



ISSN 2226-1230

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T. V, № 3(17), 2015





Шановні колеги!

Охорона материнства і дитинства є запорукою здоров'я й благополуччя майбутніх поколінь. Саме тому роль медичних працівників, які працюють в системі перинатальної медицини, завжди буде визначною. Кожен фахівець, який працює для збереження здоров'я і якості життя людини від народження, розуміє важливість єдиного підходу до вирішення будь-яких питань у межах міждисциплінарної інтеграції.

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина: перспективи розвитку та інноваційні технології медичної допомоги новонародженим», яка відбудеться на базі Буковинського державного медичного університету 10-11 вересня 2015 року, спільно з Асоціацією неонатологів України, має на меті обговорення у широкому загалі лікарів нагальних питань неонатології, неонатальної хірургії, дитячої анестезіології, неврології та реабілітології, педіатрії та сімейної медицини.

Наукова тематика конференції включає: перспективи розвитку неонатології та перинатальної медицини у світлі реформування медичної галузі України на період 2015-2020 років; сучасні стратегії діагностики, невідкладної допомоги та інтенсивної терапії, догляду та вигодовування новонароджених з перинатальною патологією; особливості надання допомоги дітям з малою та дуже малою масою тіла; ведення та особливості анестезіологічного супроводу новонароджених з гострою хірургічною патологією і вродженими вадами розвитку; організація напрямку педіатричної паліативної допомоги в Україні; перспективи впровадження системи «раннього втручання», катамнестичного спостереження та реабілітації дітей з перинатальною патологією; питання психологічної реабілітації сімей при тяжких формах перинатальної патології у новонароджених, методологічні підходи до психологічної реабілітації медичного персоналу при перинатальних втратах, а також, сучасні підходи до післядипломної освіти лікарів та молодших медичних працівників в неонатології.

Сподіваємося, що опубліковані матеріали стануть Вам у нагоді під час наукової та практичної діяльності. Бажаємо успіхів і наснаги у Вашій благородній професії!

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

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



Том V, №3(17), 2015

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

Засновники: Вищий державний навчальний заклад 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 наукометричні бази Google Scholar, WorldCat.

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медицинский научно-практический журнал

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.м.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства 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 закладу 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 репродукції і адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Гречанина О.Я. – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ «Харківський державний медичний університет МОЗ України»
Дронова В.Л. – д.м.н., перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»
Шуцько Є.Є. – д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний неонатолог МОЗ України
Горбатюк О.М. – д.м.н., професор кафедри дитячої хірургії НМАПО ім. П.Л. Шупика
Задорожна Т.Д. – д.м.н., професор, завідувач лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – **Клименко Т.М.**, д.м.н., професор
неонатальна хірургія – **Лосев О.О.**, д.м.н., професор
акушерство та гінекологія – **Юзько О.М.**, д.м.н., професор
пренатальна діагностика – **Лук'янова І.С.**, д.м.н., професор
педіатрія – **Нечитайло Ю.М.**, д.м.н., професор
медична генетика – **Горovenko Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
клінічна фармакологія, патофізіологія – **Ципкун А.Г.**, д.м.н., професор
патоморфологія – **Давиденко І.С.**, д.м.н., професор
етика, деонтологія, перинатальна психологія – **Чебан В.І.**, д.м.н., професор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

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

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

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

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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

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

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

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА

НЕОНАТОЛОГІЯ:

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

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

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

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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

ПЕДІАТРІЯ:

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

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Косуба 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 №10 від 22.06.2015 року*

ВИДАВЦІ

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

РЕДАКЦІЯ

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

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

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПІН 379056726511

Контактний телефон: +38 (044) 3313822

e-mail: neonatology@mail.ru

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

Передплатний індекс: 89773.

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

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

E-mail: godovanets.yul@yandex.ru; 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.

© Вищий державний навчальний заклад «Буковинський державний медичний університет МОЗ України

© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

ЗМІСТ

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ

<i>Ю.Г. Антипкін, Т.К. Знаменська, О.М. Дзюба, О.О. Дудіна., Т.В. Куріліна</i> РЕГІОНАЛІЗАЦІЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ.....	5
<i>А.М. Куртяну</i> РЕГИОНАЛЬНАЯ НЕОНАТАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА.....	17
<i>М.А. Знаменська, Г.А. Слабкий</i> АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА ПОШИРНОСТІ ХВОРОБ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ.....	24

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ

НЕОНАТОЛОГІЯ

<i>А.Д. Бойченко, М.А. Гончарь, А.В. Сенаторова</i> ДИНАМИКА СРЕДНЕГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.....	30
<i>Н.С. Капшученко</i> КРОВОТОК В СТРИАРНИХ АРТЕРИЯХ У ДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ АСФІКСІЇ ПРИ НАРОДЖЕННІ.....	35
<i>Т.К. Мавропуло, В.А. Шелевицька, В.С. Студнікова</i> ДІАГНОСТИКА ФУНКЦІОНУЮЧИХ ФЕТАЛЬНИХ КОМУНІКАЦІЙ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....	40
<i>Т.М. Клименко, В.Э. Маркевич, И.В. Тарасова, В.О. Петрашенко</i> ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РАННЕЙ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ.....	45
<i>О.С. Яблонь, Т.В.Бондаренко</i> ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	50

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

<i>І.М.Бензар</i> КОАГУЛЯЦІЙНІ ПОРУШЕННЯ У ДІТЕЙ З СУДИННИМИ АНОМАЛІЯМИ.....	56
<i>О.М. Горбатюк, К.М. Шатрова, Т.В. Мартынюк</i> МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ПЕРФОРАЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	62
<i>Д.Ю.Кривченя, І.М.Бензар, Є.О.Руденко, І.І.Шульжик</i> ПОВТОРНІ ОПЕРАЦІЇ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМИ ДІАФРАГМАЛЬНИМИ ГРИЖАМИ З ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ.....	67
<i>О.В. Спакхі</i> ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНОГО ГІПЕРТРОФІЧНОГО ПІЛОРОСТЕНОЗУ У ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ.....	72

ПЕДІАТРІЯ

<i>В.В.Безрук</i> ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, ВІКУ ТА СТАТІ ДИТИНИ.....	75
---	----

ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<i>І.Б.Венцківська, В.В.Біла., Я.М. Вітовський, С.С. Леуш, О.Б. Маланчук, О.С. Загородня</i> ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ НА ТЛІ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ.....	81
--	----

CONTENTS

ORGANIZATION AND THE PROSPECTS OF PERINATAL AID DEVELOPMENT

<i>Y.G. Antipkin, T.K. Znamenska, O.O. Dudina, T.V. Kurilina</i> THE REGIONALIZATION OF PERINATAL CARE IN UKRAINE – MODERN STATE OF PROBLEM....	5
<i>A. M. Curtianu</i> REGIONAL NEONATAL CARE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA.....	17
<i>M.A. Znamenska, G.O. Slabkyi</i> ANALYSIS OF MORBIDITY AND SPREAD OF DISEASES AMONG UKRAINIAN POPULATION.....	24

RESULTS OF THESES AND SCIENTIFIC-RESEARCH WORKS

NEONATOLOGY

<i>A.D. Boychenko, M.A. Gonchar, A.V. Senatorova</i> DYNAMICS OF THE MEAN PRESSURE IN THE PULMONARY ARTERY OF NEWBORNS IN NEONATAL PERIOD.....	30
<i>N.S. Kapshuchenko</i> DYNAMICS OF THE MEAN PRESSURE IN BLOOD FLOW OF STRIATAL ARTERIES IN FULL-TERM NEWBORNS WITH ASPHYXIA AT BIRTH.....	35
<i>T.K. Mavropulo, V.A. Shelevytska, V.S. Studnikova</i> DIAGNOSTICS OF FUNCTIONAL FETAL COMMUNICATIONS IN TERM NEWBORNS.....	40
<i>T.M. Klymenko, V.E. Markevych, I.V. Tarasova, V. O. Petrashenko</i> DIFFERENTIAL APPROACH TO DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF EARLY ANEMIA IN PRETERM INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME.....	45
<i>O. S. Yablon, T.V. Bondarenko</i> REMOTE CONSEQUENCES OF HYPOXIC -ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY OF NEWBORNS.....	50

NEONATAL SURGERY

<i>I.N. Benzar</i> COAGULATION DISORDERS IN CHILDREN WITH VASCULAR ANOMALIES.....	56
<i>O.M. Gorbatiuk, K.M. Shatrova, T.V. Martyniuk</i> MORPHOLOGICAL DIAGNOSE OF GASTRO-INTESTINAL PERFORATIONS IN NEWBORNS.....	62
<i>D.Yu. Kryvchenia, I.M.Benzar, Ye.O. Rudenko, I.I. Shulzhyk</i> REOPERATIONS IN HIGH RISK GROUP CHILDREN WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA.....	67
<i>O. V. Spakhy</i> DIAGNOSTIC PECULIARITIES OF CONGENITAL HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS IN CHILDREN TODAY.....	72

PEDIATRICS

<i>V.V.Bezruk</i> THE RATIONAL CHOICE OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN DEPENDING ON THE DISEASE, AGE AND SEX OF THE CHILD.....	75
---	----

PERINATAL MEDICINE

<i>I. B. Ventskovska, V.V. Bila*, Y. M. Vitovskiy, S.S. Leush, O.B. Malanchuk*, O.S. Zagorodnia</i> THE LABOUR COURSE AGAINST ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME.....	81
--	----

<i>В.В. Камінський, Н.М. Колесник</i> ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРВІКАЛЬНОГО ЦИТОКІНОВОГО БАЛАНСУ ПРИ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ.....86	<i>V.V. Kaminskiy, N.N. Kolesnyk</i> PECULIARITIES OF CERVICAL CYTOKINE BALANCE IN CASE OF ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY.....86
<i>М.О. Щербина, О.В. Ткачова, О.І. Скорбач</i> ПІДГОТОВКА ЕНДОМЕТРІЮ ДО ІМПЛАНТАЦІЇ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ.....89	<i>M.O. Scherbina, O.V. Tkacheva, O.I. Skorbach</i> PREPARATION OF THE ENDOMETRIUM FOR IMPLANTATION IN WOMEN OF THE REPRODUCTIVE AGE.....89
МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА	MEDICAL GENETICS
<i>З.І. Россоха, Н.Г. Горovenko, В.І. Похилько, С.П. Кир'яченко, Н.В. Ольхович</i> ГЕНЕТИЧНО ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯ ФОЛАТНОГО ОБМІНУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З КРИТИЧНИМИ СТАНАМИ.....94	<i>Z.I. Rossokha, N.G. Gorovenko, V.I. Pokhilko, S.P. Kyriachenko, N.V. Olkhovych</i> GENETICALLY SPECIFIED DISORDERS OF FOLATE METABOLISM IN NEONATES WITH CRITICAL CONDITIONS.....94
КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ	CLINICAL LECTURES
<i>Ю.Д. Годованец, А.С. Годованец, Т.А. Дроник</i> АСПЕКТИ КЛІНИКИ І ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕНОГО КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА.....100	<i>Yu. D. Hodovanets, A.S. Godovanets, T.A. Dronyk</i> THE ASPECTS OF CLINICAL MANIFESTATION AND DIAGNOSTICS OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN INFANTS100
ОГЛЯДОВІ СТАТТІ	REVIEW ARTICLES
<i>А.О. Біволяріу, І.В. Каліновська</i> ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ПОРУШЕНЬ СТАНУ ПЛОДА ПРИ ПЕРЕНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....106	<i>A.O. Bivolariu, I. V. Kalinovska</i> PECULIARITIES OF PATHOGENESIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY DEVELOPMENT AND DISORDERS OF FETUS STATE IN CASE OF PROLONGED PREGNANCY (REVIEW OF LITERATURE).....106
<i>Л.Д. Танцюра</i> БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У НОВОРОДЖЕНИХ. ЧАСТЬ І. ВЛИЯНИЕ БОЛИ НА ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА. НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ БЕЗБОЛИВАНИЯ.....110	<i>L.D. Tantsiura</i> PAIN SYNDROME IN NEWBORNS. PART I. THE IMPACT OF PAIN ON FURTHER DEVELOPMENT OF A CHILD. NON-PHARMACOLOGICAL METHODS OF PAIN RELIEF.....110
<i>І.О. Македонський, С.О. Яременко</i> СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ НОВОНАРОДЖЕНИХ (ОГЛЯДОВА СТАТТЯ).....116	<i>I.O. Makedonsky, S.O. Yaremenko</i> MODERN POSSIBILITIES OF DIAGNOSTIC AND SURGICAL TREATMENT OF NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS. (REVIEW ARTICLE).....116
РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ	RECOMMENDATIONS TO BE FULFILLED IN PRACTICAL WORK
<i>О.О. Ріга</i> РЕКОМЕНДАЦІЇ СТОСОВНО СКРИНІНГУ І МОНІТОРИНГУ СЛУХУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ.....128	<i>O.O. Riga</i> RECOMMENDATIONS FOR SCREENING AND MONITORING OF HEARING IN NEWBORNS AND YOUNG CHILDREN.....128
<i>Г.А. Павлишин, І.М. Сарапук, Н.В. Скубенко, Ю.Р. Максим'як</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ У ЛІКУВАННІ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....134	<i>H.A. Pavlyshyn, I.M. Sarapuk, N.V. Skubenko, Yu.R. Maksymyak</i> EFFICACY OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN ADMINISTRATION IN THE TREATMENT OF HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORN.....134
<i>М. М. Чуйко</i> СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА НЕОБХІДНІСТЬ, ВІК ПРИЗНАЧЕННЯ ТА ТРИВАЛІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАЛІЗА У ПРОФІЛАКТИЦІ ДЕФІЦИТУ ТА ЛІКУВАННІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У НЕМОВЛЯТ.....138	<i>M. M. Chuyko</i> CONTEMPORARY VIEWS CONCERNING THE NECESSITY, AGE OF INDICATION AND DURATION OF IRON ADMINISTRATION TO PREVENT DEFICIENCY AND TO TREAT IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN INFANTS.....138
ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ	PRACTICAL CASES
<i>О.В. Воробьева, О.К. Головка, Т.В. Лысенко</i> СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ: СИНДРОМ BLOCH-SULZBERGER.....143	<i>O.V. Vorobyova, O. K. Golovko, T. V. Lysenko</i> CASE FROM PRACTICAL EXPERIENCE: BLOCH-SULZBERGER SYNDROME.....143
<i>Н.В. Котова, Н. В. Сиволап</i> ІНТЕРСТИЦІАЛЬНА ЕМФІЗЕМА, ЩО ВИНИКЛА В ПЕРИНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ (P25.0).....148	<i>N.V. Kotova, N.V. Sivolap</i> INTERSTITIAL EMPHYSEMA OCCURRING IN PERINATAL PERIOD (P25.0).....148
ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛІ "НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА".....153	REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE».....153

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

УДК: 614.2:616-053.2"477"(-3)

Ю.Г. Антипкін, Т.К. Знаменська,
О.О. Дудіна *, Т.В. Куріліна

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології НАМН України»,
ДУ «Український інститут стратегічних
досліджень МОЗ України»*
(м. Київ, Україна)

РЕГІОНАЛІЗАЦІЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ
ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ – СУЧАСНИЙ
СТАН ПРОБЛЕМИ

Резюме. Створення системи регіональних перинатальних центрів є всесвітньо визнаним шляхом зниження перинатальних втрат, частоти формування хронічної захворюваності та інвалідності. У статті розглянуто сучасні аспекти регіоналізації перинатальної допомоги, подано визначення та функції її складових, основні проблеми та шляхи їх вирішення в Україні.

Ключові слова: регіоналізація перинатальної допомоги; перинатальний центр; вагітні жінки; новонароджений; перинатальні втрати; інвалідність.

Важливою проблемою демографічної політики України є прогнозоване подальше зниження численності її населення, що обумовлює необхідність забезпечення національної безпеки шляхом сприяння підвищенню народжуваності та збереженню здоров'я матерів та дітей. Резервним шляхом для зниження перинатальних втрат та формування хронічної захворюваності та інвалідності є розробка й впровадження організаційно-медичних технологій надання якісної медичної допомоги жінкам і дітям.

Збільшення захворюваності серед жінок репродуктивного віку є підґрунтям збільшення частоти хронічної патології та формування інвалідності серед народжених дітей, що потребує удосконалення системи медичного супроводу вагітних, новонароджених та дітей раннього віку.

Глобальна ініціатива ВООЗ «Зробимо вагітність безпечніше», яка стартувала у 2000 р., спрямована на попередження материнської і неонатальної смертності від більшості відомих нам причин та може бути впроваджена навіть в умовах обмеження ресурсів. Місія ВООЗ – забезпечення уряду та медичних закладів рекомендаціями та технічною підтримкою, гарантування того, що безпечне материнство та дитинство є пріоритетом національної політики та бюджету, а доказові норми та стандарти догляду застосовуються на практиці [34]. Серед головної діяльності ініціативи є кваліфікований супровід материнства та дитинства, доступність госпіталізації за умов виникнення ускладнень.

У Європейському регіоні ініціатива ВООЗ інтегрована з програмою «Підтримка ефективного перинатального догляду» – 11-ма специфічно розробленими для європейського регіону втручаннями [33]. Така сумісна ініціатива існує на трьох рівнях: системі охорони здоров'я, працівників охорони здоров'я та суспільства.

Основні стратегічні напрямки ініціативи:

- підтримка оцінки та планування на національному та регіональному рівнях,

- забезпечення есенціальним комплексом для тренінгу, моніторингу та ретельного оцінювання,
- підтримка впровадження стандартів якості догляду в пілотних регіонах як моделей проекту,
- забезпечення раціонального використання необхідних ліків, устаткування та ресурсів, доказових рекомендацій для рівнів охорони здоров'я,
- підтримка участі суспільства, жінки та родини.

Ключовий елемент успіху сумісної ініціативи – створення партнерських відношень з ключовими партнерами, агенціями та неурядовими організаціями у сфері перинатальної медицини. Проект сфокусований на вагітності, пологах та перинатальному періоді, а також на ролі первинного ланцюга охорони здоров'я. Метою є забезпечення покращень у трьох областях: якості допомоги, розвитку сервісу охорони здоров'я, залученні родини та суспільства.

Найбільшими проблемами у сфері медичної допомоги матері та дитини у європейському регіоні є поліпрагмазія, застарілі імперативні протоколи догляду («накази»); бар'єри доступу до необхідного сервісу, включаючи недостатність інформації та усвідомлення важливості охорони здоров'я, погана медична освіта та недостатність міжпрофесійного та мультидисциплінарного співробітництва.

У вересні 2000 р. ООН було розроблено вісім цілей розвитку Тисячоліття, які повинні були реалізуватися у 2015 р. всіма країнами співдружності. Основними з них є зменшення на 2/3 смертності серед дітей до 5 років та зниження показників материнської смертності на 3/4.

Прогрес у досягненні заявлених цілей характеризується ВООЗ як недостатній:

- зниження щорічної материнської смертності на 34 % (цільовий показник до 2015 р. – на 75%).
- зниження щорічної малюкової смертності на 30% (цільовий показник – на 66 %).

Причини малюкової смертності у розвинутих країнах:

- у неонатальному періоді: передчасні пологи, вроджені аномалії, ускладнення пологів у матері;

- у постнатальному періоді: вроджені аномалії, інфекції, травматизм, синдром раптової смерті немовлят.

Причини малюкової смертності у країнах, що розвиваються:

- у неонатальному періоді: низька маса тіла при народженні, асфіксія/травма, правець, пневмонія;
- у постнеонатальному періоді: інфекції, травми, недостатність харчування [22].

Відповідно до концепції епідеміологічного переходу, у малюковій смертності із завершенням кожної стадії вичерпуються можливості попередніх стратегій боротьби за її зниження [6, 17, 21].

Перший епідеміологічний перехід відбувся у 70-ті роки ХХ сторіччя: зниження смертності від інфекційних захворювань (8-10 на 1000 народжених).

Другий епідеміологічний перехід проходить у теперішній час: зниження смертності від перинатальних чинників та вроджених вад розвитку (у середньому 1-4 на 1000 народжених; у Швеції – 2,3 %, у Японії – 2,5 %, у Люксембурзі – 1,9 %).

