомо, що хлопчик народився від 1-ї вагітності, від матері у віці 28 років на фоні лімфостазу, ГРВІ, уреоплазмозу. ГРВІ перенесла в першому триместрі вагітності. Під час вагітності отримувала протеплазид. Пологи в строк, фізіологічні. Оцінка за шкалою Апгар 6-7 балів. Маса тіла при народженні 3380 г, довжина 50 см. До грудей прикладений в перші 20 хвилин.

Через 12 годин після народження стан погіршився за рахунок виникнення тахіпноє, тахікардії на фоні множинних вроджених вад розвитку, у зв'язку з чим був переведений у відділення інтенсивної терапії новонароджених пологового будинку, потім перебував у відділенні інтенсивної терапії Дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави. На 4 добу життя дитина переведена до відділення патології новонароджених.

При поступленні у відділення загальний стан дитини тяжкий. Тяжкість була обумовлена болізовим синдромом на фоні множинних контрактур колінних, ліктьових суглобів, суглобів кистей рук, вираженої деформації гомілково-ступеневого суглоба та стоп з обох сторін, вродженого вивиху лівого стегна, вираженої лівобічної кривоший; м'язової гіпотонії, гіпорексії, вегето-вісцеральних розладів у вигляді мармуровості, акроціанозу, набряків на обличчі, помірних дихальних розладів на тлі вираженої м'язової гіпотонії; спостерігався тривалий псевдобульбарний синдром.

Дитина була оглянута лікарями: ортопедом, генетиком, онкологом, неврологом, окулістом, кардіологом, щелепно-лицевим хірургом, хірургом, ЛОР, а також проведено рентгенологічне дослідження кульшових суглобів.

Консультація лікаря ортопеда: Артрогрипоз. Множинні контрактури ліктьових суглобів, лівого кистьового суглобу, згинально-розгинальні контрактури колінних суглобів та суглобів кистей рук. Вроджений вивих стегна. Правобічна кривошия. Вроджена двобічна клишоногість. Патологічний перелом лівого та правого стегон.

Консультація лікаря генетика: Системна дисплазія кісткова з множинними контрактурами суглобів.

Консультація лікаря невролога: Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, залишкові явища ВШК II ст., незначна вентрикулоділяція, синдром м'язової дистонії.

Консультація лікаря-кардіолога: Вторинна кардіоміопатія. Мала аномалія розвитку серця: трабекула лівого шлуночка. Відкрите овальне вікно.

Рентгенологічне дослідження верхніх кінцівок у віці 7 днів (рис. 2).

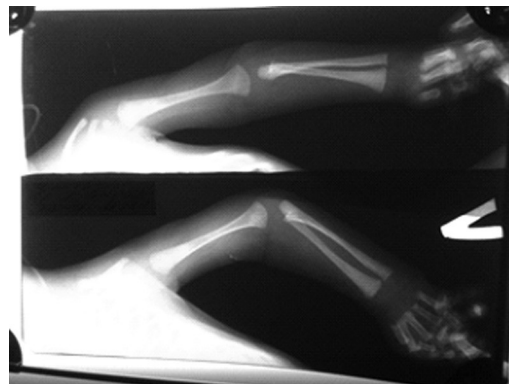


Рис.2. Контрактури ліктьових суглобів, лівого кистьового суглобу, згинально-розгинальні контрактури пальців кистей.

Рентгенологічне дослідження кульшових суглобів у віці 7 днів (рис.3.).

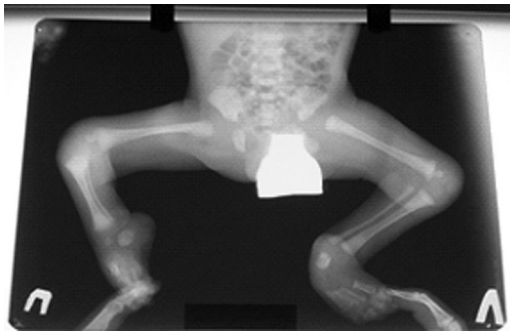


Рис.3. Ядра головок відсутні, криші заокруглені, ноги розведені в гомілках, зігнуті в колінах

Рентгенологічне дослідження кульшових суглобів у віці 7 днів (рис.3.).

Рентгенологічне дослідження кульшових суглобів у віці 12 днів (рис. 4).

Впродовж п'яти місяців лікування в стаціонарі дитина отримувала комплексну терапію, яка включала: респіраторну підтримку (ШВЛ, НСРАР), інфузійну терапію, антибактеріальну терапію, симптоматичну терапію, масаж, коригуючі пов'язки на кінцівки, іммобілізацію ший-

Рентгенологічне дослідження кульшових суглобів у віці 12 днів (рис. 4).

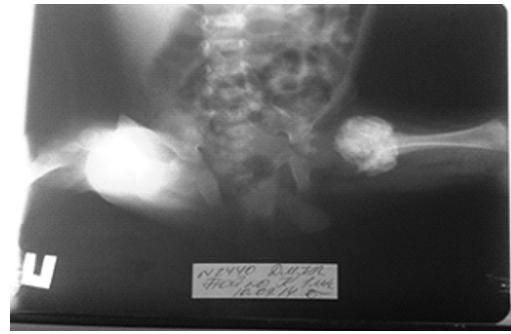


Рис.4. Патологічний перелом в ділянці епіфіза лівої стегнової кістки. Гамартоматозне порушення лівої стегнової кістки

ного відділу хребта. Враховуючи тяжкий перебіг захворювання з наявністю больового синдрому на фоні множинних переломів стегнових кісток, дитина отримувала фенобарбітал.

Однак, не дивлячись на проведену комплексну терапію, стан дитини залишався тяжким, що обумовлено маніфестним перебігом генералізованої форми артрогрипозу, дихальними та неврологічними розладами. У віці 5 місяців 15 днів дитина померла на тлі наростання явищ дихальної недостатності.

Література

1. Лапкин Ю.А. Особенности лечения деформаций нижних конечностей у детей с системными заболеваниями опорно-двигательного аппарата / Ю.А.Лапкин, М.П.Конюхов // Вестник травматол. ортопед. – 2003. – № 4 – С.88-93.
2. Петрова Е.В. Ортопедохирургическое лечение детей младшего возраста с артрогрипозом: автореф. На соискание науч. степени канд. мед. наук / Е.В. Петрова Е.В. – СПб., 2008. – 355 с.
3. Beals R. K. The distal arthrogyroses: a new classification of peripheral contractures / R. K. Beals // Clin. Orthop. – 2005. – Vol.435, № 6. – P.203-210.
4. Multiple congenital contractures: Birth prevalence, etiology, and outcome / N. Darin, E. Kimber, A. Kroksmark [et al.] // J. Pediatr. – 2002. – Vol.140. – P.61-67.
5. Diagnostic value of electromyography and muscle biopsy in arthrogyrosis multiplex congenital / P.B. Kang, G.W. Lidov, W.S. David [et al.] // Ann. Neurol. – 2003. – Vol. 54., №6. – P. 790-795.
6. Баиндурашвили А.Г. Современные тенденции лечения деформаций верхних и нижних конечностей у детей с артрогрипозом первого года жизни / А.Г.Баиндурашвили, О.Е. Агранович, М.П.Конюхов // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2014. –Т.П, вып.3. – С.3-13.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ДИНАМИКОЙ ТЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ АРТРОГРИПОЗА У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

*М.Е.Фесенко**, *В.И.Похилько**, *Е.А.Щербань***,
*Л.В.Крикотенко***, *Ю.Л.Степченко***

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Украинская медицинская
стоматологическая академия» *,
Детская городская клиническая больница г.Полтава **
(г. Полтава, Украина)

Резюме. Артрогрипоз – врожденная системная костная дисплазия опорно-двигательного аппарата, характеризующаяся контрактурами двух и более крупных суставов и деформацией конечностей. Данная патология была известна уже несколько столетий назад и нашла отражение в литературе и искусстве. Первое упоминание о больном ребенке, который имеет деформации конечностей,

CLINICAL OBSERVATION OF THE DYNAMICS IN GENERALIZED FORM OF ARTHROGRYPOSIS IN THE INFANT OF THE FIRST YEAR OF LIFE

*M.Ye. Fesenko**, *V.I. Pokhylko**, *O.A.Scherban'****,
*L.V. Krykotenko***, *Y.L. Stepchenko***

HSEEU «Ukrainian Medical
Stomatological Academy» *
Poltava Children's
Clinical Hospital**
(Poltava, Ukraine)

Summary. Arthrogyrosis is the congenital bone dysplasia of locomotive system, which is characterized by contractures of two or more large joints and deformation of limbs. This pathology has been known for several centuries and is widely reflected in literature and art. Hence, the first mention of a sick child suffering from the deformity of limbs similar to those in arthrogyrosis refers to 1573.

относится к 1573 году. Среди врожденных пороков развития опорно-двигательного аппарата артрогрипоз является одним из наиболее тяжелых заболеваний. Частота встречаемости артрогрипоза в популяции в среднем составляет 1 случай на 10 000 детского населения. В настоящее время выявлено более 150 причин, вызывающих данное заболевание: вирусные и бактериальные инфекции, физические факторы, химические вещества, лекарственные препараты, плацентарная недостаточность, многоводие и т.д. Своевременное начало консервативного лечения позволяет в ряде случаев полностью устранить контрактуры или в значительной мере уменьшить их тяжесть. В случае сохранения деформаций конечностей после проведенного консервативного лечения, с 3-4 месячного возраста ребенка показано оперативное лечение.

В статье представлен клинический случай генерализованной формы артрогрипоза у ребенка первого года жизни. В возрасте 3-х дней мальчик поступил в отделение интенсивной терапии детской городской клинической больницы г. Полтава с диагнозом: Артрогрипоз. Множественные врожденные пороки развития. ВУИ. Ишемия мозга. Тяжесть состояния ребенка была обусловлена болевым синдромом на фоне множественных контрактур коленных, локтевых суставов, суставов кистей рук, выраженной деформации голеностопных суставов и стоп с обеих сторон, врожденного вывиха левого бедра, выраженной левосторонней кривошеи; мышечной гипотонии, гипорефлексии, вегето-висцеральных расстройств в виде мраморности, акроцианоза, отеков на лице, умеренных дыхательных расстройств на фоне выраженной мышечной гипотонии; наблюдался длительный псевдобульбарный синдром.

На протяжении пяти месяцев лечения в стационаре ребенок получал комплексную терапию, которая включала: респираторную поддержку (ИВЛ, NCPAP), инфузионную, антибактериальную, симптоматическую терапию, массаж, корректирующие повязки на конечности, иммобилизацию шейного отдела позвоночника. Учитывая тяжелое течение заболевания с наличием болевого синдрома на фоне множественных переломов бедренных костей, ребенок получал фенобарбитал.

Однако, несмотря на проводимую комплексную терапию, состояние ребенка оставалось тяжелым, что обусловлено манифестным течением генерализованной формы артрогрипоза, дыхательными и неврологическими расстройствами. В возрасте 5 месяцев 15 дней ребенок умер на фоне нарастания явлений дыхательной недостаточности.

Ключевые слова: артрогрипоз; ребенок грудного возраста.

Among the birth defects, locomotive arthrogyposis is one of the most serious diseases. Frequency of occurrence of arthrogyposis in the population is on average 1 case per 10.000 children. Currently, more than 150 reasons that cause the disease have been identified: viral and bacterial infection, physical factors, chemicals, medicines, limiting intra uterine space (shape abnormalities of the uterus), placental insufficiency, polyhydramnios, etc. In some cases, timely beginning of the conservative treatment can eliminate contractures or significantly reduce their severity. In case of persistence of limbs deformation after conducting the conservative treatment, a surgery is indicated starting from the age of 3-4 months.

The article presents the clinical case of generalized form of arthrogyposis in the infant of the first year of life. At the age of 3 days, the boy was admitted to the intensive care unit at Poltava Children's Clinical Hospital with a diagnosis of arthrogyposis. Multiple congenital malformations; intrauterine infections; cerebral ischemia. The severity of the condition was due to background multiple contractures of the knee, elbow joints, the joints of the hands, severe deformation of the ankle joints and feet on both sides, congenital dislocation of the left hip, severe left-sided torticollis; muscular hypotonia, hyporeflexia, vegetative-visceral disorders such as marbled skin, acrocyanosis, swelling of the face, moderate respiratory distress against the background of severe muscle hypotonia; a long pseudobulbar syndrome was observed. During five months of treatment at the hospital, the infant received combined therapy that included: respiratory support (ALV, NCPAP), infusion therapy, antibiotic therapy, symptomatic therapy, massage, adjusting bandages on the limbs, immobilization of the cervical spine. Given the severe course of disease, with the presence of pain against the background of multiple fractures of the femur, the infant received phenobarbital.

However, despite the ongoing complex therapy, the infant's condition remained severe due to manifested course of generalized form of arthrogyposis, respiratory and neurological disorders. The infant died due the age of 5 months 15 days, to the rise of the phenomena of respiratory failure.

Key words: arthrogyposis; infant of the first year of life.

УДК: 616.831.38-008.811.1-053.1

ПРИРОДЖЕНА ГІДРОЦЕФАЛІЯ. ЯК ДІЯТИ НЕОНАТОЛОГУ ПОЛОГОВОГО БУДИНКУ, ЯКЩО ВАДА НЕСУМІСНА ІЗ ЖИТТЯМ?

М. М. Чуйко

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

Резюме. Етіологічно гетерогенна вада розвитку, в основі якої лежить надмірне розширення лікворовмісних просторів мозку – природжена гідроцефалія, не тільки визначає прогноз фізичного, психічного розвитку новонародженої дитини, соціальну адаптацію, а ще і значно погіршує якість життя дитини та її родичів, збільшує фінансове навантаження на сім'ю і державу. Частота розвитку природженої гідроцефалії складає від 1,3 до 2,3 на 1000 новонароджених. У 7% випадків гідроцефальний синдром супроводжується природженими вадами мозку. Висока ймовірність встановлення діагнозу за допомогою ультразвукового дослідження, близько 90% припадає на II тримістр вагітності. Однак для уточнення тяжкості структурного ураження мозку, визначення подальшого прогнозу для життя дитини, прийняття рішення про обсяг медичної допомоги необхідно виконувати магнітно-резонансну томографію плоду, створювати міждисциплінарні групи із залученням батьків дитини, лікаря-акушера, психолога, генетика, неонатолога, дитячих хірургів, нейрохірургів (ситуативно), батьків-консультантів, які пережили подібну проблему, представників релігійних конфесій, юриста. На прикладі клінічного випадку показано, що в Україні актуальним завданням є розробка міждисциплінарної клінічної настанови та локальних протоколів з діагностики і тактики ведення вагітної, новонародженого у випадках природжених вад розвитку плоду з приділенням особливої уваги на вади, несумісні із життям новонародженої дитини.

Ключові слова: природжена гідроцефалія, вада несумісна із життям.

Згідно з даними ВООЗ, 20% дитячої захворюваності, інвалідності, а також 15-20% дитячої смертності зумовлені природженими вадами розвитку. Серед усіх вад розвитку 85,6% складають локальні природжені вади розвитку. До локальних природжених вад головного мозку, що супроводжуються розвитком гідроцефалії (природжена і набута), відносяться мальформації. Гідроцефалія може бути наслідком пухлин або інфекцій.

Відомо, що природжена гідроцефалія – етіологічно гетерогенна вада розвитку, в основі розвитку якої полягає надмірне розширення лікворовмісних просторів головного мозку. Чим же обумовлена підсилена увага до гідроцефалії? Розвиток гідроцефалії не тільки суттєво впливає на прогноз фізичного й психічного розвитку дитини, соціальну адаптацію, але й значно погіршує якість життя дитини та її родичів, збільшує фінансове навантаження на сім'ю і державу [1-2].

Дані за частоту розвитку природженої гідроцефалії варіабельні й становлять від 1,3 до 2,3 на 1000 новонароджених. Гідроцефалія відрізняється за походженням у доношених і недоношених новонароджених дітей. У 70% випадків гідроцефалія у доношених дітей має пренатальне походження, у 25% випадків – перинатальне і в 5% випадків – постнатальне. Суттєво відрізняється частота відповідного походження гідроцефалії у недоношених новонароджених 40%, 60% і 10% [1].

У 7% випадків гідроцефалія супроводжується природженими вадами мозку, які за топічними ознаками поділяють гідроцефалію на сполучну, оклюзійну (обструктивну) і гідроцефалію ex vasco у випадках атрофічних процесів мозку або мікроцефалії. Відомі генетично детерміновані форми ізольованої гідроцефалії з яких найбільш частою формою вважається водянка мозку обумовлена стенозом сильвієвого водогону. У низки випадків причиною гідроцефалії є внутрішньоу-

тробні інфекції (токсоплазмоз, цитомегалія, парвовірус В19) [1].

На написання цієї статті мене наштотхнула історія стаціонарного хворого, яку отримала для проведення її рецензування. З перших хвилин роботи з історією виникла низка запитань і роздумів про відповідь на них.

Отже, якою ж була історія клінічного випадку? Йдеться за плід III вагітності. Дві попередні вагітності завершилися народженням здорових доношених дітей з великою масою відповідно: 4750 г і 3900 г з різницею у віці 3 роки. До 27 тижнів III вагітності відхилень у розвитку плоду, за результатами проведених рутинних досліджень, не було. Вперше в 27 тиж. вагітності діагностовано багатоводдя та гідроцефалію плоду.

Оптимальним для діагностики аномалій розвитку плода вважається трьохразове проведення ультразвукового дослідження, що виконується в терміні вагітності 12-14 тиж.; 21-24 тиж. і 32-34 тиж. Більшість аномалій розвитку плоду вдається діагностувати саме в 22-23 тиж., у тому терміні вагітності, коли її вже не можна переривати [3].

До аномалій розвитку голови, що діагностують у II триместрі вагітності, належать: черепно-мозкові грижі, синдром Денді-Уокера, синдром Арнольда-Кіарі, spina bifida, голопрозенцефалія, поренцефалія, гідроаненцефалія, кисти судинного сплетення, арахноїдальні кисти, пухлини і судинні мальформації. У I триместрі вагітності можна виявити лише близько 2-3% аномалій розвитку головного мозку. Серед них такі, як акранія, аненцефалія, екзенцефалія [3].

Однією з основних причин антенатальної гідроцефалії вважаються мальформації, які можуть бути генетично детерміновані, мати невідоме походження або бути вторинними по відношенню до патології водогону. Причинами гідроцефалії плоду можуть бути мальформації, які зачіпають

шляхи відтоку ліквору (атрезія, стеноз або мембранні діафрагми водогону, розгалуження водогону, стеноз отвору Монро, мальформація Кіарі II типу, мембранозна обструкція отвору IV шлуночка, рідко - недостатній розвиток пахінових грануляцій, синдром Денді-Уокера); мальформації, які значною мірою зачіпають головний мозок (голопрозенцефалія, гідроанецефалія, синдром Уокера-Варбурга і зв'язані з ним мальформації); вплив під час вагітності внутрішньоматкових вірусних, бактеріальних інфекцій; пренатальні кровотечі, інтра- або перивентрикулярні, травма; аневризма вени Галена або інші аномалії судин: компресії або тромбоз вен.

За даними Serloetal., 1986, у випадках гідроцефалії з дуже раннім початком, що поєднується з мальформаціями і/або з ранніми хромосомними аномаліями, проводиться переривання вагітності. Якщо спостерігається відносно широкий шар кори головного мозку при повільному прогресуванні гідроцефалії і батьки наполягають зберегти вагітність, то жінку, зазвичай, розроджують шляхом кесарського розтину.

Згідно з даними клінічного випадку, що згадується, діагностика природженої гідроцефалії була вчасною. Разом з тим, не були встановлені прогнози щодо сумісності або несумісності з життям, виявленої гідроцефалії.

Прогноз у випадках вторинної гідроцефалії плоду більше сприятливий, порівняно з вторинною гідроцефалією, що розвивається в постнатальному періоді. Відмінності в оцінці значною мірою залежать від діагностичних критеріїв.

Як же розгортались реальні події? Від III вагітності, III передчасних пологів в терміні гестації 36 тиж. народився хлопчик з масою тіла 2800 г., довжиною тіла 47 см., окружністю голови - 38 см., грудної клітини - 31 см. За шкалою Апгар оцінений у 5/6/6/6 балів.

Дитина з гідроцефалією, народилась шляхом повторного кесарського розтину (II рубці на матці), проведеного з приводу передчасного розриву плодових оболонок при різкому багатоводді.

У дитини відмічались порушення первинної кардіореспіраторної, неврологічної адаптації з розвитком симптомів, характерних для важкої асфіксії при народженні. Під час огляду дитини звертала на себе увагу, окрім суттєво збільшеної окружності голови, рідке волосся на голові, витончення і розходження кісток черепа, виражена підшкірна венозна сітка, вип'ячування тім'ячок, маленьке обличчя, нависаючий лоб - ознаки диспропорції лицевой і мозкової частин черепа. Відмічалась неврологічна симптоматика: ністагм, зниження рухової активності, рефлексів новонароджених, підвищення сухожилкових рефлексів. З перших годин життя розвинувся важкий коматозний стан.

Новонароджена, завдяки безперервному проведеному заходів інтенсивної терапії, починаючи з перших хвилин життя, прожила 17 год. 53 хв. До завершення першої доби життя дитина померла від поліорганної недостатності, причиною якої, за даними автопсії, була природжена вада розвитку ЦНС: внутрішня гідроцефалія несумісна з життям.