До зниження перинатальної захворюваності та смертності призвело впровадження комплексу організаційно-технологічних заходів, які базуються на принципах доказової медицини:

- регіоналізація перинатальної медичної допомоги,
- антенатальна профілактика РДС кортикостероїдами,
- застосування антибіотикотерапії у вагітних/породіль з високим ступенем інфекційного ризику,
- впровадження новітніх технологій респіраторної підтримки у новонароджених (сурфактант-

замісна терапія, неінвазивні методи вентиляції легень та ін.),

- реанімація у пологовому залі із застосуванням низьких концентрацій кисню або кімнатним повітрям,

- відтерміноване клеювання пупкового залишку,
- профілактичне введення вітаміну К,
- стандартизація та суворе дотримання технологій базового неонатального догляду (сприяння ранньому грудному вигодовуванню, дотримання ланцюга теплового захисту, створення розвиваючого оточення, метод «мати-кенгуру» та ін.) [29].

У країнах з високим рівнем плодово-малюкових та материнських втрат вирішальне значення має переорієнтація на регіоналізацію перинатальної допомоги [2, 31].

Перинатальні втрати є міждисциплінарною проблемою [27]. Стратегії медичного супроводу матері та дитини потребують:

- забезпечення широкого доступу до сервісу,
- ранньої ідентифікації ступеня ризику,
- забезпечення тісного зв'язку рівнів медичної допомоги з відповідними ризиками у матері та дитини,
- гарантування суворого дотримання стандартів, безперервності та всебічності допомоги,
- ефективне використання ресурсів,
- попередження використання ресурсів.

Для успішного впровадження стратегій повинні бути ідентифіковані та еліміновані структурні, фінансові та культурні бар'єри (рис.1).

Отримані численні докази вирішального впливу здоров'я при народженні та протягом періоду ранньо-



Рис. 1. Багатофакторна залежність репродуктивного здоров'я

го дитинства обумовлюють необхідність впровадження політики та інтервенцій, які можуть покращити такі наслідки. Важливість стану здоров'я матері не тільки під час настання вагітності, але також у період її планування, підкреслюються багатьма фахівцями не тільки перинатальної галузі [12, 19, 28]. Вважають, що біологічні, поведінкові, психологічні ризики та вплив оточуючого середовища можуть критично впливати на стан нащадків. Зокрема, материнське здоров'я до, під час та між вагітностями, умови народження, рівень закладу, який надає допомогу, впливають на стан народженої дитини [12, 28].

Частота розладів стану здоров'я вагітних жінок, як соматичного характеру, так і акушерсько-гінекологічного спектру, свідчить на користь розвитку

політики та програм, які підкреслюють важливість обстеження жінок, як одного з важливих шляхів зменшення ризику негативних перинатальних наслідків. Материнські фактори ризику, які впливають на стан майбутньої дитини, включають хронічну патологію, фізичний розвиток, стан харчування, доступ до медичних закладів відповідного профілю, вживання алкоголю та паління, проблеми психічного здоров'я, зокрема, депресія (рис.2).

Історія регіоналізації перинатальної допомоги. Вперше регіоналізація перинатальної допомоги у вигляді розвитку центрів для передчасно народжених дітей розпочалася у 1930-1940 роках у США [7, 17, 21]. З цього часу центри для недоношених дітей розповсюджувалися по всій країні та були маленьким

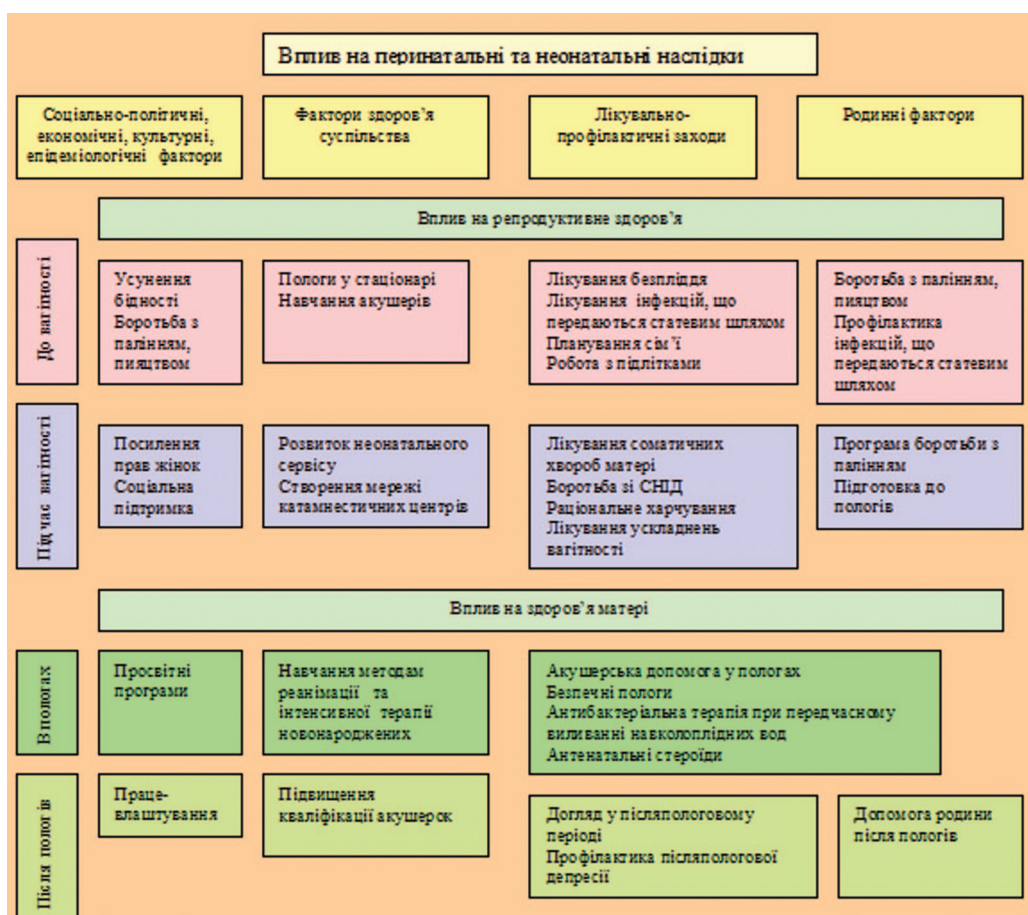


Рис. 2. Шляхи впливу на перинатальні/неонатальні наслідки в області репродуктивного здоров'я матері

кроком до стандартизації перинатальної допомоги з впливом на дитячу смертність. Набагато пізніше зусилля для впровадження регіональних програм з метою покращання доступу до медичних установ, збільшення числа відповідних спеціалістів або переміщення фахівців були фінансовані за рахунок федерального бюджету. Залучення великої кількості державних, приватних та волонтерських фондів фінансування, які на той час були розрізненими за напрямками та засобами впливу, сприяли позитивним результатам регіоналізації на неонатальні наслідки [18]. Так, з 1959 до 1965 року малюкова смертність становила 25 на 1000 народжених. Протягом наступних 15 років на фоні розвитку регіональних перинатальних центрів малюкова смертність знизилася на 50 %, до 13 на 1000. У подальшому малюкова смертність ніколи не знижувалася так драматично, але і перинатальна регіоналізація не розвивалася такими швидкими темпами, як раніше. На сьогодні малюкова смертність у США становить 6,8 на 1000, з удвічі збільшеною частотою серед темношкірого населення (14/1000) проти світлошкірого (5,7/1000).

У той самий час, як покращання перинатальних наслідків стали найбільшим надбанням програми, регіональна перинатальна освіта, збільшення ролі медичних сестер, міжлікарняна взаємодія, розподіл сервісу та систем розвитку були ідентифіковані, як досягнення з погляду макроконцепції регіоналізації [13, 30]. У подальшому саме покращання якості перинатальної допомоги стало найбільшим інструментом для покращання наслідків для матерів та їх

дітей.

Видання у 1976 р. книги «Покращуючи наслідки вагітності» - *Toward Improving the Outcome of Pregnancy: Recommendations for the Regional Development of Maternal and Perinatal Health Services* (TIOP I, White Plains, NY: March of Dimes Birth Defects Foundation) визнано як історична подія від формального прийняття концепції регіонального розподілу ресурсів відповідно до потреб та як поштовх для швидкого розповсюдження регіоналізації у США [32]. Федеральне та державне керівництво агенцій з материнського та дитячого здоров'я активно залучалися у впровадження політики та імплементацію програми. Ця програма дозволила досягти вражаючих успіхів по зниженню рівня перинатальної смертності та захворюваності та продовжує розвиватися.

Наприкінці XIX сторіччя така перинатальна активність, як ідентифікація ризиків, транспортування пацієнтів, впровадження технологічно удосконаленого устаткування та використання концепції рівнів медичної допомоги стало стандартом догляду [2, 4]. Збільшення кількості неонатологів більше ніж у 4 рази та розвиток мережі неонатальних відділень інтенсивної терапії, часто у маленьких лікарнях, генерувало проблему «дерегіоналізації». Тому в 1993 р. перевидання керівництва TIOP II включило наступні рекомендації: поширити рекомендації з головним наголосом на лікарняному догляді навколо часу народження для досягнення найбільш всебічного спектру, що включає пренальну та прекоцепційну до-

помогу; розповсюдити використання електронних систем даних для покращання якості допомоги та підвищення відповідальності; посилити роль регіональних перинатальних центрів [17, 31]. Єдиний погляд на програму з регіоналізації значно покращив якість перинатальної допомоги.

Вважається, що саме впровадження у систему перинатальної практики визначення рівнів надання медичної допомоги, яке було деталізовано та описано Американською академією педіатрів та Американською колегією акушерів-гінекологів у національних рекомендаціях, допомогло досягти якості допомоги у складному забезпеченні сервісу перинатального догляду [2, 4, 32].

Смертність передчасно народжених дітей збільшується при народженні поза закладами III рівня. Аналіз 41 американського та не американського досліджень від 1976 до 2010 рр. для глибоко недоношених дітей становить 38 проти 23% [7, 21, 22]. До 60-70 % у структурі ранньої неонатальної смертності становить передчасне народження. Біля 85 % немовлят з дуже низькою масою тіла при народженні виписуються додому після лікування у великих перинатальних центрах [24]. Протягом 2 років після виписки до 5 % з них помирають від ускладнень, які пов'язані з передчасним народженням [2, 21, 29].

Діти з екстремально низькою масою тіла при народженні, які народилися у перинатальних центрах III рівня, особливо з великим об'ємом таких пологів, у наступному демонструють кращі короткострокові результати, ніж малюки, які транспортувалися у такі центри після народження [8, 22].

В області перинатального сервісу існує широке різноманіття моделей, яке залежить від ставлення суспільства та держави до кількості та потужності пологових закладів та їх зв'язків із спеціалізованими неонатальними закладами або відділеннями. Вважається, що велика кількість малопотужних пологових закладів є небезпечним через низьку кваліфікацію персоналу. Наявність великих пологових закладів різних рівнів є запорукою народження дитини в установі, належній по групі перинатального ризику. У той самий час широка мережа спеціалізованих пологових закладів сприяє розвитку між лікарняних зв'язків для своєчасного та належного спрямування жінки.

Етапи розвитку перинатальної медицини в Україні.

Шляхом досягнення високої якості й ефективності перинатальної допомоги є концептуальна модель динамічного спостереження за станом здоров'я жінок репродуктивного віку та їх дітей, яка базується на створенні трирівневої системи надання медичної допомоги, формуванні єдиної інформаційної національної мережі, провідна роль у якій належить перинатальним центрам, індивідуального підходу та дистанційних технологій маршрутизації вагітних та новонароджених.

Світовим досвідом обґрунтовано необхідність створення при перинатальних регіональних центрах спеціалізованих підрозділів (відділення катамнезу дітей з перинатальною патологією, відділ інформаційних та телемедичних технологій, відділ дистанційної освіти та консультування, центр медико-психологічної і педагогічної реабілітації) [13, 22, 23, 24, 25]. Вимогами ефективного функціонування системи регіональної перинатальної допомоги є реально

діюча система оцінки якості медичної допомоги та її інтеграції зі спеціалізованими закладами [30]. Фахівцями з перинатальної медицини рекомендовано розширення меж профілактики перинатальних факторів ризику на прегравідарний період у жінок репродуктивного віку та протягом перших трьох років дитини.

Основи перинатальної служби були закладені із започаткуванням організації палат другого етапу виходжування в акушерських стаціонарах з наступним створенням відділень виходжування новонароджених при дитячих лікарнях та спеціалізованих пологових будинках. Новим кроком стала організація перинатальних центрів на функціональній основі для вагітних високого ризику з перинатальною патологією. Така перебудова сприяла позитивній динаміці показників репродуктивного здоров'я та репродуктивних втрат. Однак, тільки регіоналізація перинатальної допомоги зі створенням сучасних регіональних центрів III рівня, реструктуризація за рівнями надання медичної допомоги та маршрутизація пацієнтів, впровадження стандартів на засадах доказової медицини є сучасним підходом до системи охорони здоров'я матері та дитини.

До початку програми регіоналізації перинатальної допомоги в Україні існувала широка мережа рододопомічних закладів, включаючи розгалужену систему амбулаторної допомоги, що, з першого погляду, забезпечувало доступність медичної допомоги. Але високий ризик ускладнень та негативні показники материнської та малюкової смертності у закладах з низькою потужністю, висока частота інвалідності, гальмування впровадження новітніх технологій виходжування та стандартів надання допомоги, недостатнє забезпечення високо технологічним обладнанням, високий рівень економічних витрат було підґрунтям розробки концепції регіоналізації перинатальної допомоги [1].

Відповідно до Національного проекту, який стартував у 2011 р., державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року», Закону України від 05.03.09 р. № 1065 про Загальнодержавну програму до 2016 р. «Національний план дій відносно реалізації Конвенції ООН про права дитини», Постанови Кабінету Міністрів України від 27.12.2006 р. № 1849 «Про затвердження Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року», були розроблені нормативно-правові основи з регіоналізації перинатальної допомоги. У рамках цього проекту створено низку наказів МОЗ України, які обґрунтували та забезпечили закріплення зон обслуговування за перинатальними центрами, розподілення потоку при госпіталізації за рівнями, затвердили форми моніторингу показників, визначили органи оперативного контролю та клінічного аудиту, запровадили моніторинг основних показників роботи перинатальних центрів та в цілому по регіонам, створили підґрунтя до створення системи безперервного підвищення кваліфікації персоналу та якості перинатальної допомоги [1].

Характеристика перинатальної допомоги в Україні, яка обумовила необхідність впровадження реструктуризації та регіоналізації:

- відсутність єдиної моделі надання медичної допомоги новонародженим в Україні;
- розташування відділень інтенсивної терапії но-

вонароджених (ВІТН) у лікувальних закладах усіх рівнів та типів;

- наявність відділень інтенсивної терапії, у яких об'єднані педіатричні та неонатальні ліжка;
- відсутність нормативних документів щодо кількості ліжок ВІТН на 1000 народжених;
- диспропорційність забезпечення різних областей ліжками неонатальної інтенсивної терапії;
- відсутність можливостей для цілодобового лабораторного обстеження новонароджених у більшості неонатальних ВІТН;
- низький рівень забезпечення комп'ютерами та доступом до Інтернету для автоматичного ведення стандартизованих медичних форм та дистанційного консультування;
- відсутність єдиних уніфікованих стандартизованих комп'ютерних програм для ведення лікувально-діагностичного процесу;
- вкрай низький рівень укомплектованості ВІТН лікарським персоналом та медичними сестрами відповідної кваліфікації;
- рівень оснащення не відповідає існуючим нормативам та міжнародним стандартам;
- висока питома вага дітей, які народжуються у акушерських стаціонарах без ліжок інтенсивної терапії і, як наслідок, значна питома вага дітей, які транспортуються у дитячі лікарні з акушерських стаціонарів;
- лікування новонароджених з екстремально малою масою тіла при народженні у лікарнях усіх рівнів;

- диспропорційність показника летальності у різних ВІТН, що свідчить про дефекти організації служби в різних регіонах.

Регіоналізація перинатальної допомоги: визначення, шляхи впровадження.

Головною метою створення галузі перинатальної медицини є зниження материнської та малюкової смертності через забезпечення принципу вільного доступу до висококваліфікованої медичної допомоги з максимальною ефективністю економічних вкладів. Концепція регіоналізації перинатальної допомоги базується на теорії рівнів догляду для забезпечення відповідності між рівнем клінічних навичок та необхідними умовами догляду [4, 5, 23]. Такий підхід забезпечується розвинутою інфраструктурою транспорту, наявністю засобів зв'язку, мережі медичних установ та спеціалістів різних категорій та рівнів.

Основними принципами перинатальної регіоналізації є географічна та комунікаційна доступність, медико-технічна і матеріальна доступність, людські ресурси, доступність втручань, які базуються на доказовій медицині та наявність науково-дослідницьких установ з охорони здоров'я матері та дитини або клінічних баз кафедр медичних інститутів [2, 4, 5, 13, 22, 31].

Розвиток регіоналізації також обумовлений неможливістю всіх акушерських лікарень підтримувати вимоги до забезпечення сучасним обладнанням, впровадження інноваційних технологій догляду та забезпечення кадрами.

Регіоналізація системи перинатальної допомоги рекомендована для забезпечення умов, які відповідають стану здоров'я матері та дитини, а також, сприяють досягненню оптимальних наслідків з максимальним економічним ефектом.

Регіоналізація покращує наслідки для пацієнтів

через два механізми: покращені наслідки при великих обсягах у високо спеціалізованих центрах та покращену координацію догляду у межах географічного регіону [35].

Кроки регіоналізації:

- паспортизація ЛПУ,
- ефективне фінансування,
- розподілення закладів регіону за рівнями надання медичної допомоги,
- оснащення та модернізація відділень,
- розрахунок та організація достатньої кількості ліжок,
- розробка маршрутизації пацієнтів у межах регіону та держави,
- аудит якості та ефективності регіоналізації за специфічними показниками, аналіз безпеки, дотримання стандартів лікування [7, 13, 23].

Державна перинатальна регіоналізація, також відома як регіональні перинатальні центри або система регіональних перинатальних центрів, може бути описана як скоординована система допомоги, яка пропонує весь діапазон сервісу вагітним жінкам та їх немовлятам, існує по всій державі у досяжному географічному районі; у цих лікарнях є відповідні технології для забезпечення сервісу вагітним та їх дітям; вагітні та діти спрямовуються таким чином, що догляд відповідає їх потребам (відповідно рівню медичної допомоги); існує відповідний транспорт між різними рівнями закладів перинатальної допомоги, бажано до розвитку ускладнень; покращання якості, у формі регулярного обміну серед родопомічних закладів у регіоні, огляду та обговорення правомірності та своєчасності і наслідків переводів; результати різних процесів і перинатальні наслідки накопичуються, аналізуються та розповсюджуються не тільки для покращання якості, але й для інформування регіональних учасників перинатального сервісу [1, 13, 16].

Пропозиції наступних ключових стратегій: залучати професіоналів для поєднання зусиль; створювати та розвивати регіональні команди для досягнення кінцевих результатів міжнародних та національних проектів та діяльності, що спираються на доказові дані; створення міжрегіонального консорціуму для забезпечення взаємодії серед регіональних команд (міжрегіональні зусилля необхідні для інтеграції регіональних спроб та створення широкої бази для загального вивчення, регулярні засідання є механізмом для розділення стратегій, уроків та ідей); розвиток структури, вимог та дій у регіональній перинатальній програмі (дизайн за принципами Data Use Institute та Centers for Disease Control and Prevention (CDC), який передбачає 4 провідних принципи – фокусування на використанні даних, наголос на команді, закріплення лідерства у ядрі команди, використання суміші технологічних методів та аудит просвітних принципів) [2, 27, 31]. Члени таких регіональних команд повинні володіти медичними, статистичними, епідеміологічними навичками, знаннями в області здоров'я суспільства та державних програм. Це повинна бути модель суспільної, перехресної поведінки, необхідної для регіонального рівня.

Регіоналізація є критичною для покращання перинатальних наслідків:

- організація координованого продовження перинатальної допомоги

натального сервісу у географічному регіоні,

- збільшення виживання дітей з груп високого ризику,
- концентрація відносно рідких випадків у декількох установах,
- централізація високо коштовних технологій,
- забезпечення можливостей для клінічних команд щодо підвищення кваліфікації [6, 8, 20, 22, 28, 32].