Причину природженої гідроцефалії встановити у даному випадку не вдалося, оскільки від про-

ведення генетичних досліджень після виявлення антенатальних ознак гідроцефалії плоду, обстежень на інфекції з групи TORCH жінка відмовилась.

Ретроспективно, оцінюючи результати рентгенографії черепа (рис. 1), нейросонографії, після народження дитини (товщина паренхіми головного мозку 4 мм) виникає запитання: що необхідно було зробити антенатально, щоби після народження дитини допомога з перших хвилин життя зводилась до паліативної допомоги (ПД), відповідно до рекомендацій алгоритму 4.2 Наказу МОЗ України № 225 від 28.03.2014 р. [4].



Рис.1. Рентгенологічна картина черепа у дитини з природженою гідроцефалією, несумісною із життям. Черепна коробка патологічно збільшена у розмірах відносно тулуба. Порожнина черепа тотально заповнена ліквором

Надзвичайно важливим для лікаря-неонатолога, присутнього на пологах, було б знання того, що батьки чітко усвідомлюють неминучість несприятливого прогнозу для життя їхньої дитини з перших хвилин життя, обумовленого природженою вадою розвитку ЦНС, несумісною із життям.

Допомогти прогнозувати стан дитини при народженні, потребу або відмову від проведення повного обсягу реанімаційної допомоги в даному випадку допомогла б магнітно-резонансна томографія (МРТ). Цей метод візуалізації не має суттєвих обмежень і може застосовуватись для спостереження за змінами анатомо-морфологічних структур ЦНС, починаючи з II триместру вагітності і на протязі всього життя людини. Окрім діагностичної цінності, отримані результати УЗД і МРТ до народження дитини могли бути використані під час обговорення з батьками можливих варіантів розвитку подій після народження дитини.

Згідно з даними Renieretal. (1988), у дітей з окружністю голови при народженні, що перевищувала норму більше, ніж на два стандартних відхилення, навіть віддалений прогноз є несприятливим. Частота виживання через 10 років складає лише 62%. Тільки у 33% дітей з природженою гідроцефалією рівень IQ складає ≥ 80 , а в 22% новонароджених спостерігається граничний рівень інтелекту. За результатами дослідження Kirkinetal. (1996), в якому вивчався прогноз антенатально діагностованої гідроцефалії, включно

з поєднаними аномаліями розвитку або хромосомними порушеннями зі стрімким прогресуванням розширення шлуночків, у 28% спостерігалась важка інвалідність. У 24% дітей було констатовано помірну непрацездатність.

На жаль, в Україні досі немає спільних юридичних та медичних документів, щоб передбачали обов'язковість проведення МРТ у випадках виявлення відхилень у розвитку плода, що асоціюються з несприятливим прогнозом за летальністю або тяжкою інвалідністю.

У країнах високого рівня економічного розвитку комплайнс з батьками або особами, відповідальними за дитину, досягається шляхом неодноразових зустрічей міждисциплінарної команди фахівців, до складу якої входять батьки, лікар-акушер, психолог, генетик, неонатолог, дитячі хірурги, нейрохірурги (ситуативно), батьки-консультанти, які пережили подібну проблему, представники релігійних конфесій, юрист. На зустрічах міждисциплінарної команди з батьками неодноразово обговорюються всі можливі варіанти розвитку подій з їхньою ще не народженою дитиною, що очікуються після її народження. Підсумки таких зустрічей у письмовій формі за підписами усіх членів міждисциплінарної команди і батьків долучаються до історій стаціонарного хворого матері й дитини [1].

Така практика є надзвичайно важливою як для батьків дитини, яка має природжені вади розвитку (ПВР), так і для лікаря-неонатолога, відповідального за дитину, оскільки може позитивно впливати на зменшення стресового стану в них. Окрім того, пренатально встановлені вади, несумісні із життям, дозволять зберегти людські та фінансові ресурси відділень інтенсивної терапії, створюючи можливість на надання допомоги хворим, новонародженим без ПВР, несумісними із життям, які потребують лікування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених.

Література

1. Заболевания нервной системы у детей; под ред. Ж. Айкарди; пер. с англ. А. А. Скоромца – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 568 с.
2. Кеннет Л. Джонс Наследственные синдромы по Дэвиду Смит: атлас-справочник / Кеннет Л. Джонс. – М.: «Практика», 2011. – 1024 с.
3. Кулаков В. И. Новорожденные высокого риска; под ред. В. И. Кулакова, Ю. И. Барашнева. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – с. 528.
4. Наказ МОЗ України № 225 від 28.14.2014. Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і після реанімаційна допомога новонародженим в Україні» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.

Чинний Наказ МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 «Уніфікований клінічний протокол. Початкова, реанімаційна і після реанімаційна допомога новонародженим в Україні» дозволяє створювати міждисциплінарні групи, висновком роботи яких було б рішення про надання ПД новонародженій дитині. У даному Наказі чітко прописано, що «... згідно з міжнародними Європейськими і Північно-Американськими рекомендаціями з реанімації новонароджених (2010 р.), вважається прийнятним забезпечити ПД, не розпочинаючи реанімацію новонароджених, термін яких, маса тіла і/або наявні природжені аномалії розвитку асоціюються з майже стовідсотковою ранньою смертністю або критично високим рівнем захворюваності (інвалідності) в небагатьох дітей, які виживуть. У випадках непевного прогнозу, сумнівних шансів на виживання і значного ризику важких віддалених наслідків необхідно підтримувати, письмово висловлене, бажання батьків дитини».

Висновки

Частково представлені дані клінічного випадку ставлять одним із завдань, яке потрібно вирішити, розробку міждисциплінарної клінічної настанови з діагностики і тактики ведення вагітної, новонародженого у випадках діагностованих природжених вад розвитку плода, акцентуючи особливу увагу на вади, несумісні із життям новонародженої дитини.

Дії лікарів, причетних до надання допомоги вагітній і новонародженій дитині у випадках пренатально встановлених аномалій розвитку, особливо несумісних із життям, мають визначатись розробленими локальними протоколами міждисциплінарною робочою групою. У цих протоколах доцільно використати інформацію, що відноситься до ПД з Наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 при наданні медичної допомоги новонародженій дитині.

**ВРОЖДЕННАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ.
КАК ДЕЙСТВОВАТЬ НЕОНАТОЛОГУ
РОДДОМА, ЕСЛИ ПОРОК НЕСОВМЕСТИМ
С ЖИЗНЬЮ?***М. М. Чуйко***Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого
(г. Львов, Украина)**

Резюме. Этиологически гетерогенный порок развития, в основе которого лежит чрезмерное расширение ликворосодержащих пространств мозга - врожденная гидроцефалия, не только определяет прогноз физического, психического развития новорожденного ребенка, его социальной адаптации, а еще и значительно ухудшает качество жизни ребенка и его родственников, увеличивает финансовую нагрузку на семью и государство. Частота развития врожденной гидроцефалии составляет от 1,3 до 2,3 на 1000 новорожденных. В 7% случаев гидроцефальный синдром сопровождается врожденными пороками мозга. Высокая вероятность постановки диагноза с помощью ультразвукового исследования, около 90%, приходится на II триместр беременности. Вместе с тем, для уточнения тяжести структурного поражения мозга, определения дальнейшего прогноза жизни ребенка, принятия решений об объеме медицинской помощи, необходимо выполнять магнитно-резонансную томографию плода, создавать междисциплинарные группы, в состав которые должны входить: родители ребенка, врач-акушер, психолог, генетик, неонатолог, детский хирург, нейрохирург (ситуативно), родители-консультанты, которые пережили подобную проблему, представители религиозных конфессий, юрист. На примере клинического случая показано, что в Украине актуальной задачей является разработка междисциплинарной клинического руководства и локальных протоколов по диагностике и тактике ведения беременной, новорожденного в случаях врожденных пороков развития плода, с обращением особого внимания на пороки, несовместимые с жизнью новорожденного ребенка.

Ключевые слова: врожденная гидроцефалия, порок несовместимый с жизнью.

**CONGENITAL HYDROCEPHALUS. WHAT
TO DO NEONATOLOGIST OF MATERNITY
HOSPITAL IF THE DEFECT INCOMPATIBLE
WITH LIFE?***M.M. Chuyko***Danylo Halytsky Lviv National
Medical University
(Lviv, Ukraine)**

Summary. Etiological heterogeneous malformation, which is based on excessive expansion CSF contain spaces brain - congenital hydrocephalus not only determines not only the physical, the mental development of a newborn child, social adjustment, and also significantly affects the quality of life and her family, increases the financial burden on the family and the state. The incidence of congenital hydrocephalus is from 1.3 to 2.3 per 1,000 live births. In the 7% of cases of hydrocephalic syndrome accompanied is a congenital brain malformation. The diagnosis of congenital brain abnormalities in nearly 90% in the second trimester installed by ultrasound. However, to clarify the severity of structural brain damage, determining the further prognosis for life, deciding on the amount of care necessary to perform magnetic resonance imaging of the fetus, create multidisciplinary groups involving parents, Obstetrician, psychologists, geneticists, neonatologists, pediatric surgeons, neurosurgeons (situational), parent advisors, who experienced a similar problem, representatives of religious denominations, lawyer. The example of clinical case shows that Ukraine urgent task is to develop a multidisciplinary clinical guidelines and local protocols for the diagnosis and tactics of pregnant women, newborn in cases of congenital fetal malformations with particular attention to the defects incompatible with life newborn child.

Keywords. Congenital hydrocephalus, defect incompatible with life.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

УДК: 616.5-001/-002-056.3-053.2-085

МІСЦЕВА ЗВОЛОЖУЮЧА ТЕРАПІЯ
У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ –
ЗАПОРУКА УСПІШНОГО
ПРОТИРЕЦИДИВНОГО ЛІКУВАННЯ

І.О. Коленко

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»
(м. Полтава, Україна)

Резюме. У даній статті описуються підходи до ведення дітей з atopічним дерматитом (АД) різного ступеню тяжкості, а саме можливості застосування немедикаментозних засобів (зволожуючих засобів, ванн, вологого обгортання та ін.). Atopічний дерматит – це захворювання, що супроводжується вираженим свербінням, має хронічний перебіг та вражає до 25% дитячої популяції. Ксероз є однією із основних клінічних особливостей АД, що призводить до порушення епідермального бар'єру. В лікуванні ксерозу та з метою попередження трансепідермальної втрати вологи перш за все застосовують топічні зволожуючі засоби, які містять різні пом'якшуючі речовини та/або компоненти, що посилюють бар'єрну функцію шкіри. Більшість з них містять воду, яка забезпечує лише короткочасний зволожуючий ефект, проте інші компоненти забезпечують основні переваги того чи іншого препарату.

Емоменти повинні бути основою місцевого лікування при легких формах захворювання та займати важливе місце в терапії середнього та тяжкого ступеня хвороби. Вони також є вкрай необхідним компонентом в лікуванні та профілактиці загострень. Тому, слід пам'ятати, що зволожуючі засоби – це суттєва складова та невід'ємна ланка в терапії АД, особливо в дитячій популяції.

Навіть сьогодні бракує систематичних досліджень для визначення оптимальної кількості й частоти застосування зволожуючих засобів. Прийнято вважати, що емоменти необхідно застосовувати таким чином, щоб явища ксерозу були мінімальними. Традиційні зволожуючі засоби випускаються у формі кремів, мазей, масел, гелів і лосьйонів. Більшість сучасних мазей мають велику перевагу, що не містять консервантів, які при нанесенні на пошкоджену шкіру можуть викликати печію та бути занадто жирними для хворих на АД. Лосьйони містять більший відсоток води, яка швидко випаровується, тому їх не рекомендується застосовувати у пацієнтів з вираженим ксерозом.

Клінічні випробування щодо порівняння конкретних зволожуючих засобів нечисленні, а опубліковані дані й досі не продемонстрували переваг одного емоменту над іншим. У нашій клініці також є тривалий досвід застосування емоментів у дітей, хворих на АД, у тому числі, дітей раннього віку. Найчастіше у своїй практиці ми використовуємо Топікрем, Фізіогель та Ойлатум. Для того, щоб проаналізувати ефективність кожного з них, ми виділили 24 дитини віком від 6 місяців до 2 років з встановленим діагнозом atopічний дерматит, період ремісії та порівню розділили їх на три групи. Період спостереження тривав 14 днів. Оцінка ефективності проводилась за допомогою індексу SCORAD, завдяки якому визначали не тільки об'єктивні критерії, але й проводили суб'єктивний аналіз порушення сну та вираженості свербіння. У ході проведеного дослідження, точніше клінічного спостереження, яке відноситься до III рівня доказовості (C), нам вдалося ще раз продемонструвати високу ефективність зволожуючих засобів. Аналізуючи отримані результати, перш за все, хочемо підкреслити хорошу клінічну ефективність усіх трьох емоментів.

Таким чином, вибір зволожуючого засобу – це виключно індивідуальний підхід, адже ідеальний засіб повинен бути безпечним, ефективним, доступним, не містити шкідливих добавок, ароматизаторів та інших потенційно сенсibiliзуючих агентів.

Ключові слова: atopічний дерматит; діти; місцеве лікування

Atopічний дерматит (АД) – це захворювання, яке починається в ранньому віці, має рецидивуючий перебіг і, як правило, є початковим проявом atopії, а у чималій частки дітей – початком «алергічного маршу». Безумовно, АД суттєво знижує якість життя пацієнтів, тому особливе медичне та соціальне значення посідає проблема адекватного та безпечного лікування захворювання. Кому, як не педіатру чи сімейному лікарю приходиться вперше зустрічатися з такими дітьми, шукати комплаєнс не тільки з ними, а й в першу чергу з батьками. Саме лікар первинної ланки дає змогу пацієнту зрозуміти, що собою представляє АД, які методи діагностики слід застосувати і найголовніше – супроводжує його на етапі як лікування так і повсякденної життєдіяльності, забезпечуючи адекватну якість життя [1]. Звичайно питання

діагностики та визначення стратегії лікування в кожному конкретному випадку вирішує алерголог та дерматолог. Однак фахівці загальної практики та педіатри досить часто зустрічаються з пацієнтами-atopіками, в яких шкірні прояви алергії, що реалізуються в ранньому дитинстві, поступово трансформуються в алергічний риніт чи бронхіальну астму. Тому завдяки клінічному мисленню, тобто здатності аналізувати та синтезувати всі дані про хворого формується власний професійний досвід ведення пацієнтів з АД, адже лікування залежить від багатьох факторів: форми та стадії захворювання, поширеності процесу, віку дитини тощо. У першу чергу це стосується місцевого лікування як базисної терапії, що є запорукою ефективного протирецидивного лікування.

У дітей раннього віку місцева терапія АД, на-

самперед, полягає у застосуванні топікальних зволожуючих засобів, водних процедур, купання тощо. Власне про такий рутинний арсенал, який є в руках лікарів амбулаторного етапу лікування, буде йти мова у цій статті. Представлена інформація базується на власному досвіді [2] та, перш за все, на діючому міжнародному директивному документі стосовно діагностики та лікування atopічного дерматиту (Guidelines of care for the management of atopіc dermatitis) [3], де викладені дані оцінені за єдиною системою SORT (класифікація значимості рекомендацій), яка розроблена редакторами американських популярних медичних журналів (Family Medicine, American Family Physician, Journal of Family Practice, and BMJ USA) [4]. Саме завдяки таким дослідженням, які проводять фахівці багатьох країн світу в різних сферах медицини, зріс не тільки авторитет доказової медицини загалом, а найголовніше, що сьогодні практикуючий лікар може користуватися керівництвами (Guidelines) у своїй повсякденній діяльності. Однак, лікарі амбулаторної практики у своїй роботі не так часто користуються директивами, викладеними за принципом консенсусу, а інколи створення чітких рекомендаційних схем викликає навіть критику, адже їх застосування обмежує здатність клінічно мислити і лікувати пацієнта. Звичайно, кожен з нас по-різному може трактувати термін «логічне мислення», але саме від лікаря залежить вибір і оцінка ефективності лікування. Власне на етапах аналізу щодо перебігу захворювання і його найбільш ймовірного прогнозу і формується клінічне мислення, тобто здатність охопити, проаналізувати і синтезувати всі

дані про хворого, які ми отримуємо різноманітними шляхами, одночасно порівнюючи їх з літературними знаннями, клінічними спостереженнями, які і формують власний професійний досвід.

Обговорюючи питання, що стосуються місцевої терапії atopічного дерматиту, зокрема осіб дитячої популяції, ми використали дані, отримані в результаті аналізу досліджень різного рівня (рандомізовані контрольовані дослідження, ретроспективний аналіз, окремі випадки). В основному вони сфокусовані на лікуванні, профілактиці та прогнозі й оцінені за допомогою 3-рівневої шкали.

I. Високої якості пацієнт-орієнтовані докази (достовірні результати, які важливі для пацієнтів: захворюваність, смертність, критерії поліпшення, якість життя і зниження витрат).

II. Обмеженої якості пацієнт-орієнтовані докази.

III. Інші дані, у тому числі, керівних документів, консенсусів, думки, тематичні дослідження, або докази, орієнтовані на захворювання (проміжні докази або кінцеві результати, які можуть демонструвати або навпаки не відображати поліпшення показників пацієнтів).

Завдяки аналізу використаних результатів досліджень та на основі доказів, представлених в директиві, були розроблені клінічні рекомендації. Вони поділяються наступним чином:

A. Рекомендація базується на сумісних пацієнт-орієнтованих доказах високої якості.

B. Рекомендація, заснована на суперечливих або пацієнт-орієнтованих доказах обмеженої якості.

C. Рекомендація ґрунтується на підставі консенсусів, окремих думок, тематичних дослідженнях, або доказах орієнтованих на захворювання.

Таблиця 1

Аналіз рекомендацій щодо місцевого лікування atopічного дерматиту

Рекомендація	Значимість (ефективність) рекомендації	Рівень доказовості
Використання зволожуючих засобів	A	I
Купання та водні процедури	C	III
Застосування зволожуючих засобів після ванни	B	II
Обмежене застосування м'яких засобів	C	III
Відмова від додавання у ванну різних засобів та кислоти мінеральної води	C	III
Вологі обгортання	B	II
Застосування топічних глюкокортикостероїдів (ТКС)	A	I
брати до уваги різні фактори, що впливають на вибір ТКС	C	III
частота нанесення	B	II
запобіжне використання ТКС в якості підтримуючої терапії	B	II
необхідність враховувати побічні ефекти у ході застосування	A	I
необхідність моніторингу шкірних побічних ефектів сильнодіючих ТКС	B	III
не потрібен особливий щоденний моніторинг системних побічних ефектів у ході застосування ТКС	C	III
певні побоювання у застосуванні	B	III
Застосування топічних інгібіторів кальциневрину (ТІК)	A	I
використання в якості додатку до стероїдних засобів	A	I
заборона використовувати ТІК у дітей молодше 2-х років	A	I
посилення місцевих реакцій ТІК після попереднього використання ТКС	B	II
запобіжне використання ТІК в якості підтримуючої терапії	A	I
комбіноване використання ТКС та ТІК	B	II

Продовження таблиці 1

інформування пацієнтів щодо можливого ризику виникнення шкірних вірусних інфекцій на фоні використання	C	III
усвідомлювати небезпеку у використанні ТІК	C	III
не потрібен щоденний моніторинг рівня ТІК в крові	A	I
Запобігання щоденного використання місцевих антистафілококових засобів	A	I
Застосування відбілюючих ванн та мупіроцину інтраназально у пацієнтів з АД середньої тяжкості та тяжким	B	II
Запобігання використання місцевих антигістамінних	B	II

Ксероз є однією із основних клінічних особливостей АД, що призводить до порушення епідермального бар'єру. В лікуванні ксерозу та з метою попередження трансепідермальної втрати вологи перш за все застосовують топічні зволожуючі засоби, які містять різні пом'якшуючі речовини та/або компоненти, що посилюють бар'єрну функцію шкіри. Більшість з них містять воду, яка забезпечує лише короткочасний зволожуючий ефект, проте інші компоненти забезпечують основні переваги того чи іншого препарату [5]. Наприклад, гліколь, гліцерилстеарат, соєві стероли покривають та пом'якшують шкіру, оклюзивні компоненти, такі як вазелін, діметікон, мінеральне масло утворюють шар, щоб сповільнити випаровування води, а гліцерин, молочна кислота та сечовина є ефективними зволожуючими компонентами, які притягують та утримують воду.

Застосування зволожуючих засобів достовірно збільшує гідратацію шкіри, що доведено як суб'єктивною оцінкою пацієнтів, так і шляхом об'єктивного вимірювання місткості та провідності води в шкірі за допомогою мікроскопії [5, 6]. Крім того, ряд клінічних випробувань показали, що емоменти зменшують симптоми та ознаки АД, у тому числі, свербіж, еритему, десквамацію та ліхеніфікацію шкіри [6-9]. Таким чином, зволожуючі засоби самі здатні знижувати місцеве запалення і, як результат, – тяжкість захворювання. Крім того, їх постійне використання зменшує необхідність у застосуванні протизапальних препаратів, що призначають для контролю за АД [7, 10, 11]. Емоменти повинні бути основою місцевого лікування при легких формах захворювання та займати важливе місце в терапії середнього та тяжкого ступеня хвороби [12]. Вони також є важливим компонентом в лікуванні та профілактиці загострень. Тому слід пам'ятати, що зволожуючі засоби – це суттєва складова та невід'ємна ланка в терапії АД, особливо в дитячій популяції.