Інші фактори, які можуть впливати на перинатальні наслідки:

- обсяг ВІТН, який обумовлює рівень кваліфікації персоналу,
- рівень акушерського сервісу (антенатальні стероїди, антибактеріальна терапія при передчасному виливанні навколоплідних вод),
- рівень штату медичних сестер,
- статус населення (рівень життя у регіоні, расові та культурні особливості),
- підходи до агресивної реанімації,
- вроджені аномалії – типово не рахуються,
- друковані інструкції [2, 5, 13, 18, 21].

В Україні регіоналізацію перинатальної медичної допомоги проводять відповідно до світових стандартів з визначення рівнів допомоги:

I – основний, допомога здоровим новонародженим із забезпеченням персоналом та обладнанням для виконання неонатальної реанімації, оцінки стану дитини, проведення постнатального догляду, стабілізації дитини до переводу її на відповідний рівень забезпечення (за необхідністю);

II рівень – спеціалізований, проведення догляду для дітей, порушення стану здоров'я яких повинні розрішитися у короткий відрізок часу або для тих, хто відновлюється після інтенсивного лікування;

III рівень – найвищий рівень спеціалізації, проведення всебічної допомоги для критично хворих дітей, включаючи виходжування глибоко та екстремально недоношених новонароджених, проведення хірургічних втручань, застосування інноваційних методів діагностики та лікування [4].

Перегляд рівнів неонатальної допомоги при паспортизації лікувальних закладів є основою для порівняння наслідків по стану здоров'я, використаним ресурсам та вартості догляду, уніфікації визначень для педіатрів та інших професіоналів охорони здоров'я, які приймають участь в організації догляду за новонародженими, та їх батьків, базою для постійної стандартизації догляду інститутами та іншими організаціями, сфокусованими на покращання

перинатальної допомоги.

Ефективність регіоналізації визначається ступенем інтеграції міністерств та відомств (МОЗ України, НАМН України, МОН, МНС та ін.), що базується на уніфікації термінології, загальній базі даних, стандартах медичного супроводу на засадах доказової медицини та найкращих світових практик [18, 30, 31].

Регіоналізація перинатальної медицини – оптимальний варіант перебудови цього сектору медичної допомоги, але на теперішній час вона нажалі не відповідає існуючій нормативно-правовій базі, а система фінансування не дозволяє провести повний обсяг реструктуризації та здійснити функції, особливо в установах II рівня.

Реструктуризація за рівнями передбачає не тільки створення мережі перинатальних центрів та їх технічне оснащення в умовах регіоналізації допомоги матерям та їх дітям. Необхідною є розробка організаційних моделей перинатальної допомоги у кожному регіоні в залежності від його особливостей, створення алгоритмів ведення патологічних станів у вагітних та їх дітей на всіх рівнях надання медичної допомоги, визначення листів маршрутизації у регіоні, організацію системи підготовки регіональних тренерів з акушерства і неонатології з навчанням у стимуляційних центрах, запровадження єдиних стандартів для проведення аудиту, моніторингу діяльності закладу, експертної оцінки ефективності, якості лікування та безпеки пацієнтів.

Запровадження регіоналізації перинатальної допомоги сприяло змінам парадигми освіти медичного персоналу. Сучасна медична освіта не є універсальними знаннями на все життя, а процес безперервного навчання, який закінчується лише після припинення медичної практики. В умовах реформування перинатальної допомоги доцільний перегляд стандартів освіти з впровадженням постійного проблемно-орієнтованого навчання на засадах інтерактивного підходу, що включає перегляд підходів до основних акушерських та неонатальних станів, оцінку технічних можливостей моніторингу з його стандартизацією, навчання статистичним основам, огляд та оцінку сучасних методів візуалізації, розвиток володіння методами неінвазивної діагностики [11, 19, 30].

Кваліфікаційний рівень проведення медичного супроводу пологів та ведення новонароджених визначає рівень виживання дітей у неонатальний період (рис.3).

У рамках реорганізації перинатальної допомоги в Україні розпочато підготовку медичних кадрів від-



Рис.3. Кваліфікація персоналу та рівень неонатальної смертності

повідно до міжнародних стандартів: постійно діючі семінари, тренінги, підготовка на робочих місцях, тематичне удосконалення, відпрацювання практичних навичок в учбових центрах.

Проблемним залишається підвищення рівня фахівців середнього медичного персоналу, для яких необхідний перегляд програм навчання, розвиток системи післядипломної освіти, дистанційного навчання, створення навчально-симуляційних центрів для оволодіння практичними навичками. У цьому напрямку вже традиційними стають науково-практичні конференції для медичних сестер, які працюють у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії та/або фізіології. У 2014 році у рамках діяльності українсько-швейцарської програми «Здоров'я матері та дитини» видано «Посібник для дитячих медичних сестер відділень новонароджених», у якому висвітлені стандартизовані підходи до неонатального догляду та проведеному втручанню.

Перспективою для підвищення якості надання допомоги та удосконалення роботи перинатальних центрів є створення багатofункціональних учбових центрів з безперервного навчання професіоналів. Основою роботи таких центрів є не тільки традиційне навчання, але й розвиток дистанційного навчання, тематичних телеконференцій та тренінгів, широкий доступ до професійних Інтернет-ресурсів, відпрацювання навичок у симуляційних центрах [9, 11, 14, 25].

Запорукою високої якості надання медичної допомоги матерям та дітям у перинатальному центрі є дотримання визначених стандартів, які базуються на нормативно-правовій базі, покрокове виконання клінічних протоколів, а також постійне підтримання професійного рівня усіх учасників як процесу медичного супроводу вагітної, так і догляду за новонародженими. Для забезпечення виконання цих умов необхідна постійна робота низки навчальних тренінгових центрів різних рівнів [11, 13, 30, 35].

Симуляційні центри на теперішній час є світовим стандартом підготовки фахівців. Це пов'язано з тим, що симуляційний тренінг реалістично створює ключові візуальні, слухові, тактильні симуляції реальних клінічних ситуацій для закріплення досвіду, який імітує стани, які зустрічаються при роботі з реальними пацієнтами. Відповідно вимог ААР (Американської Академії Педіатрів), лікар, який працює у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії, повинен пройти не менше 100 годин теоретичного та практичного навчання кожні 2 роки, з ресертифікацією Національним комітетом з сертифікації лікарів кожні 5 років [13, 15].

Враховуючи вище наведене, в Україні назріла необхідність створення національного/ регіональних тренінгового центру, на базі якого сертифіковані та досвідчені тренери-спеціалісти з акушерської та неонатальної медицини зможуть сформувати та навчити команду для кожного колективу в залежності від потреб регіону. Національний або регіональні (південний, північний, західний, східний, центральний) тренінгові центри зможуть надавати методично-організаційну допомогу мережі регіональних перинатальних центрів та будуть виступати експертами всіх тяжких випадків (материнська смертність, перинатальні втрати, інвалідність дитини за перинатальними чинниками). Метою роботи тренінгового центру також є перегляд та впровадження національних стандартів з перинатальної медицини та педіатрії раннього віку.

Створення ресурсних симуляційних центрів при кожному регіональному центрі III рівня у подальшому дозволить підвищити кваліфікацію фахівців до найвищого рівня, відпрацювати новітні методи втручань, забезпечити безперервну освіту спеціалістів як ПЦ, так і регіональних перинатальних закладів інших рівнів.

Доцільним є погодження програм підготовки спеціалістів у тренінговому центрі з програмами підготовки студентів та лікарів під час післядипломної освіти на відповідних кафедрах.

Більшість випадків неонатальної смертності та захворюваності може бути попереджена простими низьковитратними втручаннями, спрямованими на покращання якості охорони здоров'я, організації системи охорони здоров'я та участі родини та суспільства [11, 12, 20]. Основними сферами тренінгів є:

- дисемінація використання міжнародних визначень перинатальних та неонатальних станів;
- впровадження концепцій ефективності, безпечності, факторів ризику, ведення випадків, цілісного єдиного підходу до пацієнта;
- забезпечення доказової політики догляду та фінансово ефективних втручань, міждисциплінарного співробітництва, комунікації та консультування;
- покращання реєстрації клінічних даних та накопичення епідеміологічних даних та їх оцінка;
- обговорення підходів до перинатального сервісу та укріплення системи охорони здоров'я, практик родини та суспільства.

Дистанційне навчання явило обнадійливі результати для безперервного тривалого навчання лікарів та медичних сестер. Ця модель зв'язку ідеально підходить для спеціалістів віддалених районів. Навчання та консультування, що базується на засобах телемедицини, у комбінації з дисемінацією протоколів, може бути ефективним у покращенні доступу до необхідної спеціалізованої допомоги для ведення вагітності високого ризику, особливо у сільських районах та при недостатньому забезпеченні штатів [9, 14, 25, 26].

Наданням реалізації національного проекту з регіоналізації перинатальної допомоги є створення сучасної системи телекомунікаційних зв'язків, що значно вплинуло на покращання якості медичної допомоги і підвищення кваліфікації персоналу [9]. Створення такої системи дозволило не тільки проводити науково-практичні конференції одночасно по всім регіонам, але й швидко організувати консультації з провідними спеціалістами спеціалізованих закладів (генетики, кардіології, хірургії, пульмонології, спеціалісти УЗД та ін.) для вирішення питань діагностики і лікування як для вагітних, так і для їх дітей. Можливість прямого контакту з персоналом перинатальних центрів (ПЦ) дозволяє швидко трансформувати доказові дані у клінічну практику, розповсюдити рекомендації для стандартизації допомоги. Особливо цінним, але водночас відповідним, є консультування спеціалістів, які орієнтуються на моделі розпізнавання – радіологи, офтальмологи, судинні спеціалісти [26].

Якість медичної допомоги у системі регіональних перинатальних центрів визначається як ступінь відповідності характеристик наданої медичної допомоги потребам та очікуванням пацієнтів, сучасному

рівню медичних технологій та ресурсів [2, 28, 31].

Принципи удосконалення роботи ПЦ базуються на системі принципів удосконалення управління якістю, яка була запропонована у 1980 р. Уільямом Демінгом:

- постійна мета – безперервне покращання сервісу



- пріоритет - управління над контролем
- безперервне навчання персоналу на місцях
- заохочення постійного навчання та самоосвіти
- персональний вибір програм навчання.

Для визначення відповідей на питання: «чи робимо ми те, що потрібно?» та «чи робимо ми так, як потрібно?» – запропоновано систему моніторингу перинатальної допомоги (рис. 4).



Рис.4. Система моніторингу перинатальної допомоги – інструмент інтегрованого управління якістю

моги сприяла зміні парадигми погляду на стан пацієнта [31, 33]. Якщо у XIX-XX сторіччях на підставі діагностики патологічного стану призначалося відповідне лікування, то на кінець XX – початок XXI сторіччя встановлення схильності пацієнта до патологічних станів сприяло розвитку системи раннього виявлення та профілактики захворювань.

Ефективна оцінка якості роботи ПЦ можлива лише за умов правильної статистики на всіх рівнях надання медичної допомоги матерям та дітям у регіоні. Адекватна статистика є інструментом управління ситуацією [1, 2, 30, 31, 35].

Оцінка якості діяльності повинна проводитися у двох напрямках:

1. оцінка стандартних демографічних та статистичних показників;

2. тестування змін за специфічними індикаторами (коефіцієнт централізації за питомою вагою неонатальної смертності, передчасних пологів на кожному рівні, індекс неонатального транспортування, індекси застосування стандартів при веденні вагітності, пологів та основних патологічних станів для матері та новонародженого).

Основні причини недостатньої концентрації вагітних та дітей високого ризику у закладах III рівня надання медичної допомоги:

- дефіцит реанімаційних ліжок,
- недостатня оснащеність відділень ПЦ III рівня,
- недостатня концентрація вагітних із загрозою

передчасних пологів до 32 тижнів в установах перинатальної допомоги III рівня.

Основні причини незадоволення медичною допомогою:

- дефіцит медичних кадрів,
- недостатність матеріально-технічної бази лікувально-профілактичних установ,
- незручний графік роботи,
- обмеження доступності окремих видів медичної допомоги,
- недотримання персональних норм етики,
- нераціональне обмеження лікувально-діагностичного процесу.

Зовнішньополітичний курс України на інтеграцію держави у європейські структури обумовлює увагу суспільства, зокрема медичного, до розвитку інформаційних технологій. Основна ідея світових проектів медичних інформаційних систем полягає у створенні інтегрованих систем цілих міст та регіонів у єдину національну галузеву мережу [10, 14, 15, 25, 31].

Поштовхом для створення вітчизняної медичної інформаційної системи DORADO була потреба в оперативному аналізі та моніторингу перинатальних показників, необхідність оцінки ефективності та безпеки нових перинатальних технологій та забезпечення наступності у роботі міждисциплінарної команди, включаючи етап катамнестичного спостереження за немовлятами групи високого ризику з розвитку хронічної захворюваності, інвалідності та затримки розвитку.

Застосування автоматичної інформаційної системи надасть можливість:

- ведення уніфікованої єдиної електронно-паперової медичної документації та звітності,
- отримання у реальному часі інформації про якість перинатальної допомоги,
- створення єдиної бази пацієнтів за будь-якими нозологіями в умовах як стаціонарного, так і амбулаторного лікування,
- удосконалення системи наступності різних підрозділів та етапів догляду,
- оновлення стандартів та протоколів,
- постійного системного моніторингу індикаторів якості та безпеки лікувально-діагностичного процесу,
- використання обґрунтованих математичних підходів до розрахунку медикаментів та засобів медичного призначення, контролю їх використання,
- автоматичного внесення лабораторних та інструментальних даних у єдину базу пацієнтів,
- контроль лікарських призначень.

На теперішній час впровадження автоматизованої інформаційної системи набуває нового змісту у зв'язку з необхідністю подальшого формування єдиного національного інформаційного простору для дійсної стандартизації перинатальної допомоги, забезпечення якості медичного супроводу, отримання у реальному часі статистичних даних.

Впровадження системи реорганізації перинатальної допомоги сприяло:

- створенню тривірневої системи перинатальної допомоги, яка забезпечує всім спектром медичних послуг вагітних та їх дітей у регіонах, де розпочато реструктуризацію,
- координації та маршрутизації вагітних відповідно до патології та групи ризику з найбільш оптимальним використанням ресурсів та фінансів,
- розвитку транспортування між різними рівнями

медичної допомоги у регіоні,

- формуванню єдиної бази даних, аналіз та дисемінація якої дозволить не тільки підвищити якість допомоги, але й дозволить своєчасно скорегувати зусилля на подолання негативних факторів (адміністративно-управлінських, фінансових, медико-соціальних),

- більш оптимальному використанню ресурсів,
- централізації високо коштовних технологій,
- розвитку культури клінічної експертизи та принципів безпеки пацієнтів.

Система оцінки ефективності регіоналізації перинатальної допомоги проводиться за наступним:

- оцінка матеріально-технічного стану закладів,
- дотримання протоколів та стандартів, єдиних по всій території України,
- оцінка якості надання медичної допомоги дітям з екстремально низькою масою тіла,
- рівень навичок реанімації та інтенсивної терапії у відповідності з міжнародними та національними стандартами,

- аналіз випадків материнської смертності, ускладнень у пологах і післяпологовому періоді,

- визначення задоволеності населення якістю медичної допомоги,

- оцінка інтенсивності та повноти підготовки медичних кадрів.

Оцінка регіоналізації за пілотними регіонами реорганізації перинатальної допомоги встановила, що розподіл жінок за рівнями надання медичної допомоги відповідає як орієнтовно розрахунковим показникам, так і аналогічним даним країн із закінченою системою регіоналізації перинатальної допомоги.

За умов зростаючого рівня консультації індекс неонатального транспорту (перевід новонароджених на більш високі рівні надання медичної допомоги) знижується, що свідчить про покращання якості маршрутизації вагітних за групами ризику та розвиток технологій дистанційного консультування. Так, якщо до

впровадження регіоналізації перинатальної допомоги переводилось більше 6 % новонароджених, то за 9 місяців 2014 р. – тільки 3,4 %, з коливаннями показника від 6,2 % у Житомирській, 4,7 % у Запорізькій, 4,8 % у Рівненській, до 0,65 % у Полтавській та 2,27 % у Дніпропетровській областях (рис.5).

Слід зауважити на високий відсоток дітей, які були



Рис.5. Частота переведення новонароджених із пологових стаціонарів, %

переведені з перинатальних центрів у дитячі обласні лікарні, що свідчить про необхідність подальшого розвитку повного комплексу катамнестичного спостереження за новонароджених при регіональних ПЦ.

Показник виживання новонароджених з низькою та дуже низькою масою тіла є чутливим індикатором ефективності діяльності ПЦ. За даними моніторингу, виживання новонароджених з масою тіла до 1000 г у перші 168 годин життя прямо залежить від кваліфікації та технічного оснащення пологового закладу. Для дітей з масою тіла більше 1500 г така залежність виражена менше (рис.6).

Проблемним питаннями регіоналізації перинатальної допомоги лишаються:

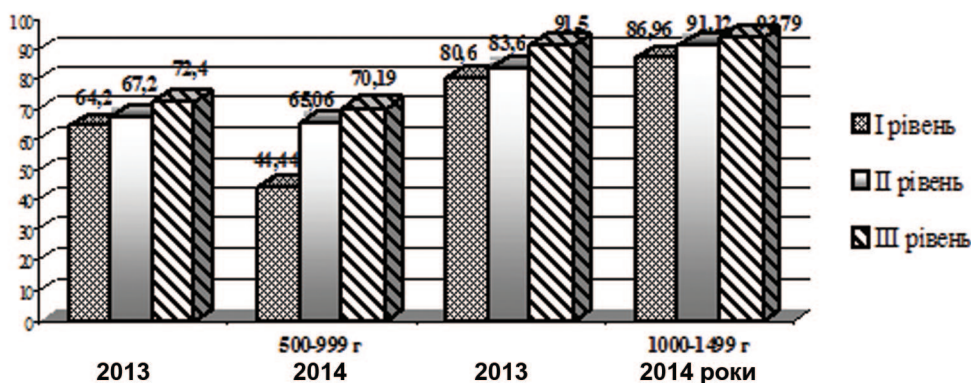


Рис.6. Показник виживання глибоко та екстремально недоношених новонароджених у залежності від рівня надання медичної допомоги, %

- припинення подальшої реструктуризації перинатальної допомоги та необхідність до організації ПЦ III рівня у всіх регіонах,

- недостатньо ефективну організацію ПЦ II рівня через існуючу систему фінансування,

- відсутність єдиної інформаційної системи для проведення консультування та проведення дистанційного навчання для всіх рівнів перинатальної допомоги,

- створення національного та регіональних симуляційно-тренінгових центрів,

- створення єдиного електронного реєстру новонароджених,

- подальша розробка нових та перегляд існуючих клінічних протоколів відповідно новітнім світовим підходам та стандартам,

- здійснення державного фінансування ПЦ у повному обсязі,

- закінчення повного циклу виходжування новонароджених через створення системи катамнестичного спостереження.

Регіоналізація перинатальної допомоги дозво-

лила активно впроваджувати у практику інтенсивної неонатології інноваційних технологій [3, 17, 20, 24]. Застосування принципів розвиваючого догляду та створення розвиваючого оточення стали сьогодні роботою відділень інтенсивної терапії новонароджених. Широко впроваджуються принципи догляду, орієнтованого на родину, зокрема метод «мати-кенгуру». Програми раннього втручання у неонатальних відділеннях, у родині та у спеціалізованих центрах включають методи навчання та догляду, які покращують когнітивні здібності, профілактикують поведінкові розлади у дитини [19, 22]. Розвиваючий догляд (догляд з метою розвитку) – технологія допомоги, початкові елементи якого тільки починають впроваджувати у роботу неонатальних відділень, зокрема, у інтенсивній терапії. Раннє виявлення дітей з групи ризику по формуванню хронічної захворюваності або затримки розвитку дозволяє індивідуально розробити програми медичного супроводу і/або раннього втручання, що забезпечить не тільки кращий фізичний ріст, але й кращий психологічний розвиток.

Недостатньо наближеними до всіх ПЦ є високотехнологічні втручання у новонароджених. Однак слід зауважити, що кардіохірургічна і нейрохірургічна допомога стає все більш доступною для мешканців регіонів. Спостерігається розвиток офтальмологічної служби (обстеження у динаміці та лазерна коагуляція у передчасно народжених дітей з ретинопатією) [26].

Очікувані наслідки створення повної національної мережі регіональних перинатальних центрів:

- розуміння ініціатив покращання перинатальної допомоги населенню України як медичним персоналом, так і населенням;
- отримання зворотнього зв'язку, збільшення суспільної звітності та прозорості наслідків при всіх ініціативах покращання якості медичної допомоги;
- порівняння доказових альтернативних практик з ідентифікацією стратегій забезпечення впрова-

дження доказової медицини;

- забезпечення повного партнерства з вагітною та її родиною для розділення процесу прийняття рішень, навчання і підтримка родин щодо більш активної участі у догляді за дитиною;

- стандартизація перинатального сервісу по всій країні для різних рівнів медичної допомоги;

- зміцнення національної демографічної статистики (створення валідної бази даних, стандартизація супроводжуючих пацієнтів електронних історій хвороби, карт розвитку дитини та ін.)

Для закінчення регіоналізації необхідно:

- уніфікація адміністративно-медичної термінології та методів визначення рівнів медичної допомоги (завершення паспортизації закладів);

- створення єдиної акушерсько-неонатальної бази даних та національних стандартів;

- інформаційне забезпечення (професійні сайти, дистанційне забезпечення, дистанційне консультування, диспут до світових професійних баз);

- визначення пріоритетних напрямків для кожного регіону;

- ротация кадрів для оновлення інформації та набуття навичок з матеріальним стимулюванням відповідно до міжнародної практики;

- перинатальні навчальні програми на всіх рівнях та тренінгові семінари на місцях;

- розвиток системи публічної освіти на всіх рівнях, включаючи школи, професійно-технічні заклади, вищі навчальні заклади;

- затвердження таких субспеціальностей, як дієтолог, респіраторний терапевт, фізичний терапевт, клінічний фармаколог, спеціаліст з ведення неонатальних розладів ковтання (мовно-язиковий патолог), а також розширення штатів ПЦ за рахунок цілодобових спеціалістів з УЗ діагностики, лабораторних досліджень, а також спеціалістів для забезпечення катаместичного спостереження та психологічної реабілітації дітей, які мають в анамнезі пренатальну патологію.

Література

1. Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні: практичні настанови; за ред. Р.О. Моїсеєнко.– Міністерство охорони здоров'я України, 2012. – 111 с.
2. AAP Committee on Fetus and Newborns: Guidelines for Perinatal Care; L.Riley, A.Stark eds. – [7th ed.]. – 2012.
3. Alternative versus conventional institutional settings for birth / E.D.Hodnett, S.Downe, D.Walsh [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews.–2010.–Iss.9: CD000012.
4. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Levels of neonatal care // Pediatrics.–2004.–Vol.114(5).–P.1341–1347.
5. Audibert F. Regionalization of perinatal care: did we forget congenital anomalies? / F. Audibert // Ultrasound Obstet Gynecol.–2007.–Vol.29.–P.247–248.
6. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom // BJOG.–2011.–Vol.118(Suppl.1).–P.1–203.
7. Changing patterns in regionalization of perinatal care and the impact on neonatal mortality / J.D.Yeast, M.Poskin, J.W.Stockbauer [et al.] // Am J Obstet Gynecol.–1998.–Vol.178.–P.131–135.
8. Early intervention in low birth weight premature infants: results at 18 years of age for the infant health and development program / M.C.McCormick, J.Gunn, S.L.Buka [et al.] // Pediatrics.–2006.–Vol.117.–P.771–780.
9. Efficacy of site-independent telemedicine in the STRoKE DOC trial: a randomized, blinded, prospective study / B.C.Meyer, R.Raman, T.Hemmen [et al.] // Lancet Neurol.–2008.–Vol.7(9).–P.787–795.
10. Electronic health record – public health (EHR-PH) system prototype for interoperability in 21st century healthcare systems / A.O.Orlova, M.Dunnagan, T.Finitzo [et al.] // AMIA Annu Symp Proc.–2005.–P.575–579.
11. Essential newborn care training activities: 8years of experience in Eastern European, Caucasian and Central Asian countries / F.Uxa, A.Bacci, V.Mangiaterra [et al.] // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.–2006.–Vol.11.–P.58–64.
12. From knowledge to planning considerations: a matrix to assess health needs for the perinatal network

in eastern Paris / A.Serfaty, F.Gold, J.Benifla [et al.] // *European Journal of Public Health.*–2010.–Vol.21, №4.–P.504–511.

13. Guidelines for regionalization, hospital care levels, staffing and facilities: Tennessee perinatal care system [Електронний ресурс] / Workgroup on Regionalization Guidelines Revision and the Perinatal Advisory // Tennessee Department of Health Division of Family Health and Wellness.– Режим доступу: <http://health.tn.gov/MCH/PRP.shtml>.

14. Hall R.W. Neonatal regionalization through telemedicine using a community-based research and education core facility / R.W.Hall, J.Hall-Barrow, E.Garcia-Ril // *Ethnicity & Disease.*–2010.–Vol.20.–P.136-140.

15. Horbar J.D. The Vermont Oxford Network: A community of practice / J.D.Horbar, R.F.Soll, W.H.Edwards // *Clin. Perinatol.*–2010.–Vol.37(1).–P.29-47.

16. Jezek A. Health reform implementation timeline abridged version [Електронний ресурс] / A.Jezek, C.Mullen. – 2010. – Режим доступу: www.medicarerights.org, www.medicareinteractive.org

17. Kliegman R.M. Neonatal Technology, Perinatal Survival, Social Consequences, and the Perinatal Paradox / R.M.Kliegman // *AJPH.*–1995.–Vol.85.–P.909-913.

18. Lezine D.A. Political will: a bridge between public health knowledge and action / D.A.Lezine, G.A.Reed // *Am J Public Health.*–2007.–Vol.97.–P.2010–2013.

19. Lorch S.A. The regionalization of pediatric health care: a state of the review / S.A.Lorch, S.Myers, B.Carr // *Pediatrics.*–2010.–Vol.126(6).–P.1182–1190.

20. Maternal and newborn outcomes in planned home birth vs planned hospital births: a metaanalysis / J.Wax, F.Lucas, M.Lamont [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.*–2010.–Vol.203.–P.1-8.

21. Neonatal, postneonatal, childhood and under-5-mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4 / J.K.Rajaratnam, J.R.Marcus, A.D.Flaxman [et al.] // *Lancet.*–2010.–Vol.375(9730).–P.1988-2008.

22. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis / S.M.Lasswell, W.D.Barfield, R.W.Rochat [et al.]// *JAMA.*–2010.–Vol.304.–P.992–1000.

23. Perinatal Services Guidelines for Care: A Compilation of Current Standard; D.L.Bollman ed.–Sacramento: California Department of Public Health, Maternal Child and Adolescent Health Division, 2011.–136p.

24. Preventive care at home for very preterm infants improves infant and caregiver outcomes at 2 years / A.J.Spittle, P.J.Anderson, K.J.Lee [et al.] // *Pediatrics.*–2010.–Vol.126.–P.171–178.

25. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: A policy statement from the American Heart Association / L.H.Schwamm, H.J.Audebert, P.Amarengo [et al.] // *Stroke.*–2009.–Vol.40(7).–P.2635–2660.

26. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDRP): 18-month experience with telemedicine screening / R.A.Silva, Y.Murakami, A.Jain [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*–2009.–Vol.247(1).–P.129–136.

27. The Commonwealth Fund and the Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Preconception Health and Health Care Initiative. Improving Primary and Interconception Care for Women in Medicaid: Peer-to-Peer (P2P) Learning for State Agencies.–2012.–20p.

28. The effectiveness of regionalization of perinatal care services - a systematic review / A. Rashidian, A.H. Omidvari, Y.Vali [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.*–2014.–Vol.128, Iss.10.–P.872–885.

29. The Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions/F.C.Barros, Z.A.Bhutta, M.Batra [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.*–2010.–Vol.10, Suppl.1.–P.3-15.

30. The Joint Commission National Quality Care Measures - Perinatal Care Core Measure Set [Електронний ресурс].–Режим доступу: www.jointcommission.org.

31. Toward Improving the Outcome of Pregnancy III: Enhancing Perinatal Health Through Quality, Safety and Performance Initiatives; Berns S.D. ed.– [Reissued ed.]– White Plains, NY: March of Dimes Foundation, 2011.

32. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates.–2012.–59 p.

33. WHO Regional Office for Europe. Promoting Effective Perinatal Care [Електронний ресурс].–2005.– Режим доступу: <http://www.euro.who.int/childhealthdev/PEPCO>

34. WHO-Europe. Making Pregnancy Safer [Електронний ресурс].–2005.– Режим доступу: <http://www.euro.who.int/pregnancy>

35. Zeitlin J. Regionalization of perinatal Care in Europe / J.Zeitlin, E.Papiernik, G.Breart // *Seminars in Neonatology.*–2004.–Vol.9.–P.99-110.

**РЕГИОНАЛИЗАЦИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
ПОМОЩИ В УКРАИНЕ – СОВРЕМЕННОЕ
СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

*Ю.Г. Антипкин, Т.К. Знаменская,
Е.А. Дудина, Т.В. Курилина*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»,
ГУ «Украинский институт стратегических
исследований МЗ Украины»
(г. Киев, Украина)

Резюме. Создание системы региональных перинатальных центров – всемирно признанный путь снижения перинатальных потерь, частоты формирования хронической заболеваемости и инвалидности. В статье рассмотрены современные аспекты регионализации перинатальной помощи, представлено определение и функции ее составляющих, основные проблемы и пути их решения в Украине.

Ключевые слова: регионализация перинатальной помощи; перинатальный центр; беременные женщины; новорожденный; перинатальные потери; инвалидность.

**THE REGIONALIZATION OF PERINATAL
CARE IN UKRAINE – MODERN STATE OF
PROBLEM**

*Y.G. Antipkin, T.K. Znamenska, O.O. Dudina,
T.V. Kurilina*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology NAMS of Ukraine»,
SI «Ukrainian institute of strategic investigation
HM of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The creation of perinatal center system is worldwide recognized way of the decreasing of perinatal loss, frequency of chronic morbidity formation and disability. Modern aspects of regionalization of perinatal care reviewed and the definition and functions of system's components, main problems and ways of their solution in Ukraine presented in the article.

Keywords: regionalization of perinatal care; perinatal center; pregnant women; newborn; perinatal loss; disability.

А.М. КуртянуОбщественное Медицинское Учреждение
Институт Матери и Ребенка
(г. Кишинев, Республика Молдова)

Резюме. Одним из направлений Национальной программы по улучшению и модернизации медицинской перинатальной помощи (1998-2014 гг.), было внедрение трехуровневой региональной системы неонатальной помощи, состоящей из 27 перинатальных центров (ПЦ) I-го уровня, 10 ПЦ II-го уровня и одного ПЦ III-го уровня.

Цель работы: изучить накопленный опыт внедрения системы региональной медицинской неонатальной помощи путем комплексного изучения региональной дифференциации распределения родов и показателей перинатальной смертности.

Материалы и методы. Была изучена рождаемость и показатели перинатальной смертности за период 2001 – 2013 гг. по уровням перинатальной помощи и рассчитан индекс неонатальных трансферов (ИНТ).

Результаты исследования. Анализ распределения родов показывает увеличение удельного веса принятых родов из общего их количества на III и II уровне ухода: 14,8% в 2013 г. по сравнению с 9,6% в 2001 г. (III уровень) и 50,6% в 2013 г. по сравнению с 38,8% в 2001 г. (II уровень). В то же время, % принятых родов на I уровне снизился с показателя 46,2% до 34,6%. На III уровне в 3 раза (с 1,33% до 2,71%) увеличилось количество детей, родившихся живыми с весом <1500 г, на I и II уровне отмечается значительное снижение данного показателя. В 2004-2012 гг. число детей, рожденных до 32 недель беременности (н.б.) на I и II уровне, и были доставлены на III-й уровень с весом ≤999 г, увеличилось с 4,2% до 7,0%, с весом 1000-1499 г. - не изменилось (32,1% и 35,6%), а с весом ≥1500 г. - снизилось с 63,3% до 57,3%. ИНТ варьировал от 0,39% до 0,36% за этот период, что указывает на хорошее функционирование службы транспортировки новорожденных.

Выводы. Региональная перинатальная система доказала свою высокую эффективность вместе с внедрением национальных политик, эффективных технологий перинатального ухода и протоколов, основанных на доказательствах, а также обучения медицинского персонала для улучшения материнского и неонатального ухода.

Ключевые слова: регионализация; уровень ухода; новорожденный; направление; транспортировка.

Введение

Важнейшими направлениями государственной политики любого государства являются охрана материнства и детства, повышение рождаемости и снижение общей смертности населения, материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Ключевым звеном в системе оказания квалифицированной медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным детям является система регионализации. Среди стратегий улучшения перинатального и неонатального здоровья совершенствованию организации системы направления на получение специализированной помощи и для женщин, и для новорожденных (региональный подход ухода) принадлежит одно из основополагающих мест [1, 2]. Регионализация также является одним из принципов перинатальной помощи [3].

Республика Молдова достигла больших успехов в снижении неонатальной смертности и заболеваемости, даже в условиях ограниченных ресурсов, что объясняется внедрением множества системных и клинических вмешательств [4]. Показатель ранней неонатальной смертности снизился приблизительно на 50% в период 1990-2014 гг. (с 15,8 ‰ до 7,5 ‰ в весовой категории > 1000 г. и с 24,2 ‰ до 10,5 ‰ в весовой категории от 500 г) и составил 3,5 на 1000 детей, родившихся живыми в 2014 году.

Одним из основных стратегических направлений Национальной программы по улучшению и модернизации медицинской неонатальной помощи в Республике Молдова в период 1998-2014 гг. было внедрение региональной системы неона-

тальной помощи: направление новорожденных из групп риска на соответствующий уровень оказания медицинских услуг и внедрения транспортировки «in utero» [5].

Региональная система неонатальной помощи была создана в Республике Молдова в 1998 году, учитывая высокую эффективность внедрения регионализации в разных странах [6]. На начальном этапе была разработана организационная программа медицинских перинатальных услуг с системой коммуникаций и критерии для направления и транспортировки новорожденных в зависимости от групп риска [7]. Параллельно внедрению системы регионализации, происходило усиление инфраструктуры роддомов, процесса транспортировки, а также системы сбора и передачи информации. В периоды 1998-2001 гг., 2007 г., 2009 г. и 2012 г. перинатальные центры (ПЦ) I, II и III уровня были оснащены оборудованием для оказания медицинской помощи при неотложных акушерских и неонатальных состояниях, а также для основного ухода за женщинами и новорожденными. Помимо этого, отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных (ОРИТН) II и III уровня были оснащены современным оборудованием для лечения недоношенных и больных новорожденных (аппараты для респираторной поддержки, мониторы, аппаратура для диагностики патологий периода новорожденности). Два отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных в Институте Матери и Ребенка (ИМиР) были капитально отремонтированы. Была создана система обслуживания и поддержания медицинской аппаратуры. Также, в 2001

году была разработана и в 2006 году пересмотрена национальная политика в перинатологии, состоящая из трех гидов: А – принципы организации перинатальной службы, Б - Регионализация Перинатальной Службы: уровни и содержание и С - клинические протоколы по акушерству и неонатологии. Медицинский персонал был обучен принципам эффективной неонатальной помощи и использованию современных технологий.

Цель работы: изучить накопленный опыт внедрения системы региональной медицинской неонатальной помощи путем комплексного изучения региональной дифференциации распределения родов и показателей перинатальной смертности.

Материалы и методы

Использовались статистические отчеты Министерства Здравоохранения и показатели департаментальной статистики за период 2001 – 2013 гг. для изучения рождаемости, показателей перинатальной и неонатальной смертности. Был проведен сравнительный анализ родов по уровням перинатальной помощи за два периода времени – 2001г. и 2011-2012 гг. Для этого все ПЦ II уровня были разделены на две категории: продвинутые (более оснащенные медицинским оборудованием и кадрами) и базовые (менее оснащенные оборудованием и кадрами).

Показатели перинатальной смертности изучались с помощью матрицы Vabies (Приложение №5 к статистической триместриальной форме 30 «Сведения о детях, родившихся и умерших в возрасте до одного года»). Пропорциональный показатель перинатальной смертности (ПС) рассчитывался как пропорция мертворожденных и умерших в ранний неонатальный период новорожденных, в определенной весовой категории, от всех родов (мертворожденных и живорожденных). Специфический показатель ПС рассчитывался как пропорция мертворожденных и умерших в ранний неонатальный период новорожденных, в определенной весовой категории, из всех случаев мертворождаемости и живорожденности в данной весовой категории.

Был рассчитан индекс неонатальных трансферов (ИНТ), который выражает количество новорожденных транспортированных, на 100 живорожденных.

Результаты и их обсуждение

Структура региональной неонатальной помощи в республике включает акушерские стационары трёх уровней, оказывающих медицинские услуги матерям и новорожденным. 38 родовспомогательных учреждений разделены на 27 родильных домов I уровня, 10 перинатальных центров (ПЦ) II уровня, классифицированных на две категории: 3 - продвинутые и 7 - базовые ПЦ, и ИМиР, который представляет собой III уровень перинатальных услуг.

I УРОВЕНЬ. Медицинские учреждения данного уровня обеспечивают стационарными медицинскими услугами беременных женщин, без имевших место в прошлом акушерских осложнений, родовспоможение при нормальных ро-

дах на сроках в 38-42 недель беременности (н.б.) или с малым риском. Уход за здоровыми и больными новорожденными в родильном доме I-го уровня проводится в отделении для совместного пребывания матери и ребенка. Обслуживаемый контингент новорожденных: здоровые новорожденные с весом 2500 г и более при рождении. Больные новорожденные с этого уровня транспортируются на II или III уровни в зависимости от тяжести их состояния (согласно разработанным для каждого уровня критериям).

II УРОВЕНЬ. На данном уровне обеспечивается оказание перинатальных медицинских услуг беременным женщинам, имеющих умеренный акушерский риск, ведение родов на сроке в 32-37 н.б. и уход за новорожденными, чей вес при рождении (в.р.) составил 1800-2500 г. Оказание помощи матерям и новорожденным осуществляется мультидисциплинарной командой - врачами: акушером-гинекологом, неонатологом и терапевтом. Все ПЦ II уровня также совмещают функции центров I уровня на территории своего размещения. В структуре ПЦ II уровня для ухода и лечения новорожденных имеются: отделение совместного пребывания матери и ребенка, а также ОРИИТН и отделения выхаживания недоношенных новорожденных с в.р. >1800 г. Штат этого уровня включает круглосуточно дежурящего врача неонатолога, имеющего подготовку и опыт по необходимому неонатальному уходу в случае среднетяжелых заболеваний и неотложных состояний новорожденных. Обслуживаемый контингент новорожденных: здоровые новорожденные, родившиеся на этом уровне; больные дети со среднетяжелыми состояниями, родившиеся на этом уровне; транспортированные новорожденные с I уровня и недоношенные новорожденные с в.р. >1800 г для их выхаживания. Дети, рожденные в тяжелом состоянии, транспортируются после первичной стабилизации специализированным транспортом в ОРИИТН III уровня.

III УРОВЕНЬ. На данном уровне обеспечивается оказание перинатальных услуг женщинам, подверженным повышенному акушерскому риску, ведение родов на сроках 22-32 н.б., а также уход за новорожденными, вес которых при родах 1800 г и ниже. Перинатальные медицинские услуги III уровня оказываются ПЦ ИМиР, которому отводится роль Перинатального центра III уровня для обслуживания территории всей страны и, одновременно с этим, ПЦ II уровня для примыкающих к г. Кишиневу районов.

В структуре ПЦ ИМиР для ухода и лечения новорожденных имеются: ОРИИТ новорожденных роддома ИМиР и отделения специализированного ухода за новорожденными 2-го этапа: отделение по уходу за недоношенными новорожденными с весом 500 – 1499 г с постом РиИТ; отделение по уходу за недоношенными с весом 1500 г и больше; отделения патологии, неврологии и хирургии новорожденных. Обслуживаемый контингент новорожденных: здоровые новорожденные, родившиеся на этом уровне, обслуживаются также как в ПЦ I и II уровня, новорожденные от матерей с высоким риском преждевременных родов, транспортированные со всей республики, начиная

от 500 г при рождении (22 н.б.), а также больные новорожденные в тяжелом состоянии с I и II уровня. Этот контингент новорожденных транспортируется в ИМиР на специализированной машине скорой помощи. Предпочтение отдается транспортировке «in utero» для обеспечения рождения новорожденных с экстремально низкой массой тела в оптимальных условиях и их дальнейшего выхаживания.