Навіть сьогодні бракує систематичних досліджень, щоб визначити оптимальну кількість та частоту застосування зволожуючих засобів [13]. Прийнято вважати, що емоменти необхідно застосовувати таким чином, щоб явища ксерозу були мінімальними. Традиційні зволожуючі засоби випускаються у формі кремів, мазей, масел, гелів і лосьйонів. Більшість сучасних мазей мають велику перевагу, що не містять консервантів, які при нанесенні на пошкоджену шкіру можуть викликати печію та бути занадто жирними для хворих АД. Лосьйони містять більший відсоток води, яка швидко випаровується, тому їх не рекомендується застосовувати у пацієнтів з вираженим ксерозом.

Застосування пом'якшуючих та зволожуючих

засобів дозволяє вирішити проблему шкірного дефекту та пошкодження бар'єрної функції шкіри і є новою важливою сходинкою в лікуванні та контролі проявів АД. До складу цих засобів у різному співвідношенні входять ліпіди, які імітують ендогенні їх композиції і креми, що містять пальмітоїллетаноламін, гліцерризинову кислоту або інші гідроліпіди. Їх рекомендовано застосовувати з метою зменшення симптомів АД, у тому числі, сухості шкіри та запалення двічі або тричі на день в залежності від конкретного складника, про що свідчать дані контрольованих досліджень [12, 14, 15].

Важливо підкреслити, що емоменти пройшли премаркетингову нотифікацію керівництва контролю за продуктами та медикаментами (Food and Drug Administration, FDA) і затверджені як засоби 510 (K), що відновлюють бар'єрну функцію шкіри і не мають токсичного впливу. Хоча дана група засобів не потребує такої суворої та прискіпливої оцінки клінічної ефективності та схвалення FDA щодо безпечності, все ж вони вважаються безпечними додатковим засобом лікуванням, хоч і не дешевим. В аптечній мережі можна також зустріти зволожувачі засоби, які містять кераміди та/або проміжні продукти філагрину, які відіграють важливу роль у функціонуванні рогового шару, утворюючи білково-ліпідний бар'єр, що зменшує потрапляння алергенів та перешкоджає втраті води, але дані комбінації не завжди еквівалентні емолентам. Клінічні випробування щодо порівняння конкретних зволожуючих засобів нечисленні, а опубліковані дані й досі не продемонстрували переваг одного емоменту над іншим. У дослідженні, де приймали участь 39 пацієнтів з легкими та середньотяжкими проявами АД, не виявили відмінностей щодо ефективності використання протягом трьох тижнів гліцерризинової кислоти в складі гідроліпідного крему (кераміди, холестерин та вільні жирні кислоти у співвідношенні 3:1:1) і зволожуючого крему, що містить продукти нафтової переробки (дермопротектори) [16]. Аналогічні дані отримали у ході порівняння трьох відновлюючих кремів у якості монотерапії в дітей віком 2-17 років з проявами АД від легкого до середнього ступеню тяжкості: один містить гліцерризинову кислоту (BRC-Gly, Atopiclair®), інший – кераміди (BRC-Cer, EpiCeram®) і третій – протектор на основі продуктів нафтової переробки (OTC-Pet, Aquaphor Healing Ointment®) [17]. Ще одне дослідження продемонструвало аналогічний паритет 4-х тижневого застосування зволожуючого крему на масляній основі і пальмітоїллетаноламідвмісного емоменту [12].

У нашій клініці також є тривалий досвід застосування емоментів у дітей з АД, у тому числі,

раннього віку. Найчастіше у своїй практиці ми використовуємо Топікрем, Фізіогель та Ойлатум. Можна багато говорити про ефективність одного чи іншого засобу, адже завдяки багаторічному існуванню на фармацевтичному ринку вони заслужили довіру і посідають одну з перших сходинок в арсеналі місцевих зволожуючих засобів. Для того, щоб проаналізувати ефективність кожного з них, ми виділили 24 дитини віком від 6 місяців до 2 років із встановленим діагнозом atopічного дерматиту, періоду ремісії та порівню розділили їх на три групи. Кожна з груп включала по четверо дітей з легкою формою хвороби та хворобою середньої тяжкості. Всі пацієнти отримували лише місцеву зволожуючу терапію, а саме: одна група пацієнтів (n=8) двічі на день застосовувала Топікрем, друга (n=8) – Фізіогель, а третя (n=8) – Ойлатум. Період спостереження тривав 14 днів. Оцінка ефективності проводилась за допомогою індексу SCORAD, завдяки якому визначали не тільки об'єктивні критерії, але й проводили суб'єктивний аналіз порушення сну та вираженості свербіжу. Середні значення коефіцієнту SCORAD (kS) на початку лікування достовірно не відрізнялось між групами (kСтопікрем – 31,1; kСфізіогель – 30,9; kСойлатум – 29,9). Наступна оцінка, яка проводилась через 7 днів, продемонструвала рівноправне зниження клінічного індексу у пацієнтів всіх трьох груп без достовірної різниці між ними, а саме: kСтопікрем – 19,1; kСфізіогель – 18,9; kСойлатум – 18,0. Аналогічна динаміка коефіцієнту реєструвалася і на 14 день дослідження (kСтопікрем – 8,6; kСфізіогель – 8,9; kСойлатум – 9,1) де шкірні прояви зберігалися, переважно, за рахунок дітей з середньо-тяжкою формою АД. Позитивні характеристики щодо застосування емоменти були отримані також від батьків пацієнтів.

Отже, у ході проведеного дослідження, точніше клінічного спостереження, яке відносить до III рівня доказовості (C), але має право на існування, нам вдалося ще раз продемонструвати високу ефективність зволожуючих засобів. Аналізуючи отримані результати, перш за все, хочемо підкреслити хорошу клінічну ефективність усіх трьох емоментів. Таким чином, вибір зволожуючого засобу – це виключно індивідуальний підхід, адже ідеальний засіб повинен бути безпечним, ефективним, доступним, не містити шкідливих добавок, ароматизаторів та інших потенційно сенсibiliзуючих агентів. Незалежно від засобу, який використовується, основна мішень емоменту – відновити шкірний бар'єр, що є важливою терапевтичною концепцією, враховуючи наше сьогоденне розуміння патогенезу АД. Актуальними зараз є також дослідження, де вивчається як відновлення та захист шкірного бар'єру з народження, так і зменшення ймовірності розвитку бронхіальної астми у дітей, генетично схильних до atopії [18].

Активно обговорюється також ефективність купання дітей та доцільність використання при цьому додаткових засобів. Залежно від того, яким чином здійснюється купання, воно реалізує на шкірі різні ефекти, адже ванна може зволожувати шкіру і видаляти кірки, спричиняючи подразнення речовинами та алергенами, що є надзвичайно

важливим у пацієнтів з АД [19]. Однак, при випаровуванні вологи з поверхні шкіри відбувається її ще більша трансепідермальна втрата [20]. Таким чином, застосування емоментів одразу після купання є, перш за все, необхідним для підтримки гідrataції шкіри [21].

Є кілька об'єктивних даних, з яких можна визначити кращі варіанти купання, але більшість рекомендацій є результатом окремих свідчень експертів або базуються на особистому досвіді. Було проведено одне анкетування, яке свідчить, що більшість пацієнтів з АД віддають перевагу душі, а не ванні. Проте 80% опитаних були діти старше 5 років і немає інших порівняльних досліджень, які б дозволили визначити переваги якої-небудь з форм купання [22]. Також немає ясності щодо її оптимальної частоти і тривалості. Тим не менш, як правило, рекомендується купання один раз в день впродовж 5-10 хвилин з використанням теплої води. Якщо є ділянки з вираженим запаленням шкіри, експозиція у воді повинна тривати протягом 20 хвилин з наступним негайним застосуванням протизапальних засобів (наприклад ТКС). При цьому непотрібно витирати шкіру насухо - це важливий є терапевтичний нюанс. Техніка «намочити і намазати» може покращити лікувальний ефект у тих випадках, коли недостатньо застосування лише місцевих протизапальних засобів [19].

Рекомендується також використовувати гіпоалергенні миючі засоби без запаху, які не містять мила (ponsoap) з нейтральним або з низьким рН. Адже мило складається з поверхнево-активних речовин, які взаємодіють з білками і ліпідами рогового шару шкіри і, таким чином, пошкоджують його, викликаючи сухість та подразнення [23]. Більшість сортів мила мають лужну рН, тоді як нормальна рН шкіри становить від 4 до 5,5. Саме тому, для кращої переносимості рекомендується використовувати синтетичні миючі засоби та сурфактанти, що виготовляються за принципом ponsoap, хоча і це твердження базується лише на декількох допоміжних клінічних дослідженнях [24, 25].

Немає також достатньо даних, які б свідчили про ефективність додавання у ванну масла, емоментів та інших компонентів до води у пацієнтів з АД [22]. Ні в одному рандомізованому дослідженні не було доведено лікувального ефекту пом'якшуючих речовин, що додаються в ванну. Таким чином, застосування добавок у ванну не може бути однозначно рекомендовано. Використання мінеральної води для купання (бальнеотерапія) також має обмежену кількість доказів. Не було продемонстровано і переваг щодо застосування пом'якшуючих засобів перед використанням звичайної води [26].

Одним з методів, який також застосовується при виражених загостреннях та/або резистентних формах АД, є вологе обгортання. Методика його полягає в декількох простих кроках. Спочатку дитина знаходиться у ванні з теплою водою протягом 15 – 20 хв. Після цього на вражені ділянки шкіри, поки вона ще волога, швидко наносять топічні препарати у вигляді кремів або мазей (зволожуючі засоби, ТКС). Потім дитину обертають мокрою тканиною або одягають у мокрий бавовняний одяг, після чого одягають у сухі речі. Воло-

ге обгортання можна виконувати в амбулаторних чи стаціонарних умовах тривалістю від 2 до 24 годин, в залежності від переносимості пацієнтом. Курс даного лікування становить декілька днів, хоча є позитивні результати, що рекомендують продовжувати їх протягом 2-х тижнів і більше [27, 28]. За рахунок оклюзії збільшується проникнення місцевих засобів та зменшується втрата води.

Існують дані, що вологі обгортання більш ефективні у комбінації з ТКС, ніж із зволожуючими засобами. Проте, слід проявляти обережність, застосовуючи сильні та помірні за ефективністю кортикостероїди перед вологим обгортанням, адже це збільшує поглинання ТКС і може призвести до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, особливо при нанесенні на великі ділянки шкіри. Але цей ризик можна знизити за рахунок зменшення кількості обгортань або розведення сильнодіючих ТКС до 10% або навіть 5% від їх початкової концентрації. Деякі фахівці вважають, що з цієї метою краще використовувати слабкі ТКС замість їх розведення. Проте вологі обгортання у пацієнтів мають право на існування, адже демонструють позитивні результати, особливо у дітей із АД середньої тяжкості та тяжким.