Анализ распределения родов по уровням показывает, что с 2001 по 2013 годы на III и II уровне ухода увеличился удельный вес принятых

родов их общего их количества: 9,6% в 2001 г. и, соответственно, 14,8% в 2013 г. (III уровень) и 38,8% в 2001 г., соответственно, 50,6% в 2013 г. (II уровень). При этом, % принятых родов на I уровне снизился за 13 лет с 46,2% в 2001 г. до 34,6% в 2013 г. Эта динамика указывает на более налаженное функционирование региональной перинатальной помощи, что практически полностью соответствует распределению, предусмотренному программой, уровню оснащения ПЦ медицинским оборудованием и укомплектованностью персоналом (рис. 1).

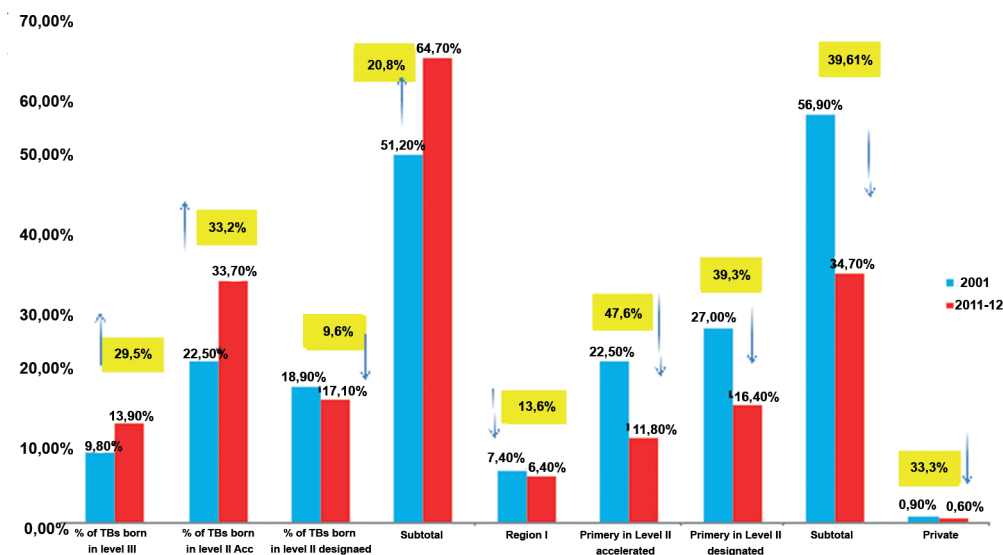


Рис.1. Распределение родов (%) по уровням региональной системы, 2001 г. и 2011-2012 гг.

Во времени наблюдается увеличение на 33,2% числа родившихся в продвинутых ПЦ II уровня - с 22,5% в 2001 г. до 33,7% в 2012 г., в то время как в базовых ПЦ число родов уменьшилось с 18,9% в 2001 г. до 17,1% в 2011-2012 гг. Таким образом, произошло увеличение числа родов на II и III уровне перинатальной помощи на 20,8% (с 51,2% с 2001 г. до 64,7% в 2012 г.). Анализ % родов на I уровне выявил снижение числа рождений на 39,6%, с 34,7% (2001 г.) до 56,9% (2012 г.), с наибольшим снижением в ПЦ I уровня, прикрепленным к продвинутому ПЦ II уровня. Увеличение количества родов на II и III уровне и снижение на I уровне является результатом улучшения направления беременных женщин, в зависимости от риска во время беременности, на соответствующий уровень ухода.

Одним из наиболее важных параметров здоровья рождающегося потомства является структура новорожденных по массе тела при рождении, поскольку масса тела родившегося ребенка характеризует условия внутриутробного развития плода и является интегральным показателем состояния репродуктивного здоровья женщины, течения гестационного процесса и качества жизни матери. Именно поэтому число родившихся детей с низкой массой тела (менее 2500 г) является объективным критерием социально-экономического благополучия населения [1].

Анализ динамики % живых недоношенных детей, рожденных на всех уровнях перинатальной помощи, выявил следующие моменты: определяется со-

кращение рождения живых новорожденных до 2500 гр. в продвинутых ПЦ II уровня в 1,2 раза (с 6,7% (545 детей) до 5,24% (703 детей)), в то время как в базовых ПЦ сокращение частоты рождения детей с весом до 2500 гр. происходило в 1,4 раза (с 5,46% (379 детей) до 3,93% (393 детей)). Анализ этих показателей в роддомах I-го уровня, прикрепленных к продвинутому ПЦ II уровня, показал снижение количества недоношенных детей с весом до 2500 г от 3,4% до 2,1%, в роддомах I уровня, прикрепленных к базовыми ПЦ, с 4,6% до 3,1% (рис. 2).

Что касается детей, родившихся живыми с весом меньше 1500 г, с учётом распределения по уровням перинатальной помощи, отмечается положительная динамика на III уровне перинатальной помощи, где в течение отчетного периода увеличилось количество детей в данной весовой категории в 3 раза (с 1,33% до 2,71%); в продвинутых ПЦ отмечается снижение показателей с 1,02% до 0,64%; и в базовых ПЦ имеет место сокращение родов в этой весовой категории с 0,43% до 0,28%; и на I уровне отмечается значительное снижение показателей (рис. 3).

Учитывая, что на III уровне ухода направляются беременные женщины со сроком до 32 н.б., на этом уровне концентрируются практически все роды с этим гестационным сроком и транспортируются все больные и недоношенные новорожденные, что в какой-то мере способствовало увеличению доли смертей новорожденных на этом уровне из общего показателя ранней нео-

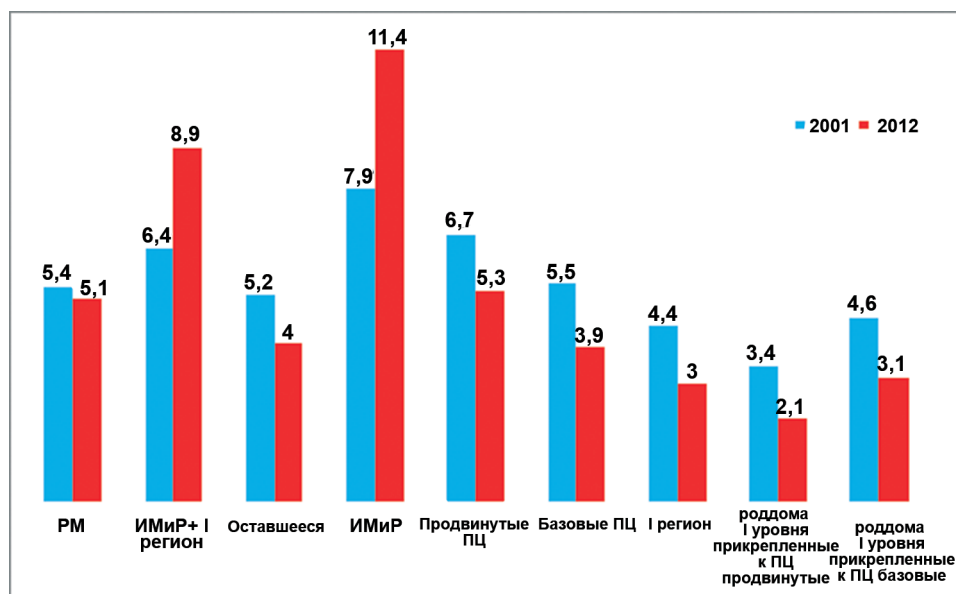


Рис.2. % распределение живых недоношенных детей (≤2500 г.) по уровням региональной системы, 2001г. и 2011-2012 гг

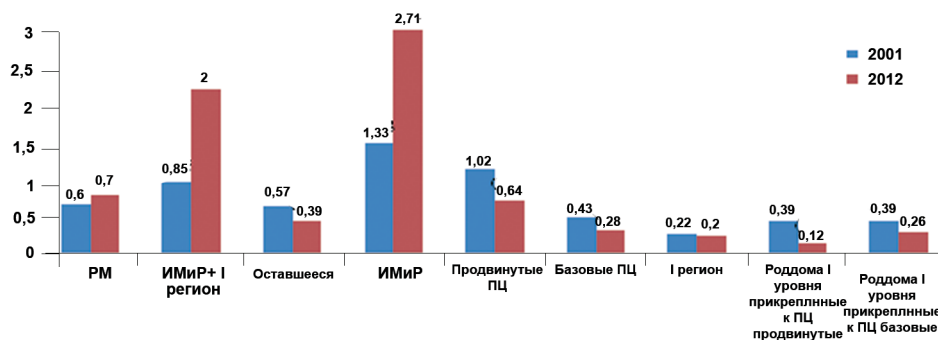


Рис.3. % распределение живых недоношенных детей (≤1500 г.) по уровням региональной системы, 200г.1 и 2011-2012 гг.

натальной смертности - с 30,8% в 2001 г. до 40,2% в 2013 г. На II и I уровнях отмечается противоположная динамика в сторону снижения доли умерших новорожденных: 41,3% новорожденных умерло в 2001 г. по сравнению с 46,3% новорожденных в 2013 г. на II уровне и 27,7% новорожденных умерло в 2001 г., по сравнению с 13,5% новорожденных в 2013 г., на I уровне.

Вопрос о централизации родов дискутировался десятилетиями научным сообществом, что привело к общему соглашению о преимуществах регионализации для родов с повышенным риском или новорожденных с малым сроком гестации. Анализ данных позволяет отметить некоторый прогресс среди женщин с риском преждевременных родов до 32 н.б., направленных на III уровень в 2013 г. (79,7%), по сравнению с 2007 г. (61%). Все же статистические данные указывают на то, что медицинский персонал не всегда учитывает критерии направления беременных женщин из групп риска на соответствующий уровень, а неадекватная оценка риска и запоздалое направление ставят под угрозу здоровье и жизнь беременной женщины и ее будущего ребенка.

По данным, представленным в табл. 1, за пе-

риод 2004 - 2012 гг. число детей, рожденных до 32 н.б. на I и II уровне и были доставлены на III уровень перинатального ухода в весовой категории ≤999 г, увеличилось с 4,2% до 7,0%, в категории веса 1000-1499 г практически не изменилось (32,1% и 35,6%), а в категории ≥1500 г наблюдалось снижение показателя с 63,3% до 57,3%.

Для оценки оптимального количества транспортировок в год и для контроля стоимости существует индекс неонатальных трансферов (ИНТ). Низкий ИНТ (<1%) показывает хорошо действующее распределение перинатальных учреждений и хорошо организованные службы материнских и неонатальных трансферов. ИРТ варьировал от 0,39% до 0,36% за этот период, что указывает на хорошее функционирование службы транспортировки новорожденных.

Качество функционирования системы было измерено по результатам анализа специфических показателей перинатальной смертности (СППС) в зависимости от веса при рождении. Анализ СППС выявил его снижение на 19,71% (с 939,6‰ до 725,3‰) в весовой категории до 1000 г и на 31,23% в весовой категории 1000-1499 г (с

437,5‰ до 319,4‰).

Нижче приводимо дані по рівням перинатальної допомоги (рис. 4). На III рівні перинатальної допомоги відзначається скорочення СППС в весовій категорії до 1000 г на 35,9% (с 999‰ до 640‰) і на 53,1% в весовій категорії 1000-1499 г (с 529‰ до 248‰). На II рівні відзначається зниження СППС на 21,8% в групі дітей з вагою до 1000 г в продвинутих ПЦ (с 975‰ в 2001 г. до 761,9‰ в 2012 г.). В групі дітей з вагою 1000-1499 г має місце зниження показателя в обох групах ПЦ: на 38,7% в базових ПЦ (с 476,2‰ в 2001 г. до 291,7‰ в 2012 г.) і на

20% - в продвинутих ПЦ (с 347,8‰ в 2001 г. до 278,8‰ в 2012 г.), що не являється суттєвим в останньому випадку, можливо, пов'язано з направленням цих дітей на III рівень перинатальної допомоги. В ПЦ I рівня в групі дітей з вагою до 1000 г відзначається зниження СППС до 11% (с 963‰ в 2001 г. до 857,1‰ в 2012 г.) в прикріплених до продвинутих ПЦ II рівня і на 32,2% в родильних домах, входящих в склад базових ПЦ II рівня (с 984‰ в 2001 г. до 666,7‰ в 2012 г.). В весовій категорії 1000-1499 г відзначається збільшення цього показателя во всіх ПЦ I рівня приблизно на 30%.

Таблиця 1

Динамика неонатальних трансферів з I і II рівня на III рівень ухода, 2004-2012 гг.

Вес при народженні / Роки		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
≤ 999 г	№	6	5	5	8	6	9	7	4	10
	%	4,2	3,1	3,0	4,9	3,9	5,9	4,7	2,9	7,0
1000-1499 г	№	46	38	42	38	49	44	45	36	51
	%	32,1	24,0	26,0	23,1	31,8	29,1	30,4	26,8	35,6
≥1500 г	№	91	115	115	118	99	98	96	94	82
	%	63,3	72,7	70,9	72	64,3	65	64,9	70,1	57,3
Всього	№	143	158	162	164	154	151	148	134	143
Індекс неонатальних трансферів	%	0,39	0,43	0,43	0,43	0,40	0,37	0,37	0,34	0,36

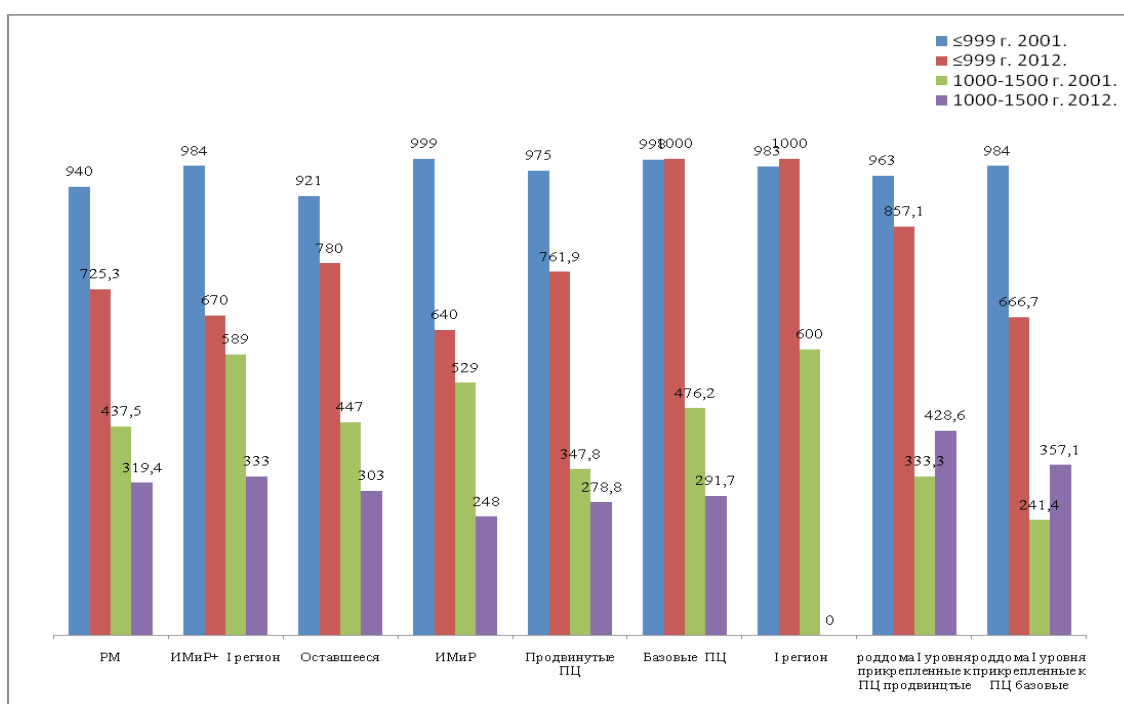


Рис.4. Динамика показателя специфической смертности в весовой категории до 1000 г и 1000-1500 г в 2001 г. и 2011-2012 гг. по уровням региональной системы

Одним из индикаторов эффективности регионализации является уменьшение количества случаев мертворождения и ранней неонатальной смертности в ПЦ I уровня. Сокращение в 2 раза разницы показателей перинатальной смертнос-

ти между ПЦ II уровня и I уровня к 2013 году свидетельствует о хорошем функционировании региональной системы и о повышении качества оказания перинатальной помощи.

Выводы:

1. Региональная перинатальная система в течение 15 лет функционирования доказала свою высокую эффективность одновременно с внедрением национальных политик, эффективных технологий перинатального ухода, протоколов и обучения медицинского персонала для улучшения материнского и неонатального ухода.

2. Проведенный анализ свидетельствует о динамике роста количества родов в ПЦ II и III уров-

ня и их снижении на I уровне, преимущественном рождении недоношенных новорожденных в ПЦ II и III уровня, централизации родов беременных с риском, требующем экстренной помощи, что позволило уменьшить уровень перинатальных потерь. В то же время, вырос показатель смертности новорожденных на III уровне ухода в связи с направлением на данный уровень наиболее тяжелых новорожденных, а также недоношенных новорожденных с экстремально низким весом при рождении.

Литература

1. Lawn J. The Healthy Newborn / J. Lawn, B.J. McCarthy, S.R. Ross // A Reference Manual for Program Managers, 2001.– 434 p.
2. Neonatal Survival: a call for action / J.Martines, V.K.Paul, Z.A.Bhutta [et al.] // The Lancet.–2005.–Vol. 365, Issue 9465.–P.1189-1196.
3. MPS/PEPC 3rd Task Force Making Pregnancy Safer/ Promoting Effective Perinatal Care From evidence to practice Verona, Italy, 22 – 24 October, 2003.–33 p.
4. The Government of the Republic of Moldova. The Third Millennium Development Goals Report [Електронний ресурс].– 2013.– р. 93.–Режим доступу: <http://www.gov.md/>.
5. Стратулат П.М. Региональная система оказания перинатальных и неонатальных медицинских услуг в Республике Молдова / П.М. Стратулат, А.М. Куртяну, Т.Н. Карауш // Международная заочная науч.-практ. конф. «Современная медицина: тенденции развития»: м-лы конф.– Издательство ЭКОР-КНИГА, Новосибирск, 2012.–С.109-117.
6. New decision rules: regionalization in perinatal care and indications for perinatal transfer / R. Agostino, A. Antsaklis, G. Breart [et al.] // Prenat Neonatal Med.– 1999.–Vol.4.–P.104–7.
7. Ghidul B Național de Perinatologie „Sistemul perinatal regionalizat: niveluri și conținut” / P. Stratulat, V. Friptu, L. Ețco [și al.].– Chișinău, 2006.–165 p.

РЕГІОНАЛЬНА НЕОНАТАЛЬНА ДОПОМОГА В РЕСПУБЛІЦІ МОЛДОВА

А.М. Куртяну

Громадський Медичний заклад
Інститут Матері і Дитини
(м. Кишинів, Республіка Молдова)

REGIONAL NEONATAL CARE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

A. M. Curtianu

Public Health Establishment «Mother and Child Institute»
(Chisinau, Republic of Moldova)

Резюме. Одним з напрямків Національної програми щодо поліпшення та модернізації медичної перинатальної допомоги (1998-2014 рр.) було впровадження трирівневої регіональної системи неонатальної допомоги, що складається з 27 перинатальних центрів (ПЦ) I рівня, 10 ПЦ II рівня і одного ПЦ III рівня.

Мета роботи: вивчити накопичений досвід впровадження системи регіональної медичної неонатальної допомоги шляхом комплексного вивчення регіональної диференціації розподілу пологів і показників перинатальної смертності.

Матеріали та методи. Була вивчена народжуваність і показники перинатальної смертності за період 2001 - 2013 рр. за рівнями перинатальної допомоги і розрахований індекс неонатальних трансферів (ІНТ).

Результати дослідження. Аналіз розподілу пологів показує збільшення питомої ваги прийнятих пологів із загальної їх кількості на III та II рівні догляду: 9,6% у 2001 р. у порівнянні з 14,8% в 2013 р. (III рівень) і 38,8% у 2001 р. у порівнянні з 50,6% в 2013 р. (II рівень). Навпаки, % прийнятих

Summary. One of the directions of the National Program to improve and modernize perinatal care (1998-2014) was the introduction of a three-level regional system for neonatal care consisting of 27 perinatal centers (PCs) of level I, 10 PCs of level II and one PC of level III.

Objective: to study the experience of the regional neonatal care system implementation via analysis of differentiation of births distribution and perinatal mortality (PM) indicators.

Materials and methods. Birth rate and PM by the levels of perinatal care for the period of 2001-2013 were studied and the index of neonatal transfers was calculated.

Results of the study. The analysis of births distribution shows that from 2001 to 2013 the proportion of births on IIIrd and IIrd levels increased, out of their total amount: 9,6% in 2001 vs. 14,8% in 2013 (III level) and 38,8% in 2001 vs. 50,6% in 2013 (II level). On the other hand, % of births at Ist level decreased from 46,2% to 34,6%. On the level III of perinatal care the number of children born alive and weighing <1500 g has increased by 3 times (from

пологів на I рівні знизився з 46,2% до 34,6%. На III рівні збільшилася в 3 рази (з 1,33% до 2,71%) кількість дітей, народжених живими з вагою <1500 г, на I та II рівні відзначається значне зниження показника. У 2004-2012 рр. число дітей, народжених до 32 н.б. на I та II рівні і були доставлені на III рівень з вагою ≤ 999 г, збільшилася з 4,2% до 7,0%; з вагою 1000-1499 г не змінилося (32,1% і 35,6%), а з вагою ≥ 1500 г знизилося з 63,3% до 57,3%. ІНТ варіював від 0,39% до 0,36% за цей період, що вказує на гарне функціонування служби транспортування новонароджених.

Висновки: Регіональна перинатальна система довела свою високу ефективність разом з впровадженням національних політик, ефективних технологій перинатального догляду та протоколів, заснованих на доказах, а також навчання медичного персоналу для поліпшення материнського і неонатального догляду.

Ключові слова: регіоналізація; рівень догляду; новонароджений; напрямок; транспортування.

1,33% to 2,71%), on the levels I and II a significant decline of this indicator was marked. During 2004-2012, the number of children born before 32 w.g. on the levels I and II, who were delivered on the level III of care with birth weight (BW) ≤ 999 g increased from 4,2% to 7,0%, with BW 1000-1499g the number did not change (32,1% and 35,6%) and with BW ≥ 1500 g decreased from 63,3% to 57,3%. The index of neonatal transfers ranged from 0,39% to 0,36% during this period, which is indicative of a satisfactory functioning of newborns transportation service.

Conclusions: The regional perinatal system has proven to be very effective along with the implementation of national policies, effective technologies of perinatal care and evidence-based protocols, as well as training of medical personnel to improve maternal and neonatal care.

Keywords: regionalization; level of care; newborn; referral; transportation.

УДК: 614.1(477)+614.1:331.1

АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTI
ТА ПОШИРЕНOSTI ХВОРОБ СЕРЕД
НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

М.А. Знаменська, Г.О. Слабкий

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

Резюме. Аналіз поширеності захворювань серед всього населення України виявив зростання її показників у період 2010–2011 рр., після чого в 2012–2014 рр. спостерігалось їх поступове зниження по відношенню до 2010 р. (-8,92% у 2014 р. до 2010 р. та - 8,36% до 2013 р.). Протягом 2010–2014 рр. рівень первинної захворюваності знизився на 13,3% – з 72 255,4 на 100 тис. нас. у 2010 р. до 62 654,2 у 2014 р.

Зниження показників захворюваності та поширеності хвороб за окремими класами захворювань пояснюється складними демографічними процесами, що відбуваються в країні, погіршенням соціально-економічного становища населення і, як наслідок, недбалим ставленням до власного здоров'я, а також не завжди ефективною роботою закладів охорони здоров'я та неналежним проведенням запланованих профілактичних заходів. Зниження показників захворюваності пояснюється зниженням звертальності населення за медичною допомогою.

Ключові слова: захворюваність населення, поширеність хвороб, динаміка, показники.

Значущість здоров'я для суспільства в цілому і для кожної конкретної людини потребує активізації питань громадського здоров'я, виховання свідомого ставлення до нього не лише як до особистого надбання, але і як до надбання держави [1]. Оскільки збереження здоров'я є необхідною умовою успішного виконання першочергових вимог економічного та соціального розвитку країни, інформація про захворюваність населення набуває особливого значення [2]. Це тісно пов'язано з визначенням особливостей формування та тенденцій стану здоров'я, без знання про які неможливе здійснення відповідних заходів, спрямованих на його поліпшення. У спектрі патології, яка щорічно виявляється, існують певні особливості захворюваності та поширеності хвороб, їх рівня і динаміки [3,4].

Збереження капіталу здоров'я як важливої складової людського капіталу, входить в число факторів, за якими визначається конкурентоздатність держави на міжнародному рівні [5]. Потенціал здоров'я визначається здатністю піклуватися про власне здоров'я та здоров'я інших, здатністю приймати рішення і контролювати власне життя, а також забезпечувати створення суспільством, членом якого є та чи інша людина, умов, що сприяють досягненню здоров'я всіма його членами [6]. Завданнями для досягнення цієї мети визначено: зміцнення і охорону здоров'я людей протягом всього життя; зниження по-

ширеності і зменшення страждань, які спричиняються основними хворобами, травмами та пошкодженнями.

Вивчення тенденцій захворюваності та поширеності хвороб серед різних вікових груп населення є однією з важливих складових стратегічного планування медичної галузі.

Мета роботи: вивчити та проаналізувати показники захворюваності та поширеності хвороб серед населення України.

Матеріали та методи

В ході дослідження використано наступні методи дослідження: бібліосемантичний, статистичний, системного підходу. Матеріалами дослідження слугували дані галузевої статистичної звітності за 2010–2014 роки.

Результати та їх обговорення

Аналіз поширеності захворювань серед всього населення України виявив зростання її показників у період 2010–2011 рр., після чого в 2012–2014 рр. спостерігалось їх поступове зниження по відношенню до 2010 р. (-8,92% у 2014 р. до 2010 р. та -8,36% до 2013 р.). Протягом 2010–2014 рр. рівень первинної захворюваності знизився на 13,3% – з 72 255,4 на 100 тис. нас. у 2010 р. до 62 654,2 у 2014 р. (табл.1).

Таблиця 1**Показники захворюваності та поширеності хвороб серед усього населення у 2010–2014 рр. (на 100 тис. усього населення)**

Найменування показника	Рік				
	2010	2011	2012	2013	2014
Поширеність хвороб	186 786,5	187 089,0	185 462,7	185 650,9	170 128,0
Захворюваність населення	72 255,4	71 013,7	68 558,1	68 376,9	62 654,2

Такі значні позитивні тенденції загальних показників поширеності хвороб та первинної захворюваності серед всього населення України у 2014 р. відносно попередніх років пояснюються використанням в офіційних статистичних розрахунках неповних даних Луганської та Донецької областей, на території яких триває антитерористична операція.

Структуру поширеності хвороб у 2014 р., як і в попередньому році, формували переважно хвороби системи кровообігу (30,99%), хвороби органів дихання (19,81%), хвороби органів травлення (9,93%), хвороби сечостатевої системи (5,46%), хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (5,41%), хвороби ока та його придаткового апарату

(4,92%), ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин (4,9%) (рис. 1).

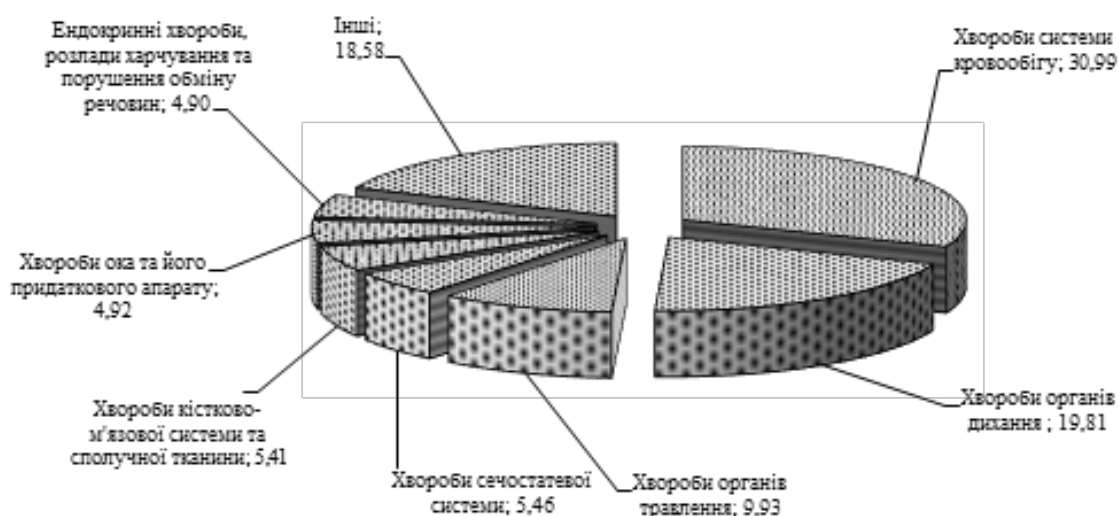


Рис.1. Структура поширеності хвороб за основними класами серед усього населення у 2014 р. (%)

Протягом 2010–2014 рр. спостерігається тенденція до зниження показників поширеності хвороб серед всього населення України практично за всіма класами: деякі інфекційні та паразитарні хвороби (-13,2% у 2014 р. до 2010 р. та -15,14% до 2013 р.), новоутворення (-2,63% та -8,05%), розлади психіки та поведінки (-14,08% та -12,17%), травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників (-16,85% та -12,48%), хвороби системи кровообігу (-7,85 та -9,77%), хвороби органів дихання (-12,34% та -6,05%), хвороби органів травлення (-5,8% та -5,98%), хвороби сечостатевої системи (-7,33% та -7,89%), хвороби

вуха та соскоподібного відростка (-66,22% та -10,75%), хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (-8,89% та -7,78% відповідно), хвороби крові й кровотворних органів (-9,46% та -6,2% відповідно). Зростання показника у 2014 р. по відношенню до 2013 р. спостерігається тільки за класом «Ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин», за яким показник склав 8342,3 на 100 тис. всього населення (+1,16%), хоча за останні п'ять років у 2014 р. по відношенню до 2010 р. (8365,1 на 100 тис. всього населення) вищезазначений показник знизився на 0,27% (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників поширеності хвороб серед населення України за класами хвороб у 2010, 2013, 2014 рр. (на 100 тис. усього населення)

Клас хвороб	Рік				
	2010	2013	2014	2014/2013	2014/2010
2010 рр.	2014/	187 089,0	185 462,7	185 650,9	170 128,0
2013 рр.	72 255,4	71 013,7	68 558,1	68 376,9	62 654,2
Усі хвороби	186786,5	185 650,9	170 128,0	-8,92	-8,36
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	3948,7	4038,8	3427,3	-13,20	-15,14
Новоутворення	4072,4	4312,3	3 965,2	-2,63	-8,05
Хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму	1754,5	1693,6	1588,6	-9,46	-6,20
Ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин	8365,1	8 246,6	8 342,3	-0,27	1,16
Розлади психіки та поведінки	4651,2	4 550,0	3996,4	-14,08	-12,17
Хвороби нервової системи	4890,8	4 781,0	4632,2	-5,29	-3,11
Хвороби ока та його придаткового апарату	9235,6	9 226,2	8 372,7	-9,34	-9,25
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	9235,6	3 496,1	3 120,1	-66,22	-10,75
Хвороби системи кровообігу	57 211,9	58 429,0	52 718,8	-7,85	-9,77
Хвороби органів дихання	38 438,6	35 867,3	33 696,5	-12,34	-6,05
Хвороби органів травлення	17 930,2	17 965,2	16 890,0	-5,80	-5,98
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	4990,2	4892,8	4427,6	-11,27	-9,51
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	10 098,9	9 977,0	9201,1	-8,89	-7,78
Хвороби сечостатевої системи	10 016,5	10 077,4	9282,1	-7,33	-7,89
Вагітність, пологи та післяпологовий період	5652,4	5585,4	4915,8	-13,03	-11,99
Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	647,6	702,5	657,5	1,53	-6,41
Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників	5142,8	4885,9	4276,0	-16,85	-12,48

За останні п'ять років спостереження у структурі поширеності хвороб спостерігається зростання частки наступних класів хвороб у 2014 р. по відношенню до 2010 р.: новоутворення – на 6,8%, ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин – на

9,4%, хвороби нервової системи – на 3,8%, хвороби системи кровообігу – на 1,2%, хвороби органів травлення – на 3,4%, хвороби сечостатевої системи – на 1,8%, природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії – на 11,4% (табл. 3).

Таблиця 3

Показники поширеності хвороб за основними класами та їхня частка у загальній структурі поширеності у 2010, 2013, 2014 рр. (на 100 тис. усього населення)

Клас хвороб	2010 р.		2013 р.		2014 р.	
	показник	%	показник	%	показник	%
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	3948,70	2,11	4038,8	2,18	3427,3	2,01
Новоутворення	4072,4	2,18	4312,3	2,32	3965,2	2,33
Хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму	1754,5	0,94	1693,6	0,91	1588,6	0,93
Ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин	8365,1	4,48	8246,6	4,44	8342,3	4,90
Розлади психіки та поведінки	4651,2	2,49	4550,0	2,45	3996,4	2,35
Хвороби нервової системи	4890,8	2,62	4781,0	2,58	4632,2	2,72
Хвороби ока та його придаткового апарату	9235,6	4,94	9226,2	4,97	8372,7	4,92
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	9235,6	4,94	3496,1	1,88	3120,1	1,83
Хвороби системи кровообігу	57 211,9	30,63	58 429,0	31,47	52 718,8	30,99
Хвороби органів дихання	38 438,6	20,58	35 867,3	19,32	33 696,5	19,81
Хвороби органів травлення	17 930,2	9,60	17 965,2	9,68	16 890,0	9,93
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	4990,2	2,67	4892,8	2,64	4427,6	2,60
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	10 098,9	5,41	9977,0	5,37	9201,1	5,41
Хвороби сечостатевої системи	10 016,5	5,36	10 077,4	5,43	9282,1	5,46
Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	647,6	0,35	702,5	0,38	657,5	0,39
Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників	5142,8	2,75	4885,9	2,63	4276,0	2,51

Найвищі рівні поширеності хвороб за підсумками 2014 р. спостерігалися у Вінницькій області (205 295,4 на 100 тис. нас.), хоча порівняно з 2010 р., цей показник знизився (-3,36%), у м. Києві (235 698,5 на 100 тис. нас., - 2,17% до 2010 р.), у Київській (201 450,8 відповідно; -0,22% до 2010 р.), Чернігівській (201 059,6; +0,85%), Дніпропетровській (215 862,2 на 100 тис. нас., +4,6%) областях (табл.4).

Слід зазначити, що за період 2010–2014 рр. зростання показників поширеності хвороб серед усього населення по відношенню до 2010 р. відбулося у Тернопільській (+0,52%), Івано-Франківській (+0,65%), Чернігівській (+0,85%), Запорізькій (+1,12%), Рівненській (+1,42%), Кіровоградській (+1,81%), Хмельницькій (+1,93%), Сумській (+1,96%), Житомирській (+3,16%), Дніпропетровській (+4,6%), Миколаївській (+4,61%) областях.

У структурі захворюваності населення України в 2014 р., на відміну від структури поширеності хвороб, де першість належить хворобам системи кровообігу, переважають хвороби органів дихання (44,04%), питома вага хвороб системи кровообігу становить 6,99%, хвороб сечостатевої системи – 6,53%, травм,

отруєнь та деяких інших наслідків дії зовнішніх чинників – 6,41%, хвороб шкіри та підшкірної клітковини – 5,84%, хвороб ока та його придаткового апарату – 5,19%, хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини – 4,64%, хвороб органів травлення – 4,22%, хвороб вуха та соскоподібного відростка – 3,78%, деяких інфекційних та паразитарних хвороб – 3,61% (рис. 2).

Показники захворюваності населення України в період 2010–2014 рр. за всіма провідними класами хвороб мають тенденцію до зниження. Слід зазначити, що у 2013 р. мали тенденцію до зростання показники захворюваності на деякі інфекційні та паразитарні хвороби та новоутворення. У 2014 р. найбільше зменшилися показники захворюваності на: деякі інфекційні та паразитарні хвороби – на 13,36% по відношенню до 2010 р. (2611,2 на 100 тис. нас.) та на 15,61% порівняно з попереднім роком (2013 р. – 2 680,9 на 100 тис. нас.); ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин (-20,40% по відношенню до 2010 р., -18,72% до 2013 р.); розлади психіки та поведінки (-24,37% та -19,19% відповідно); хвороби системи кровообігу (-16,05% та -11,87% відповідно); хвороби органів дихання (-13,44% та -5,81% відповідно); хвороби

Таблиця 4

Показники поширеності хвороб за основними класами та їхня частка у загальній структурі поширеності у 2010, 2013, 2014 рр. (на 100 тис. усього населення)

Адміністративно-територіальна одиниця	Рік			Зміни	
	2010	2013	2014	2014/2010 рр.	2014/2013 рр.
Область					
Вінницька	222 832,7	210 352,8	205 295,4	-3,36	-2,40
Волинська	187 089,1	180 100,3	177 141,3	-0,90	-1,64
Дніпропетровська	212 491,0	212 618,2	215 862,2	4,60	1,53
Житомирська	170 105,4	169 844,3	173 350,2	3,16	2,06
Закарпатська	168 778,5	163 244,2	159 324,8	-3,50	-2,40
Запорізька	147 435,7	149 407,5	149 271,0	1,12	-0,09
Івано-Франківська	191 324,3	191 646,3	192 505,9	0,65	0,45
Київська	204 255,2	203 466,1	201 450,8	-0,22	-0,99
Кіровоградська	173 021,6	176 043,8	176 513,7	1,81	0,27
Львівська	172 656,4	172 197,2	170 201,5	-1,71	-1,16
Миколаївська	166 146,3	173 779,2	181 956,7	4,61	4,71
Одеська	190 360,1	194 316,3	188 709,3	-3,33	-2,89
Полтавська	186 407,5	179 645,2	180 193,2	-1,79	0,31
Рівненська	183 296,7	187 069,2	186 591,1	1,42	-0,26
Сумська	157 136,6	162 123,1	162 957,6	1,96	0,51
Тернопільська	182 407,7	184 407,6	183 041,7	0,52	-0,74
Харківська	205 266,0	194 845,7	193 870,8	-2,66	-0,50
Херсонська	175 558,4	176 641,9	171 888,4	-3,07	-2,69
Хмельницька	179 421,2	185 618,7	187 634,1	1,93	1,09
Черкаська	212 212,1	192 952,1	188 344,4	-6,07	-2,39
Чернівецька	181 136,5	182 175,5	179 573,8	-1,56	-1,43
Чернігівська	197 635,8	200 607,8	201 059,6	0,85	0,23
Місто					
Київ	240 485,4	237 927,3	235 698,5	-2,17	-0,94
Україна	186786,5	185 650,9	170 128,0	-8,27	-8,36

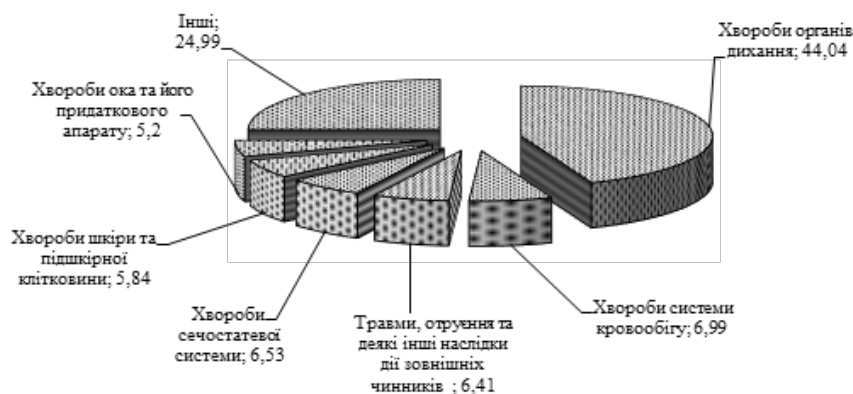


Рис.2. Структура захворюваності усього населення за основними класами у 2014 р. (%)

вуха та соскоподібного відростка (-11,36% та -10,85% відповідно); травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників (-16,93% та -12,61% відповідно).