В результаті проведеного аналізу було запропоновано чіткі рекомендації щодо місцевого лікування atopічного дерматиту:

- застосування емоментів повинно стати невід'ємною частиною лікування пацієнтів з АД, оскільки є переконливі докази, що їх використання може зменшити тяжкість захворювання і необхідність призначення фармакологічних препаратів;
- купання рекомендується для пацієнтів з АД

Література

1. Tkachenko O. The relevance of studying quality of life in children with allergic diseases / O Tkachenko // children health. -2013. - №8 (51). - S. 151-155.
2. Ichthyosis in children. Congenital erythroderma ihtioziformna Brock / TO Krjuchko, MN Pyeshy VI Pohlko [et al.] // Neonatology, surgery and perinatal medycyna. 2012. -T.2, №1 (3). - S. 110-115.Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies / L.F. Eichenfield, W.L. Tom, T.G. Berger [et al.] // Am Acad Dermatol. -2014. -Vol. 71 (1). - P.116-132.
3. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature / M.H. Ebell, J. Siwek, B.D. Weiss [et al.] // J Am Board Fam Pract. -2004. -Vol.17. - P. 59-67.
4. Rawlings A.V. Moisturizer technology versus clinical performance / A.V. Rawlings, D.A. Canestrari, B. Dobkowski // Dermatol Ther. - 2004. -Vol. 17. - P. 49-56.
5. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation / M. Breternitz, D. Kowatzki, M. Langenauer [et al.] // Skin Pharmacol Physiol. - 2008. - Vol. 21. - P. 39-45.
6. Grimalt R. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study / R. Grimalt, V. Mengeaud, F. Cambazard // Dermatology. - 2007. - Vol. 214. - P. 61-67.
7. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicenter, randomized vehicle-controlled trial / H.C Korting, C. Schollmann, W. Cholcha [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. -2010. - Vol. 24. - P. 1176-1182.
8. Verallo-Rowell V.M. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis / V.M. Verallo-Rowell, K.M. Dillague, B.S. Syah-Tjundawan // Dermatitis. - 2008. - Vol. 19. - P. 308-315.
9. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement / P. Msika, C. De Belilovsky, N. Piccardi [et al.] // Pediatr Dermatol. - 2008. - Vol. 25. - P. 606 - 612.
10. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis / W.P. Tan, S. Suresh, H.L. Tey [et al.] // Clin Exp Dermatol. - 2010. - Vol. 35. - P. 109-12.
11. Draelos Z.D. An evaluation of prescription device moisturizers / Z.D. Draelos // J Cosmet Dermatol. - 2009. - Vol. 8. - P. 40-3.
12. Estimating emollient usage in patients with eczema / K.L. Hon, G.K. Ching, T.F. Leung [et al.] // Clin Exp Dermatol. - 2010 - Vol. 35. - P. 22-26.
13. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study) / B. Eberlein, C. Eicke, H.W. Reinhardt [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2008. - Vol. 22. - P. 73-82.
14. Sugarman J.L. Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis / J.L. Sugarman, L.C. Parish // J Drugs Dermatol. - 2009. - Vol.8. - P. 1106-1111.
15. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial / Miller D.W,

як в рамках лікування, так і з метою збереження ремісії, однак немає чітких норм щодо частоти або тривалості купання;

- емоменти слід застосовувати відразу ж після купання, щоб поліпшити зволоження шкіри у пацієнтів з АД;
- рекомендується обмежене використання nonsoap миючих засобів (перевага надається з нейтральним та низьких рН, гіпоалергенним, без запаху);
- додавання до ванн масла, пом'якшуючих та інших засобів, а також використання кислоти мінеральної води не може бути рекомендовано для лікування пацієнтів з АД через нестачу доказів;
- можна рекомендувати вологе обгортання з або без топічних кортикостероїдів для пацієнтів з помірним і важким перебігом АД з метою зменшення тяжкості захворювання і попередження втрати вологи під час загострення.

Висновок

Сучасна терапія atopічного дерматиту в першу чергу має патогенетичну спрямованість і основна її мета – це попередження загострень захворювання. Проте лікування АД у дітей, безумовно, має бути комплексним, індивідуальним і залежати від віку дитини, форми та стадії захворювання. Перед лікарем первинної ланки досить часто постає проблема вибору адекватного та ефективного терапевтичного засобу для дитини з легким чи середньотяжким перебігом АД. Тому аналіз різних методів лікування з позицій доказової медицини є однією з необхідних умов формування особистої клінічної думки у кожного з лікарів, які опікуються пацієнтами, хворими на atopічний дерматит.

S.B. Koch, B.A. Yentzer [et al.] // J Drugs Dermatol. – 2011. – Vol. 10. – P. 531–537.

16. Kircik L.H. Nonsteroidal treatment of atopic dermatitis in pediatric patients with a ceramide-dominant topical emulsion formulated with an optimized ratio of physiological lipids / L.H. Kircik, J.Q. Del Rosso // J Clin Aesthet Dermatol. – 2011. – Vol. 4. – P. 25–31.

17. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis / E.L. Simpson, T.M. Berry, P.A. Brown [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2010. – Vol. 63. – P. 587–593.

18. Soak and smear: a standard technique revisited / A.B. Gutman, A.M. Kligman, J. Sciacca [et al.] // Arch Dermatol. – 2005. – Vol. 141. – P. 1556–1559.

19. Chiang C. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis / C. Chiang, L.F. Eichenfield // Pediatr Dermatol. – 2009. – Vol. 26. – P. 273–278.

20. Safety and tolerability of a body wash and moisturizer when applied to infants and toddlers with a history of atopic dermatitis: results from an open-label study / E. Simpson, N.S. Trookman, R.L. Rizer [et al.] // Pediatr Dermatol. – 2012. – Vol. 29. – P. 590–597.

21. A survey of bathing and showering practices in children with atopic eczema. / K.L. Hon, T.F. Leung, Y. Wong [et al.] // Clin Exp Dermatol. – 2005. – Vol. 30. – P. 351–354.

22. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing / K.P. Ananthapadmanabhan, D.J. Moore, K. Subramanyan [et al.] // Dermatol Ther. – 2004. – Vol. 17. – P. 16–25.

23. Cheong W. K. Gentle cleansing and moisturizing for patients with atopic dermatitis and sensitive skin / W.K. Cheong // Am J Clin Dermatol. – 2009. – Vol. 10. – P. 13–17.

24. Benefits of mild cleansing: synthetic surfactant based (syndet) bars for patients with atopic dermatitis / G. Solodkin, U. Chaudhari, K. Subramanyan [et al.] // Cutis. – 2006. – Vol. 77. – P. 317–324.

25. A randomized controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children / K.S. Thomas, T. Dean, C. O'Leary [et al.] // C PLoS Med. – 2011. -- Vol.8. – P. 1000–1395.

26. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic / T.S. Dabade, D.M. Davis, D.A. Wetter [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2012. – Vol. 67. – P. 100–106.

27. Devillers A.C. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature / A.C. Devillers, A.P. Oranje // Br J Dermatol. – 2006. – Vol. 154. – P. 579–585.

МЕСТНАЯ УВЛАЖНЯЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ – ЗАЛОГ УСПЕШНОГО ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

И.А. Коленко

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Украинская медицинская
стоматологическая академия»
(г. Полтава, Украина)

Резюме. В данной статье описываются подходы к ведению детей с атопическим дерматитом (АД) разной степени тяжести, а именно, возможности применения немедикаментозных средств (увлажняющих средств, ванн, влажного обертывания и др.). Атопический дерматит - это заболевание, сопровождающееся выраженным зудом, имеет хроническое течение и поражает до 25% детской популяции. Ксероз является одной из кардинальных клинических особенностей атопического дерматита и приводит к нарушению эпидермального барьера. В лечении ксероза и с целью предупреждения трансэпидермальной потери влаги, прежде всего, применяют топические увлажняющие средства, в состав которых входят различные смягчающие вещества и/или компоненты, усиливающие барьерную функцию кожи. Большинство из них содержат воду, которая обеспечивает лишь кратковременный увлажняющий эффект, однако другие компоненты обеспечивают основные преимущества того или иного препарата.

Эмоленты должны быть основой местного лечения при легких формах заболевания и занимать важное место в терапии болезни средней и тяжелой степени тяжести. Они также являются крайне

USING THE TOPICAL MOISTURIZING AGENT IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS IS THE CORNERSTONE OF THE SUCCESSFUL PREVENTIVE TREATMENT

I.O. Kolenko

Higher Education Institution of Ukraine
«Ukrainian Medical
Dental Academy»
(Poltava, Ukraine)

Summary. This article describes the management of pediatric atopic dermatitis (AD) of all severities and covers the use of nonpharmacologic approaches (eg, moisturizers, bathing practices, and wet wraps). Atopic dermatitis is a chronic, pruritic, inflammatory dermatitis that affects up to 25% of children. Xerosis is one of the cardinal clinical features of AD and results from a dysfunctional epidermal barrier. Topical moisturizers are used to combat xerosis and transepidermal water loss, with traditional agents containing different amounts of emollient, occlusive, and/or humectant ingredients. Although they often include water as well, this only delivers a transient effect, whereas the other components provide the main benefits.

Moisturizers can be the main primary treatment for mild disease and should be a part of the regimen for moderate and severe disease. They are also an important component of maintenance treatment and prevention of flares. Moisturizers are therefore a cornerstone of AD therapy and should be included in to the management plans especially in children.

There are a few systematic studies to define an optimal amount or frequency of application of moisturizers. It is generally thought that liberal and

необходимым компонентом в лечении и профилактике обострений. Поэтому следует помнить, что увлажняющие средства - это важная составляющая и неотъемлемое звено в терапии АД, особенно в детской популяции.

Даже сегодня не хватает систематических исследований, чтобы определить оптимальное количество и частоту применения увлажняющих средств. Принято считать, что эмоленты необходимо применять таким образом, чтобы явления ксероза были минимальными. Традиционные увлажняющие средства выпускаются в форме кремов, мазей, масел, гелей и лосьонов. Большинство современных мазей имеют большое преимущество, не содержат консервантов, которые при нанесении на поврежденную кожу могут вызвать жжение и быть слишком жирными для больных с АД. Лосьоны содержат больший процент воды, быстро испаряются, поэтому их не рекомендуется применять у пациентов с выраженным ксерозом.