Зниження показників захворюваності у 2014 р. не свідчить про покращання стану здоров'я населення в державі. Такі значні «позитивні тенденції» за окремими класами захворювань здебільшого пояснюються складними демографічними процесами, що відбуваються в країні, погіршенням соціально-економічного становища населення і, як наслідок, недбалим ставленням до власного здоров'я, а також не завжди ефективною роботою закладів охорони

здоров'я та неналежним проведенням запланованих профілактичних заходів. Зниження показників захворюваності також пояснюється зниженням звертальності населення за медичною допомогою.

У структурі захворюваності населення в 2014 р. по відношенню до 2010 р. зросла питома вага наступних класів хвороб: хвороби нервової системи – на 6,6%, що становить 2,42%; хвороби органів травлення – на 4,2%, що становить 4,22%; хвороби сечостатевої системи – на 1,1%, що становить 6,53%; хвороби ока та його придаткового апарату – на 4,4%, що становить 5,19% (табл. 5).

Найвищі рівні захворюваності населення у

Таблиця 5

Показники захворюваності населення за основними класами хвороб та їх частка у загальній структурі захворюваності у 2010, 2013, 2014 рр. (на 100 тис. усього населення)

Клас хвороб	2010 р.		2013 р.		2014 р.	
	на 100 тис.	%	на 100 тис.	%	на 100 тис.	%
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	2611,2	3,61	2 680,9	3,92	2 262,4	3,61
Новоутворення	912,8	1,26	970,1	1,42	846,0	1,35
Хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму	487,6	0,67	438,2	0,64	417,2	0,67
Ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин	1205,1	1,67	1180,1	1,73	959,2	1,53
Розлади психіки та поведінки	421,5	0,58	394,5	0,58	318,8	0,51
Хвороби нервової системи	1637,5	2,27	1 551,4	2,27	1 518,1	2,42
Хвороби ока та його придаткового апарату	3593,3	4,97	3 591,1	5,25	3 251,7	5,19
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	2674,7	3,70	2 659,2	3,89	2 370,8	3,78
Хвороби системи кровообігу	5219,6	7,22	4 972,0	7,27	4 381,8	6,99
Хвороби органів дихання	31 878,9	44,12	29 296,4	42,85	27 594,0	44,04
Хвороби органів травлення	2928,6	4,05	2 760,1	4,04	2 645,4	4,22
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	4195,4	5,81	4 090,6	5,98	3 659,6	5,84
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	4195,4	5,81	3 182,3	4,65	2 907,6	4,64
Хвороби сечостатевої системи	4671,1	6,46	4 509,8	6,60	4 093,1	6,53
Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	114,5	0,16	121,4	0,18	111,4	0,17
Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників	4843,6	6,70	4 595,7	6,72	4015,8	6,41

2014 р. спостерігалися: у м. Києві (88 020,4 на 100 тис. нас.), при цьому показник знизився відносно 2010 р. (95 665,4 відповідно) на 7,99%; в Івано-Франківській області (87 142,5 на 100 тис. нас.), де рівень захворюваності знизився порівняно з 2010 р. (88 226,3 відповідно) на 1,23%; у Дніпропетровській області (85 195,3 на 100 тис. нас.) також з тенденцією до зниження відносно 2010 р. (-1,12%, 86 160,6 на 100 тис. нас.); у Львівській області (79 992,0 на 100 тис. нас.) зі зниженням показника на 4,96% порівняно з 2010 р. (84 167,6 відповідно). У 2014 р. визначено зростання рівня захворюваності населення Миколаївської області (+4,61%, 64 020,0 на 100 тис. нас.) відносно 2010 р. (61 196,4 на 100 тис. нас.) (табл. 6).

Підвищення рівня захворюваності населення країни в 2014 р. відносно 2013 р. відбулося у шести областях: Івано-Франківській – на 0,36% (з 86 832,1 у 2013 р. до 87 142,5 на 100 тис. нас. у 2014 р.), Кіровоградській (+0,39%, з 60 144,9 до 60 377,2), Дніпропетровській (+1,57%, з 83 874,3 до 85 195,3), Запорізькій (+1,92%, з 56 616,9 до 57 702,3), Полтавській (+2,21%, з 54 579,3 до 55 783,3), Миколаївській (+4,49%, з 61 269,9 до 64

020,0 відповідно).

Висновки

У ході дослідження встановлено зниження показників захворюваності та поширеності хвороб серед населення України. При цьому, за окремими класами хвороб зареєстровано збільшення названих показників.

Зниження показників захворюваності та поширеності хвороб за окремими класами захворювань пояснюється складними демографічними процесами, що відбуваються в країні, погіршенням соціально-економічного становища населення і, як наслідок, недбалим ставленням до власного здоров'я, а також не завжди ефективною роботою закладів охорони здоров'я та неналежним проведенням запланованих профілактичних заходів. Зниження показників захворюваності пояснюється зниженням звернення населення за медичною допомогою.

Показники захворюваності населення та поширеності хвороб мають достовірні відмінності в розрізі адміністративних територій України.

Таблиця 6

Динаміка показників захворюваності населення за регіонами України у 2010, 2013, 2014 рр. (на 100 тис. усього населення)

Адміністративно-територіальна одиниця	Рік			Зміни	
	2010	2013	2014	2014/2010 рр.	2014/2013 рр.
Область					
Вінницька	85 952,1	73 961,7	71 172,4	-17,20	-3,77
Волинська	76 784,8	71 219,9	70 010,2	-8,82	-1,70
Дніпропетровська	86 160,6	83 874,3	85 195,3	-1,12	1,57
Житомирська	67 991,3	61 830,9	61 579,0	-9,43	-0,41
Закарпатська	65 818,3	61 976,3	60 007,7	-8,83	-3,18
Запорізька	59 099,6	56 616,9	57 702,3	-2,36	1,92
Івано-Франківська	88 226,3	86 832,1	87 142,5	-1,23	0,36
Київська	75 287,3	71 790,4	70 512,9	-6,34	-1,78
Кіровоградська	62 503,6	60 144,9	60 377,2	-3,40	0,39
Львівська	84 167,6	81 794,9	79 992,0	-4,96	-2,20
Миколаївська	61 196,4	61 269,9	64 020,0	4,61	4,49
Одеська	72 617,7	72 055,9	69 266,0	-4,62	-3,87
Полтавська	61 219,5	54 579,3	55 783,3	-8,88	2,21
Рівненська	79 033,1	75 633,2	74 506,4	-5,73	-1,49
Сумська	51 459,5	51 029,1	49 934,2	-2,96	-2,15
Тернопільська	70 048,7	67 149,7	66 110,0	-5,62	-1,55
Харківська	78 217,1	69 609,2	68 472,9	-12,46	-1,63
Херсонська	63 541,8	60 966,4	55 527,9	-12,61	-8,92
Хмельницька	66 361,7	64 053,3	63 584,9	-4,18	-0,73
Черкаська	79 624,4	70 343,0	68 581,9	-13,87	-2,50
Чернівецька	71 472,0	65 653,3	63 644,8	-10,95	-3,06
Чернігівська	72 796,0	69 655,6	68 655,1	-5,69	-1,44
Місто					
Київ	95 665,4	91 402,3	88 020,4	-7,99	-3,70
Україна	72 255,4	68 376,9	62 654,2	-13,29	-8,37

Література

1. Здоров'я людини та демографія. Досвід Європи / Світовий банк. – 2010. – 72 с.
2. Москаленко В. Ф. Здоров'я та здоров'я: ключеві імперативи. В. Ф. Москаленко. – К.: ІД «Авиценна», 2011. – 256 с.
3. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2010–2011 роки. – К.: МОЗ України, 2012. – 329 с.
4. Самооцінка населенням стану здоров'я та рівня доступності окремих видів медичної допомоги у 2012 році (за даними вибіркового опитування домогосподарств у жовтні 2012 року). – К.: Держ. служба статистики України, 2013. – 149 с.
5. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2012 рік / МОЗ України, Центр медичної статистики МОЗ України; гол. ред. М. В. Голубчиков. – К., 2013.
6. Сучасна медико-демографічна ситуація в Україні / Л. А. Чепелевська, О. М. Орда, О. П. Рудницький, О. В. Любінець // Щорічна доповідь про стан здоров'я населення та санітарно-епідемічну ситуацію. 2010 рік. – К., 2011. – С. 10–33.

АНАЛІЗ ЗАБОЛЕВАЄМОСТІ І
РАСПРОСТРАНЁННОСТІ БОЛЕЗНЕЙ
СРЕДИ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

М.А. Знаменская, Г.О. Слабкий

Український інститут стратегічних
досліджень МЗ України
(г.Київ, Україна),
Ужгородський національний університет
(г.Ужгород, Україна)ANALYSIS OF MORBIDITY
AND SPREAD OF DISEASES AMONG
UKRAINIAN POPULATION

M.A. Znamenska, G.O. Slabkyi

Ukrainian Institute of Strategic Research, the Ministry of
Public Health of Ukraine
(Kyiv, Ukraine),
Uzhgorod National University
(Uzhgorod, Ukraine)

Резюме. Аналіз розповсюдженості захворювань середі всього населення України обнаружил рост ее показателей в период 2010–2011 гг., после чего в 2012–2014 гг. наблюдалось их постепенное снижение по отношению к 2010 (-8,92% в 2014 г. к 2010 г. и -8,36% к 2013 г.). В течение 2010–2014 гг. уровень первичной заболеваемости снизился на 13,3% - с 72 255,4 на 100 тыс. нас. в 2010 гг. до 62 654,2 в 2014 г. Снижение показателей заболеваемости и распространенности болезней по отдельным классам заболеваний объясняется сложными демографическими процессами, происходящими в стране, ухудшением социально-экономического положения населения и, как следствие, небрежным отношением к собственному здоровью, а также не всегда эффективной работой учреждений здравоохранения и ненадлежащим проведением запланированных профилактических мероприятий. Снижение показателей заболеваемости объясняется снижением обращаемости населения за медицинской помощью.

Ключевые слова: заболеваемость населения; распространенность болезней; динамика; показатели.

Summary. The analysis of morbidity among the whole population of Ukraine has found the increase of its indices in the period from 2010 to 2011, whereupon in 2012–2014 their gradual decrease was detected as compared to 2010 (-8,92% in 2014 to 2010 and -8,36% to 2013 p.). During 2010–2014 the level of primary morbidity has become 13,3% lower – from 72 255,4 per 100 000 of population in 2010 to 62 654,2 in 2014.

Decrease of the indices of morbidity and spread of diseases by separate classes of diseases is explained by a complicated demographic processes occurring in the country, worsening of social-economic conditions of the population, and as a result, careless attitude to own health as well as not always effective work of public health establishments and inappropriate implementation of the planned preventive measures. Decrease of morbidity rate is explained by reduced visits of the population for medical aid.

Key words: morbidity of the population, spread of diseases, dynamics, indices.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСЕРТАЦИЙНИХ ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 616.131-073.432.19-053.31

А.Д.Бойченко, М.А.Гончарь,
А.В.Сенаторова

ДИНАМИКА СРЕДНЕГО ДАВЛЕНИЯ
В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ В НЕОНАТАЛЬНОМ
ПЕРИОДЕ

Харьковский национальный медицинский
университет МЗ Украины
(г.Харьков, Украина)

Резюме. Определение среднего давления в стволе легочной артерии, его динамика на этапе гемодинамической адаптации новорожденных является актуальным вопросом, но недостаточно изученным.

Целью исследования было изучение динамики среднего давления в стволе легочной артерии у доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде по данным доплерэхокардиографии (ДЭХОКГ).

Материалы и методы. Обследовано 203 «условно» здоровых новорожденных (мальчики – 54,2%, девочки – 45,8%) с гестационным возрастом 38-41 неделя. ДЭХОКГ проводилась в период с двух часов после рождения и до 7 суток жизни. Среднее давление в легочной артерии определялось по методике Kitabatake A. и соавт. (1983) в условиях физиологического сна.

Результаты исследования. Новорожденные были разделены на две группы: 1) дети, рожденные от матерей с физиологическим течением беременности и родов; 2) дети, рожденные от матерей с экстрагенитальной патологией.

Общее состояние новорожденных первой группы было удовлетворительным. Оценка по шкале Апгар составляла 8 и 9 баллов на первой и пятой минутах жизни соответственно. Адаптационный период проходил благоприятно, без патологической соматической и неврологической симптоматики. Послеродовая адаптация сердечно-сосудистой системы протекала удовлетворительно. Новорожденные были приложены к груди в первые 2 часа после рождения и в последующие дни получали грудное вскармливание; выписаны домой на 3-5 день жизни в удовлетворительном состоянии.

Во второй группе обследованных общее состояние новорожденных было расценено как удовлетворительное. Оценка по шкале Апгар – $7,7 \pm 0,2$ и $8,7 \pm 0,2$ баллов на первой и пятой минутах жизни соответственно. Ранний неонатальный период протекал без осложнений, со стороны сердечно-сосудистой системы патологической симптоматики выявлено не было. Все дети приложены к груди через 2-6 часов после рождения, в последующие дни получали грудное вскармливание. Новорожденные выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 3-7 день жизни из-за состояния матери.

В результате проведенного исследования установлено, что 58,9% ($p \leq 0,05$) детей второй группы рождены от второй и последующих беременностей, от многоплодной беременности – 4,7%. Анализ течения беременности показал, что у 52,3% ($p \leq 0,05$) матерей имело место её осложненное течение. Анемия беременных зарегистрирована у 13,1% рожениц. 45,8% ($p \leq 0,05$) детей рождены путем операции кесарева сечения. Обострение хронического пиелонефрита во время беременности имело место у 11,2% женщин, варикозное расширение вен нижних конечностей и ожирение – у 9,3% рожениц. У 58,9% ($p \leq 0,05$) женщин имела местоотяоженная наследственность, из них у 29,9% со стороны сердечно-сосудистой системы в виде нарушений ритма сердца и проводимости (АВ-блокада II степени, WPW-синдром, экстрасистолия), врожденного порока сердца (вторичный дефект межпредсердной перегородки, аномальный дренаж легочных вен, стеноз легочной артерии), вегето-сосудистой дисфункции, гипертонической болезни, вторичной кардиомиопатии, синдрома Элерса-Данлоса.

По данным ДЭХОКГ, в первые 12 часов после рождения у 17,5% пациентов регистрировалось повышение давления в стволе легочной артерии до $43,7 \pm 12,8$ мм рт. ст. ($p \leq 0,05$) и двунаправленный шунт через открытый артериальный проток (ОАП) и открытое овальное окно. К концу первых суток жизни среднее давление в стволе легочной артерии составило $27,1 \pm 6,6$ мм рт. ст.; определялось стабильно лево-правое шунтирование через ОАП и открытое овальное окно. Со вторых суток жизни отмечена стабилизация среднего давления в легочной артерии, средняя величина которого составила $22,8 \pm 4,1$ мм рт. ст., с третьих – $22,2 \pm 2,4$ мм рт. ст., с четвертых – $23,2 \pm 3,1$ мм рт. ст., с пятых-седьмых суток – $23,4 \pm 3,4$ мм рт. ст. Полученные данные соответствовали физиологическим срокам закрытия ОАП.

Показатели динамики среднего давления в стволе легочной артерии в обеих группах, а также по дням жизни внутри групп не имели достоверных отличий и характеризовали только общие тенденции изменений внутрисердечной гемодинамики у новорожденных на этапах гемодинамической адаптации. При индивидуальном анализе динамики среднего давления в стволе легочной артерии у 5,4% детей (из них 54,5% ($p \leq 0,05$) новорожденных от женщин с экстрагенитальной патологией) к пятому-седьмому дням жизни сохранялось умеренное повышение давления в стволе легочной артерии ($25,5 \pm 2,0$ мм рт. ст.), что было связано с более поздним сроком закрытия фетальных коммуникаций.

При проведении корреляционного анализа между уровнем среднего давления в стволе легочной артерии и полом, диаметром открытого овального окна, шириной ОАП корреляции не выявлены.

Выводы. Таким образом, у здоровых доношенных новорожденных в первые сутки жизни отмечается перестройка гемодинамики в малом круге кровообращения с тенденцией к нормализации среднего давления в стволе легочной артерии. У 5,4% детей к концу раннего неонатального периода сохраняется повышенное давление в стволе легочной артерии, что связано с поздним сроком закрытия фетальных коммуникаций.

Ключевые слова: среднее давление в легочной артерии; новорожденные; неонатальный период.

Введение

В каждом возрастном периоде работа системы кровообращения имеет свои индивидуальные особенности [1, 2]. Особым этапом стабилизации кровообращения является ранний неонатальный период. Важно иметь в виду, что физиология сердечно-сосудистой системы новорожденных находится в состоянии развития [3] и именно в раннем неонатальном периоде происходят значимые структурные и функциональные изменения в малом круге кровообращения, связанные с закрытием фетальных коммуникаций. При рождении резкое снижение давления в легочной артерии и сосудистого сопротивления происходит с увеличением напряжения кислорода и легочного кровотока. Гемодинамические различия в функционировании малого круга кровообращения плода и новорожденного регулируются различными факторами и вазоактивными веществами (оксид азота, эндотелин-1, простагландин E2). Последние в основном продуцируются эндотелиальными клетками и проявляют свое действие с помощью цГМФ, цАМФ и Rho-киназы сигнальных путей. Особенности функционирования этой системы могут привести к сосудистой реконструкции, вазоконстрикции и персистирующей легочной гипертензии у новорожденных [4, 5].

Сочетание напряженной работы сердечно-сосудистой системы с одновременным персистированием фетальных коммуникаций на фоне легочной гипертензии новорожденных, а также наличие сопутствующей соматической патологии, создают предпосылки для поражения сердечной мышцы. Поэтому одной из основных проблем терапии новорожденных является адекватная и своевременная оценка состояния сердечно-сосудистой системы, выявление возможных факторов риска развития жизнеугрожающих ситуаций и подбор эффективной терапии гемодинамических расстройств. Определение маркеров состояния легочного кровотока и его стабилизация у новорожденных недостаточно изучено, а одним из маркеров является определение среднего давления в стволе легочной артерии, его динамика на этапе гемодинамической адаптации новорожденных.

Цель исследования: изучение динамики среднего давления в стволе легочной артерии у доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде по данным доплерэхокардиографии (ДЭХОКГ).

Методы исследования: Обследовано 203 «условно» здоровых новорожденных (мальчики – 54,2%, девочки – 45,8%) с гестационным возрастом 38-41 неделя. ДЭХОКГ проводилась в период с двух часов после рождения и до 7 суток жизни. Проведено комплексное ультразвуковое исследование внутрисердечной гемодинамики с измерением среднего давления в легочной артерии по методике Kitabatake A. и соавт. (1983) в условиях физиологического сна.

Новорожденные были разделены на две группы: 1) дети, рожденные от матерей с физиологическим течением беременности и родов; 2) дети, рожденные от матерей с экстрагенитальной патологией.

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и их обсуждение

Общее состояние новорожденных первой группы было удовлетворительным. Оценка по шкале Апгар составляла 8 и 9 баллов на первой и пятой минутах жизни соответственно, средняя масса тела при рождении составляла 3426,6±382,5 г., длина тела 50,6±1,6 см, площадь поверхности тела 0,22±0,02 м². Адаптационный период протекал благоприятно, без патологической соматической и неврологической симптоматики. Постродовая адаптация сердечно-сосудистой системы проходила удовлетворительно. Новорожденные были приложены к груди в первые 2 часа после рождения и в последующие дни получали грудное вскармливание; выписаны домой на 3-5 день жизни в удовлетворительном состоянии.

Дети первой группы были рождены от матерей, средний возраст которых составил 26,7±4,2 лет; 49,0% детей – от первой беременности; от многоплодной беременности – 4,2% младенцев. Безводный период составил 4,7±4,2 часа. Путем операции кесарева сечения в связи с неправильным положением плода, клинически узким тазом матери, а также несостоятельностью рубца на матке после кесарева сечения рождены 20,8% (p≤0,05) детей.