Сравнительные испытания между конкретными увлажняющими средствами малочисленны, а опубликованные исследования до сих пор не продемонстрировали преимуществ одного эмолента перед другим. В нашей клинике также есть длительный опыт применения эмолентов у больных с АД, в том числе у детей раннего возраста. Чаще всего в своей практике мы используем Топикрем, Физиогель и Ойлатум. Для того, чтобы проанализировать эффективность каждого из них, мы выделили 24 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 2 лет с установленным диагнозом атопического дерматита, периода ремиссии и разделили их поровну на три группы. Период наблюдения составил 14 дней. Оценка эффективности проводилась с помощью индекса SCORAD, благодаря которому определяли не только объективные критерии, но и проводили субъективный анализ нарушения сна и выраженности зуда. В ходе проведенного исследования, точнее клинического наблюдения, которое относится к III уровню доказательности (C), нам удалось еще раз продемонстрировать высокую эффективность увлажняющих средств. Анализируя полученные результаты, прежде всего, хотим подчеркнуть хорошую клиническую эффективность всех трех эмолентов.

Таким образом, выбор увлажняющего средства - это исключительно индивидуальный выбор, ведь идеальное средство должен быть безопасным, эффективным, доступным, не содержать вредных добавок, ароматизаторов и других потенциально сенсibiliзирующих агентов.

Ключевые слова: атопический дерматит; дети; местное лечение.

frequent reapplication is necessary to reduce xerosis to minimal. Traditional moisturizers are formulated into a variety of delivery systems, including creams, ointments, oils, gels, and lotions. Although most ointments have the advantage of not containing preservatives, which may cause stinging when applied to inflamed skin, they may be too greasy for some patients with AD. Lotions have a higher water content that can evaporate and may be less ideal in those with significant xerosis.

Head-to-head trials between specific moisturizing products are few, and the published information has not demonstrated the preference of one emollient to others. Therefore, the choice of moisturizing agent highly depends on the individual preference. In our clinic we also have a long experience of using emollients in children with AD, including young children. Very often in our practice we use Topicrem, Physiogel and Oilatum. Analyzing efficiency of each, we have identified 24 children aged from 6 months to 2 years with a diagnosis of atopic dermatitis in remission and divided them into three equal groups. Observation period lasted 14 days. Evaluation of efficacy was performed using SCORAD index, determined not only objective criteria but also subjective marks sleep disorders and severity of itching. During the study, accurately clinical observation refers to the third level of evidence (C), we were able to demonstrate again the high efficiency of moisturizers. Analyzing the results, first of all, we want to emphasize the good clinical efficacy of all three emollients.

To conclude, the choice of moisturizers demands an individual approach. The ideal agent should be safe, effective, inexpensive, and free of additives, fragrances, perfumes, and other potentially sensitizing agents.

Keywords: atopic dermatitis; children; topical treatment

СИМУЛЯЦІЙНИЙ ТРЕНІНГ З РЕАНІМАЦІЙНОЇ ТА ПІСЛЯРЕАНІМАЦІЙНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ НА БАЗІ ПОЛТАВСЬКОГО ОБЛАСНОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ

20 травня 2016 року на базі Полтавського обласного перинатального центру відбувся симуляційний тренінг з реанімаційної та післяреанімаційної допомоги новонародженим.

В рамках проведення тренінгу відбулася зустріч з доктором медичних наук, професором, заступником директора з перинатальної медицини, зав. відділом неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України», президента Асоціації неонатологів України Знаменської Т. К. із заступником головного лікаря з акушерства та гінекології Полтавського обласного перинатального центру Ващенко В.Л., завідувачем кафедрою педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗУ «УМСА», професором Похилько В.І. та завідувачем

відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених Белорусом А.І.

Тренінг проводився під патронатом Асоціації неонатологів України, фармацевтичної компанії «АМАХА» та «Н.З. ТЕХНО».

Під час тренінгу були прочитані лекції:

- «Кардіопульмонарна реанімація (CPR)» доповідач – к. мед. н. Лапоног Сергій Петрович, Житомирський обласний перинатальний центр, відділення інтенсивної терапії новонароджених.

- «Стабилизация и респираторный менеджмент в родильном зале: доказательные рекомендации» доповідач – к. мед. н., доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології ХНМУ, керівник Харківського регіонального перинатального центру Кондратова Ірина Юріївна.



**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ 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.
 - 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 поштова адреса для листування;
- уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID ID <http://orcid.org/>.

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 доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо, щоби була зазначена офіційно прийнята назва організації/ий, де виконана робота.

2. Розширене резюме українською, англійською та російською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

Важливо! Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті OJS та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською, російською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень - вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, літе-

ратура (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 абрєвіатури 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 в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 джерел, в оглядових – 60 літературних джерел, у лекціях та інших матеріалах – не більше 15.

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 окремим файлом наступні дані:

1. Відомості про кожного автора (українською, англійською, російською мовами):

1.1. Прізвище, ім'я, по-батькові рекомендується вказувати так само, як і в попередніх публікаціях англійською мовою або транслітерувати, див. сайт

<http://www.slovyk.ua/services/translit.php> (паспортна транслітерація).

1.2. E-mail.

1.3. Офіційно прийнята назва організації/ий, де виконана робота (українською, англійською, російською мовами).

1.4. Поштова адреса організації для контактів з авторами статті (можна один на всіх авторів) українською, англійською та російською мовами.

2. Електронне фото автора/авторів статті для розміщення в електронній версії журналу.

3. Список бібліографічних джерел:

Список бібліографічних джерел складається 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, див. сайт: 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 «П.» 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.

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел потрібна 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, засобами 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.slovnuk.ua/services/translit.php>. Система автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

Технологія підготовки посилань з використанням системи автоматичної транслітерації з української мови на сайті: <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>.

1. Вхідимо до програми www.slovnuk.ua. У вікні «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 (Київ) 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>:

1. Вхідимо до програми [Translit.ru](http://www.translit.ru). У вікні «варіанти» вибираємо систему транслітерації BGN (Board of Geographic Names). Вставляємо в спеціальне поле весь текст бібліографії, крім назви книги або статті, російською мовою і натискаємо кнопку «в трансліті».

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 (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): 204-5 (in Ukrainian).

2. Belushkina N.N., Khomyakova T.N., Khomyakov Yu.N. Diseases associated with dysregulation of programmed cell death. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012; 2: 3 – 10 (in Russian).

Стаття з електронного журналу

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P. Browsers or buyers in cyberspace? An investigation of electronic factors influencing electronic exchange. *Journal of Computer-Mediated Communication*. 1999, 5 (2). Available at: <http://www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2/> (Accessed 28 April 2011).

Книга (монографія, збірник):

Kanevskaya R.D. Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development. Izhevsk; 2002 (in Russian).

Матеріали конференції

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: *New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact: Proc. 6th Int. Symp. Moscow, 2007*; 267-72 (in Russian).

Інтернет-ресурс:

APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Автореферат дисертації:

Semenov V.I. Mathematical modeling of the plasma in the compact torus. Dr. phys. and math. sci. diss. Moscow; 2003 (in Russian).

Опис ГОСТа:

State Standard 8.586.5–2005. Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices. Moscow: Standartinform Publ., 2007.

Опис патенту:

Palkin M.V. et al. The way to orient on the roll of aircraft with optical homing head.

1. Hodovanets Yu.D., Babintseva A.H. The method of differential diagnosis of renal damage levels in newborns with perinatal pathology. Patent na korysnu model' Ukraina? N93676; 2014 (in Ukrainian).

2. Patent RF, N 2280590; 2006 (in Russian).

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змінює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, із грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Неприпустимо надсилати до редакції роботи, які були вже надруковані або направлені для публікації в інші видання.

Редакція журналу пропонує редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту OJS з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Оплата за редагування/переклад та публікацію статті проводиться автором за загальним підрахунком вартості згідно отриманої квитанції.

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом безкоштовно.

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний сайт журналу <http://journals.uran.ua/index.php/2226-1230/user> або на e-mail: godovanets.yul@yandex.ru ; neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон відповідального редактора web-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 ; neonatology@bsmu.edu.ua

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

Листування з питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:

Редакційний відділ: ТОВ «РА «Дольче Віта», керівник Шейко Ірина Петрівна.

Адреса: вул. Інститутська 24/7, оф.11, м. Київ, 01021, Україна.

код ЄДРПОУ 37905676,

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ППН 379056726511

Контактний телефон: 044-3313822

e-mail: 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 2017 рік проводиться через редакційний відділу журналу.

Зразок анкети передплати представлено на сайті Асоціації неонатологів України

web: <http://neonatology.com.ua>. Заповнену анкету надсилати на e-mail: d_vita@list.ru

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ ПОДАЧИ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»**

Разделы журнала:

- Организация и перспективы развития перинатальной службы.
- Результаты диссертационных и научно - исследовательских работ:
 - Неонатология
 - Реанимация и интенсивная терапия новорожденных
 - Неонатальная хирургия
 - Перинатальная медицина
 - Педиатрия
 - Медицинская генетика
 - Клиническая фармакология
 - Физиология и патофизиология
 - Морфология и патоморфология
 - Этика, деонтология, перинатальная психология.
- Клинические лекции.
- Аналитические обзорные статьи.
- Новости доказательной медицины.
- Дискуссионный клуб.
- Случаи из практики.
- Рекомендации для внедрения в практику (методические рекомендации, нововведения, информационные письма и т.д.).
- Новости научной жизни (информация о конференции, состоявшиеся и те, что планируются).
- Последипломное образование.
- Очерки по истории специальности.

Для публикации принимаются статьи на украинском, русском и английском языках объемом до 10 страниц (включая таблицы, иллюстрации, резюме, перечень ссылок и т.д.), лекции, обзорные - до 15 страниц, краткие сообщения, рецензии - до 5 страниц, другие материалы (исторические очерки, юбилеи) - 2-3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

К статье прилагаются:

- официальное направление установленного образца, с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью;
- заключение о биоэтической экспертизе,
- данные об авторах: ФИО, научная степень, ученое звание, место работы, должность, контактный телефон, e-mail и почтовый адрес для переписки.

Структура статьи

1. В заголовке статьи указывают: УДК (универсальный десятичный классификатор), инициалы и фамилия автора (авторов), название статьи; название организации (учебное заведение, НИИ, ЛПУ и т.д.), где выполнена работа, в именительном падеже, с обязательным указанием ведомственной принадлежности; страну, город.

Данный блок информации должен быть представлен как на украинском / русском, так и английском языках. Фамилии авторов рекомендуется указывать так, как в предыдущих публикациях или транслитерацией по системе BGN (Board of Geographic Names) <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>, паспортная транслитерация). Важно, чтобы было указано официально принятое название организации/ий, где выполнена работа.

2. Расширенное резюме на украинском, английском и русском языках не более 2 печатных страниц (название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город, страна и краткая информация о материале рукописи: введение, цель, материалы и методы, результаты исследования, выводы). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше).

Важно! Расширенное авторское резюме статьи является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и наукометрических базах данных, которые индексируют журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, по которым читателю должна быть понятна суть проведенного исследования. В соответствии с этим читатель определяет, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной информации. Тексты резюме должны быть аутентичными.

Опубликованное резюме будет доступно на сайте OJS и в электронной базе Украинского научно-образовательной телекоммуникационной сети «УРАН», которая предоставляет доступ для международных поисковых систем.

3. Ключевые слова: на украинском, русском и английском языках (разделительный знак «;»).

4. Текст статьи должен иметь следующие разделы:

• при публикации результатов оригинальных научных исследований - вступление, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, перспективы дальнейших исследований, литература (название разделов должно быть выделено жирным шрифтом);

• лекционные статьи - обоснование темы, план, основная часть (общепринятые подходы к представлению материала), заключительная часть;

• обзорные статьи - авторское решение изложения материала, обобщение (или выводы), рекомендации для развития научного направления и/или практической медицины;

• случаи из практики - авторское решение изложения материала.

Буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

5. Таблицы, иллюстрации и графический материал подаются с использованием редакторов Word с соответствующими ссылками в тексте, их количество должно соответствовать содержанию статьи. Графический материал не должен дублировать материалы таблиц. Графики и схемы не следует перегружать текстовой информацией.

Порядковый номер таблицы указывается сверху справа; ниже, на следующей строке пишется название таблицы. Порядковый номер рисунка указывается снизу слева под рисунком. После номера, на той же строке - название рисунка, на следующем - объяснение условных обозначений - цифр, букв и т.п. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение и метод окраски.

Цифровые результаты должны быть представлены в международных единицах (СИ). Нельзя употреблять сокращения, которые не являются общепринятыми. Названия фирм, реагентов и оборудования, использованных в работе, подаются в оригинальном написании с уточнением страны производителя.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи указываются цифрой в квадратных скобках; номер ссылки - в списке использованной литературы в порядке их цитирования в тексте. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Автор несет ответственность за правильность представления библиографических данных.

Количество цитируемых публикаций в оригинальных статьях не должна превышать 30 источников, в обзорных - 60 литературных источников, в лекциях и других материалах - не более 15.

Список литературы приводится в соответствии с требованиями государственного стандарта в соответствии с примерами оформления библиографического описания в списке источников (Бюллетень ВАК Украины, №2, 2007). Список литературы печатается на отдельном листе через 1,0 интервал в порядке их цитирования в тексте.

Для внесения статьи в систему OJS и электронной базы Украинского научно-образовательной телекоммуникационной сети «УРАН» (украинская, английская, русская версии), дополнительно к вышеуказанному перечню, авторам необходимо представить отдельным файлом следующие данные:

1. Сведения о каждом авторе (украинском, английском, русском языках):

1.1. Фамилия, имя, отчество рекомендуется указывать так же, как в предыдущих публикациях на английском языке или транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

1.2. E-mail.

1.3. Официально принятое название организации/ий, где выполнена работа (на украинском, английском и русском языках).

1.4. Почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов) на украинском, английском и русском языках.

2. Электронное фото автора / авторов статьи для размещения в электронной версии журнала.

3. Список библиографических источников:

Список библиографических источников составляется с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Правильное представление использованных источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности её авторов и организаций, где они работают.

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы - не более 60, в лекциях и других материалах - до 15 источников. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи подаются цифрой в квадратных скобках.

Ссылка на неопубликованные работы не допускаются. Автор несет ответственность за правильность представления библиографических данных.

Источники латиницей подаются в соответствии с требованиями Национальной медицинской библиотеки США, сайт: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Примеры представления библиографических источников:

- Библиографическое описание книги (после её названия): город (где выдана); после двоеточия название издательства; после точки с запятой год издания. Если даётся ссылка на главу книги: (авторы); название главы; после точки ставится «В кн .:» или «In:» и фамилия (и) автора (ов) или редактора (ов), затем название книги и выходные данные.

- Библиографическое описание статьи из журнала: автор(ы); название статьи; название журнала; год; том, в скобках номер журнала, после двоеточия цифры первой и последней страниц.

При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», В иностранных «et al.»; если в качестве авторов книг выступают

редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»

По новым правилам, учитывая требования таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть представлены не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных подаётся, повторяя в нём все источники литературы, независимо от того, есть ли среди них иностранные.

В романском алфавите для украиноязычных / русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор (ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Ukrainian, in Russian).

Транслитерация - механическая передача текста и отдельных слов, которые написаны одной графической системой, средствами другой графической системы при второстепенной роли звуковой точности, то есть передача одной письменности буквами другой.

Транслитерацию источников кириллицей в на русском языке можно осуществить автоматически на сайте: <http://www.translit.ru>. Система автоматической транслитерации литературных источников на украинском языке на сайте: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>.

Статья должна быть выверена орфографически и стилистически. Редакция оставляет за собой право исправления терминологических и стилистических ошибок, устранения иллюстраций, не имеющих прямого отношения к тексту статьи; сокращения текста статьи.

Статьи, присланные авторам для коррекции, в том числе, при неправильном оформлении списка литературы, необходимо вернуть в редакцию не позднее 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки изменяет предварительную дату его поступления с повторной регистрацией.

Материалы, оформленные с нарушениями требований биоэтической экспертизы, некорректные по содержанию, с грубыми статистическими ошибками, не подлежащими коррекции, возвращаются авторам. В случае отказа в публикации статьи автору отправляется мотивированное письмо. Экземпляр статьи остается в архиве редакции в электронном виде.

Недопустимо направлять в редакцию работы, которые были уже напечатаны или направлены для публикации в другие издания.

Редакция журнала предлагает редактирование и перевод полного текста статьи/ расширенного резюме для сайта OJS с языка оригинала на английский язык профессиональным переводчиком по индивидуальному заказу автора.

Оплата за редактирование / перевод и публикацию статьи проводится автором по итоговой стоимости согласно полученной квитанции.

После выхода номера журнала автор статьи или авторский коллектив (по первому автору) получает 1 экземпляр журнала почтовым переводом бесплатно.

Материалы для публикации и сопроводительные документы подаются на официальный сайт журнала <http://journals.urau.ua/index.php/2226-1230/user> или на e-mail: godovanets.yul@yandex.ru; neonatology@bsmu.edu.ua.

Контактный телефон ответственного редактора web-сайта:
+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

Переписка по вопросам издательской деятельности:

Почтовый адрес:

Д.м.н., профессору Годованец Юлии Дмитриевне.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

Буковинский государственный медицинский университет

Театральная площадь, 2; Черновцы, 58002. Украина

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

Контактные телефоны: +38 (050) 6189959; +38 (063) 3235718

Переписка по вопросам размещения рекламы и информации о лекарственных средствах:

Редакционный отдел ООО «РА» Дольче Вита», руководитель Шейко Ирина Петровна. Адрес: ул. Институтская 24/7, оф.11, г. Киев, 01021, Украина.

код ЕГРПОУ 37905676,

№ свидетельства плательщика НДС 200007843, ИНН 379056726511

Контактный телефон: 044-3313822

e-mail: d_vita@list.ru

Расчетный счет: 26001060743841 в КГРУ ПАО «КБ» Приват Банк», МФО 321842

Подписной индекс журнала «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»: 89773.

Подписка на 2017 год проводится через редакционный отдела журнала. Образец анкеты подписки представлены на сайте Ассоциации неонатологов Украины

web: <http://neonatology.com.ua> Заполненную анкету присылать на e-mail: d_vita@list.ru

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

Chapters of the journal:

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
- Results of theses and scientific-research works:
 - Neonatology
 - Resuscitation and intensive care of newborns
 - Neonatal surgery
 - Perinatal medicine
 - Pediatrics
 - Medical genetics
 - Clinical pharmacology
 - Physiology and pathophysiology
 - Pathomorphology
 - Ethics, deontology, perinatal psychology
- Clinical lectures
- Review articles
- News of evidence-based medicine
- Discussion club
- Practical cases
- Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
- News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
- Postgraduate education of physicians
- Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian and Russian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

The article is supplied with:

- official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed;
- conclusion of bioethics expertise;
- information about authors: full name, academic degree, academic rank, place of work, position, contact telephone, E-mail and address for correspondence.

Structure of the article

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.
2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian and Russian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval - 1,5; margins -2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),
3. Key words: in English, Ukrainian and Russian (separation mark ";").
4. The text of the article should contain the following parts:
 - when the results of original scientific studies are presented - introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);
 - lecture articles - substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;
 - review articles - authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;
 - practical cases - authors determine themselves how to present the material.Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.
5. Tables are given on separate pages; figures and photos - separate files in JPG format with a good quality. Their place in the article should be marked on margins; their number should be minimal (no more than three) and correspond to the content of the article. Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the

same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 15. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals» International Committee of Medical Journal Editors (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

To make the article in OJS and electronic database of the Ukrainian Scientific-Educational Network «URAN» (English, Ukrainian and Russian), in addition to the above list, the authors are supposed to submit a separate file containing the following information:

1. Information about each author (in English Ukrainian and Russian):

1.1. Surname, first name, middle name should be specified in the same way as in previous publications in English or transliterated system BGN (Board of Geographic Names), see. Site <http://www.translit.ru>.

1.2. E-mail.

1.3. Officially recognized name of the organization/s, where the work is conducted (in Ukrainian, Russian and English).

1.4. The mailing address of the organization to contact the author/s of the article (one for all the authors possible) in the Ukrainian, English and Russian languages.

2. Electronic photos of the author / authors of the article to be placed in the electronic version of the journal.

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site

<http://journals.uran.ua/index.php/2226-1230/user> or on e-mail: godovanets.yul@yandex.ru ; neonatology@bsmu.edu.ua.

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site:

+38 (050) 5606138 Hodovanets Oleksiy Sergiyovych

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

MD, Professor Hodovanets Yulia Dmytrivna

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Bukovinian State Medical University

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

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

Contact phone numbers: +38 (050) 6189959; +38 (063) 3235718

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.

Відповідальний редактор журналу - д.м.н., професор Годованець Ю.Д.
Відповідальний редактор електронної версії журналу в системі OJS - к.м.н. Годованець О.С.
Технічний редактор журналу - к.м.н. Бабінцева А.Г.
Коректор літературного тексту - Стахова Т.С.
Редагування англійського тексту – Ушко Т.В.
Дизайн та комп'ютерна верстка – Кудін Н.П.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу
правовласників

Підписано до друку 15.09.2016. Формат 64X90/9. Папір офсетний
Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.

Ум-друк. арк. 17.0
Тираж 1000 пр. Зам _____
Віддруковано: ТОВ "Типографія "Глосс".
02094 м. Київ, бул. Верховної Ради, буд. 21-а оф.78
тел./факс.: 044 586 43 59

Видавництво «КЖД «Софія»
Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.