Во второй группе обследованных общее состояние новорожденных было расценено как удовлетворительное. Оценка по шкале Апгар – 7,7±0,2 и 8,7±0,2 баллов на первой и пятой минутах жизни соответственно, средняя масса тела при рождении составляла 3387,7±401,4 г, длина тела 50,5±1,7 см, площадь поверхности тела 0,22±0,02 м². Ранний неонатальный период протекал без осложнений, со стороны сердечно-сосудистой системы патологической симптоматики выявлено не было. Все дети были приложены к груди через 2-6 часов после рождения, в последующие дни получали грудное вскармливание. Новорожденные выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 3-7 день жизни из-за состояния матери.

В результате проведенного исследования установлено, что новорожденные второй группы рождены от матерей, средний возраст которых составил 28,8±5,10 лет. От второй и последующих беременностей рождены 58,9% (p≤0,05) детей, от многоплодной беременности – 4,7%. Анализ течения беременности показал, что у 52,3% (p≤0,05) матерей имело место её осложненное течение в виде угрозы преждевременных родов у 33,6% обследованных, преэклампсии и гестоза беременности у 11,2%, субкомпенсированной дисфункции плаценты у 12,1% и отслойки плаценты у 10,3% женщин. Анемия беременных зарегистрирована у 13,1% рожениц. 45,8% (p≤0,05) детей рождены путем операции кесарева сечения, из них 20,6% новорожденных от первородящих женщин, в связи с нарастанием тяжести преэклампсии и появления признаков нарушения жизнедеятельности плода, а также развитием аномальной родовой деятельности и наличия тяжелой экстрагенитальной

патологии у женщин. Соматическая патология у рожениц данной группы была представлена тяжелыми эндокринными нарушениями (ожирение, первичный гипотиреоз (медикаментозно компенсированный)); заболеваниями желудочно-кишечного тракта (желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аномалии развития желчевыведительных путей); аномалиями развития мочевыведительной системы, хроническим пиелонефритом, варикозным расширением вен нижних конечностей; также выявлены эпилепсия, черепно-мозговые травмы и перенесенный энцефалит в анамнезе, миопия высокой степени, заболевания системы крови. Обострение хронического пиелонефрита во время беременности имело место у 11,2% женщин, варикозное расширение вен нижних конечностей и ожирение – у 9,3% рожениц. У 58,9% ($p \leq 0,05$) женщин имела место отягощенная наследственность, из них – у 29,9% со стороны сердечно-сосудистой системы в виде нарушений ритма сердца и проводимости (АВ-блокада II степени, WPW-синдром, экстрасистолия), врожденного порока сердца (вторичный дефект межпредсердной перегородки, аномальный дренаж легочных вен,

стеноз легочной артерии), вегето-сосудистой дисфункции, гипертонической болезни, вторичной кардиомиопатии, синдрома Элерса-Данлоса.

По данным ДЭХОКГ в первые 12 часов после рождения у 17,5% пациентов регистрировалось повышение среднего давления в стволе легочной артерии до $43,7 \pm 12,8$ мм рт.ст. ($p \leq 0,05$) и двунаправленный шунт через открытый артериальный проток (ОАП) и открытое овальное окно. К концу первых суток жизни среднее давление в стволе легочной артерии составило $27,1 \pm 6,6$ мм рт.ст.; определялось стабильно лево-правое шунтирование через ОАП и открытое овальное окно. Со вторых суток жизни отмечена стабилизация среднего давления в легочной артерии, средняя величина которого составила $22,8 \pm 4,1$ мм рт.ст., с третьих – $22,2 \pm 2,4$ мм рт.ст., с четвертых – $23,2 \pm 3,1$ мм рт.ст., с пятых-седьмых суток – $23,4 \pm 3,4$ мм рт.ст. Полученные данные соответствовали физиологическим срокам закрытия ОАП.

Динамика среднего давления в стволе легочной артерии в раннем неонатальном периоде в зависимости от наличия экстрагенитальной патологии у матери представлена в табл. 1.

Приведенные показатели динамики среднего

Таблица 1

Динамика среднего давления в легочной артерии у новорожденных в раннем неонатальном периоде в зависимости от дня жизни

День жизни	I группа n = 96	День жизни	II группа n = 107	p'
1 день (n=29)	$26,0 \pm 6,5$	1 день (n=33)	$27,7 \pm 7,2$	$p_{1/2} \geq 0,05$
2 день (n=31)	$23,1 \pm 4,2$	2 день (n=32)	$23,9 \pm 4,9$	$p_{1/2} \geq 0,05$
3 день (n=18)	$23,7 \pm 2,9$	3 день (n=17)	$23,8 \pm 4,1$	$p_{1/2} \geq 0,05$
4 день (n=10)	$22,7 \pm 3,3$	4 день (n=15)	$23,7 \pm 3,1$	$p_{1/2} \geq 0,05$
5-7 день (n=8)	$22,5 \pm 3,3$	5-7 день (n=10)	$23,6 \pm 3,2$	$p_{1/2} \geq 0,05$

p' – вероятность отличий между группами $p_{1/2} \leq 0,05$

давления в стволе легочной артерии в обеих группах, а также по дням жизни внутри групп не имели достоверных отличий и характеризовали только общие тенденции изменений внутрисердечной гемодинамики у новорожденных на этапах гемодинамической адаптации.

При индивидуальном анализе динамики среднего давления в легочной артерии у 5,4% детей (из них 54,5% ($p \leq 0,05$) новорожденных от женщин с экстрагенитальной патологией) к пятому-седьмому дням жизни сохранялось умеренное повышение давления в стволе легочной артерии ($25,5 \pm 2,0$ мм рт.ст.), что было связано с более поздним сроком закрытия фетальных коммуникаций.

При проведении корреляционного анализа между уровнем среднего давления в стволе легочной артерии и полом, диаметром открытого овального окна, шириной ОАП корреляции не выявлены.

Литература

1. Шарыкин А. С. Перинатальная кардиология / Шарыкин А. С. – М.: Волшебный фонарь, 2007.
2. Прахов А. В. Внутрисердечное кровообращение у недоношенных новорожденных детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС и синдромом дыхательных расстройств / А. В. Прахов, Л. Е. Егорская // Педиатрия. – 2008. – № 1 (87). – С. 28.
3. Jack F. Price Unique Aspects of Heart Failure in the Neonate / F. Jack // Heart Failure in Congenital Heart Disease // From Fetus to Adult; R.E. Shaddy ed. – 2011. – 176 p.

4. Yuansheng Gao Regulation of the Pulmonary Circulation in the Fetus and Newborn / Yuansheng Gao, J. Usha Raj // *Physiological Reviews*. – 2010. – Vol. 90, №. 4. – P. 1291-1335.

5. Candice D. Fike1 and Judy L. Aschner. Looking beyond PPHN: the unmet challenge of chronic progressive pulmonary hypertension in the newborn / D. Candice // *Pulmonary Circulation*. – 2013. - Vol. 3, №. 3. – P. 454-466.

**ДИНАМІКА СЕРЕДНЬОГО ТИСКУ
В ЛЕГЕНЕВІЙ АРТЕРІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ В
НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ**

Г.С. Сенаторова, А.Д. Бойченко, М.О. Гончарь

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

Резюме. Визначення середнього тиску в стовбурі легеневої артерії, його динаміка на етапі гемодинамічної адаптації новонароджених є актуальним питанням, але недостатньо вивченим.

Метою дослідження було вивчення динаміки середнього тиску в стовбурі легеневої артерії у доношених новонароджених у ранньому неонатальному періоді за даними доплерокардіографії (ДЕХОКГ).

Матеріали і методи. Обстежено 203 «умовно» здорових новонароджених (хлопчики - 54,2%, дівчатка - 45,8%) з гестаційним віком 38-41 тиждень. ДЕХОКГ проводилася в період з другої години після народження і до 7 доби життя. Середній тиск у легеневій артерії визначався за методикою Kitabatake A. і співавт. (1983) в умовах фізіологічного сну.

Результати дослідження. Новонароджені були розділені на дві групи: 1) діти, народжені від матерів з фізіологічним перебігом вагітності та пологів; 2) діти, народжені від матерів з екстрагенітальною патологією.

Загальний стан новонароджених першої групи був задовільним. Оцінка за шкалою Апгар становила 8 і 9 балів на першій і п'ятій хвилинах життя відповідно. Адаптаційний період проходив сприятливо, без патологічної соматичної та неврологічної симптоматики. Післяпологова адаптація серцево-судинної системи протікала задовільно. Новонароджені були прикладені до грудей у перші 2 години після народження і в наступні дні отримували грудне вигодовування; виписані додому на 3-5 день життя у задовільному стані.

У другій групі обстежених загальний стан новонароджених було розцінено як задовільний. Оцінка за шкалою Апгар – 7,7±0,2 і 8,7±0,2 балів на першій і п'ятій хвилинах життя відповідно. Ранній неонатальний період перебігав без ускладнень, з боку серцево-судинної системи патологічної симптоматики виявлено не було. Всі діти прикладені до грудей через 2-6 годин після народження, у наступні дні отримували грудне вигодовування. Новонароджені виписані додому в задовільному стані на 3-7 день життя через стан матері.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що 58,9% (p≤0,05) дітей другої групи народжені від другої і наступних вагітностей, від багатоплідної вагітності – 4,7%. Аналіз перебігу вагітності показав, що у 52,3% (p≤0,05) матерів мало місце її ускладнений перебіг. Анемія вагітних зареєстрована у 13,1% породіль. 45,8% (p≤0,05) дітей народжені шляхом операції кесаревого розтину. Загострення хронічного пієлонефриту під час вагітності мало місце у 11,2% жінок, варикоз не розширення вен нижніх кінцівок і ожиріння – у 9,3% породіль. У 58,9% (p≤0,05) жінок мала місце обтяжена спадковість, з них у 29,9% з боку серцево-судинної системи у вигляді порушень ритму серця і провідності (АВ-блокада II ступеня, WPW-синдром, екстрасистоля), вродженої вади серця (вторинний дефект міжпередсердної перегородки, аномальний дренаж легеневої вен, стеноз легеневої артерії), вегето-судинної дисфункції, гіпертонічної хвороби, вторинної кардіоміопатії, синдрому Елерса-Данлоса.

**DYNAMICS OF THE MEAN PRESSURE IN THE
PULMONARY ARTERY OF NEWBORNS IN
NEONATAL PERIOD**

A.D. Boychenko, M.A. Gonchar, A.V. Senatorova

**Kharkiv National Medical University, the Ministry of
Public Health of Ukraine
(Kharkiv, Ukraine)**

Summary. Determination of mean pressure in the pulmonary artery trunk and its dynamics at the stage of neonatal hemodynamic adaptation is an urgent but insufficiently studied question.

Objective. The objective of the research was the study of mean pressure dynamics in the pulmonary artery trunk in mature newborns in the early neonatal period according to Doppler echocardiography findings.

Materials and methods. The research included examination of 203 “conditionally” healthy newborns (54.2% of boys and 45.8% of girls) with gestational age of 38-41 weeks. Doppler echocardiography was performed from two hours after birth and till 7 days of life. The mean pressure in the pulmonary artery trunk was determined according to A. Kitabatake et al. (1983) under physiologic sleep conditions.

Results of the study. Newborns were divided into two groups such as: 1) babies born to mothers with physiological course of pregnancy and delivery; 2) babies born to mothers with extragenital pathology.

General health condition of newborns from the first group was satisfactory. Apgar score was 8 and 9 points at the first and the fifth minutes of life, respectively. Adaptation period was favorable without pathologic somatic and neurologic symptoms. Postpartum adaptation of the cardiovascular system was satisfactory. Newborns were given the breast during the first two hours after birth and in the following days they were breastfed; they were discharged on the 3-5th day of their lives in satisfactory condition.

General health condition of newborns from the second group was considered to be satisfactory. Apgar score was 7.7±0.2 and 8.7±0.2 points at the first and the fifth minutes of life, respectively. The early neonatal period was unremarkable, no cardiovascular pathologic symptoms were determined. All babies were given to the breast during 2-6 hours after birth and in the following days they were breastfed. Newborns were discharged in satisfactory condition on the 3-7th day of their lives due to mother's condition.

The conducted research demonstrated that 58.9% (p≤0.05) of babies from the second group were from the second and consequent pregnancies, and 4.7% – from multiple pregnancy. Pregnancy course analysis showed that 52.3% (p≤0.05) of mothers had complicated course. Anemia was reported in 13.1% of expectant mothers. 45.8% (p≤0.05) of babies were born by means of caesarean section. Exacerbation of chronic pyelonephritis during pregnancy was found in 11.2% of women, varicose veins of lower extremities and obesity – in 9.3% of expectant mothers. 58.9% (p≤0.05) of women had compromised heredity, among them 29.9% – from the side of the cardiovascular system in the form of heart rhythm and conduction disorders (AV-block of the II stage, WPW-syndrome, extrasystole), congenital heart disease (secondary defect of inter-atrial septum, anomalous pulmonary veins drainage, pulmonary artery stenosis), vegetative-vascular dysfunction, hypertensive disease, secondary cardiomyopathy, Ehlers-

За даними ДЕХОКГ у перші 12 годин після народження у 17,5% пацієнтів реєструвалося підвищення тиску в стовбурі легеневої артерії до $43,7 \pm 12,8$ мм рт ст. ($p \leq 0,05$) і двонаправлений шунт через відкриту артеріальну протоку (ВАП) і відкрите овальне вікно. До кінця першої доби життя середній тиск у стовбурі легеневої артерії складав $27,1 \pm 6,6$ мм рт ст.; визначалося стабільне ліво-праве шунтування через ВАП і відкрите овальне вікно. З другої доби життя відзначалася стабілізація середнього тиску в легеневій артерії, середня величина якого складала $22,8 \pm 4,1$ мм рт ст., з третьої - $22,2 \pm 2,4$ мм рт ст., з четвертої - $23,2 \pm 3,1$ мм рт ст., з п'ятої-сьомої діб - $23,4 \pm 3,4$ мм рт ст. Отримані дані відповідали фізіологічним термінам закриття ВАП.

Показники динаміки середнього тиску в стовбурі легеневої артерії в обох групах, а також по днях життя всередині груп не мали достовірних відмінностей і характеризували тільки загальні тенденції змін внутрішньосерцевої гемодинаміки у новонароджених на етапах гемодинамічної адаптації. При індивідуальному аналізі динаміки середнього тиску в стовбурі легеневої артерії у 5,4% дітей (з них 54,5% ($p \leq 0,05$) новонароджених від жінок з екстрагенітальною патологією) до п'ятого-сьомого дня життя зберігалася помірно підвищення тиску в стовбурі легеневої артерії ($25,5 \pm 2,0$ мм рт ст.), що було пов'язано з більш пізнім терміном закриття фетальних комунікацій.

При проведенні кореляційного аналізу між рівнем середнього тиску в стовбурі легеневої артерії і статтю, діаметром відкритого овального вікна, шириною ВАП кореляції не виявлені.

Висновки. Таким чином, у здорових доношених новонароджених у першу добу життя відзначається перебудова гемодинаміки в малому колі кровообігу з тенденцією до нормалізації середнього тиску в стовбурі легеневої артерії. У 5,4% дітей до кінця раннього неонатального періоду зберігається підвищений тиск у стовбурі легеневої артерії, що пов'язано з пізнім терміном закриття фетальних комунікацій.

Ключові слова: середній тиск у легеневій артерії; новонароджені; неонатальний період.

Danlos syndrome.

Doppler echocardiography findings showed that during first 12 hours after birth 17.5% patients were registered to have high pressure in the pulmonary artery trunk up to 43.7 ± 12.8 mmHg ($p \leq 0.05$) and bidirectional shunting through open arterial duct and open oval window. By the end of the first day of life the mean pressure in the pulmonary artery trunk was 27.1 ± 6.6 mmHg; left-right shunting through open arterial duct and open oval window was consistently determined. From the second day of life there was stabilization of the mean pressure in the pulmonary artery, the average value of which was 22.8 ± 4.1 mmHg, from the third day - 22.2 ± 2.4 mmHg, from the fourth day - 23.2 ± 3.1 mmHg, and from the fifth-seventh day - 23.4 ± 3.4 mmHg. The received data corresponded to physiologic time of open arterial duct closing.

Indices of the mean pressure dynamics in the pulmonary artery trunk in both groups and also concerning days of life inside of groups did not have significant differences and characterized only general tendencies of intra-cardiac hemodynamics changes in newborns at the stages of hemodynamic adaptation. During individual analysis of mean pressure dynamics in the pulmonary artery trunk in 5.4% of babies (among them 54.5% ($p \leq 0.05$) of newborns born to women with extragenital pathology) on the fifth-seventh day of life a moderate increase of pressure in the pulmonary artery trunk was retained (25.5 ± 2.0 mmHg) which was connected with later period of fetal communications closing.

While performing correlation analysis between level of mean pressure in the pulmonary artery trunk and floor, diameter of open oval window and width of open arterial duct no correlations were detected.

Conclusions. Thus, healthy mature newborns in the first day of life are characterized by alteration of hemodynamics in the pulmonary circulation with the tendency to normalization of mean pressure in pulmonary artery trunk. In 5.4% of babies by the end of the early neonatal period increased pressure in the pulmonary artery trunk is retained which is connected with late period of fetal communications closing.

Key words: mean pressure in the pulmonary artery; newborns; neonatal period.

УДК: 616-053.36:616.831:612.15]-071-073.432.19

КРОВОТОК В СТІАРНИХ АРТЕРІЯХ
У ДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ З РІЗНИМ
СТУПЕНЕМ АСФІКСІЇ ПРИ НАРОДЖЕННІ**Н.С. Капшученко**Дніпропетровський спеціалізований
клінічний медичний центр матері та дитини
Дніпропетровської обласної ради
(м. Дніпропетровськ, Україна)

Резюме. *Нейросонографії з доплерографією надається велике значення в діагностиці та прогнозуванні станів після перенесеної важкої асфіксії. Діти з важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією у 15-20% випадків демонструють на нейросонограмі ураження таламусів та/або базальних гангліїв.*

Метою роботи було дослідження прогностичної значущості параметрів кровотоку стріарних артерій у доношених новонароджених дітей з різним ступенем асфіксії при народженні.

Матеріали і методи. Були обстежені 193 новонароджених дитини без вроджених вад розвитку. Сформовані 7 груп залежно від ступеня асфіксії та наявності супутніх станів. Всім новонародженим проводилось нейросонографічне та доплерографічне обстеження. Вимірювання проводились на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му добу життя.

Результати дослідження. З першої по третю добу життя в усіх групах відмічалось зростання показників як систолічної, так і діастолічної швидкостей кровотоку та зниження індексів резистентності в стріарних артеріях. Максимальні швидкості реєструвались у групах дітей з важкою асфіксією при народженні. Реперфузійні зміни були сильнішими та утримувались довше у дітей з проявами інфекції. Така ж тенденція була помічена й при вивченні кровотоку магістральних судин мозку. Ці показники достовірно відрізнялись від аналогічних у групі дітей, що отримували лікувальну гіпотермію. У подальшому відмічалось зростання показників швидкості систолічного кровотоку та індексів резистентності в усіх групах спостереження. А в групах дітей з важкою асфіксією, які частіше за інших демонстрували нейросонографічні ознаки деструкції, реєструвались найнижчі швидкості у віці 28 днів життя.

Висновки. Показники кровотоку стріарних артерій відрізняються між групами дітей з різним ступенем важкості асфіксії та можуть бути використані для прогнозу у віці 28 днів життя.

Ключові слова: новонароджені; асфіксія; стріарні артерії; гіпоксично-ішемічні ураження.

Вступ.

Незважаючи на досягнення первинної реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, асфіксія або гіпоксично-ішемічна енцефалопатія залишається серйозним захворюванням, яке асоціюється з високими показниками летальності та інвалідності. 47-80% дітей, які перенесли важку асфіксію або асфіксію середнього ступня, у віці 18 місяців демонструють прояви епілепсії, дитячого церебрального параліча, зниження розумових здібностей, когнітивні порушення [2, 4, 7, 9, 10].

Враховуючи наявність латентної фази при гіпоксично-ішемічних ураженнях ЦНС та компенсаторні можливості дитини, важко, спираючись лише на клінічні дані, передбачити тяжкість пошкодження ЦНС та спланувати час і обсяг терапевтичних втручань. Оскільки одним із найважливіших процесів, що відіграють роль у пошкодженні тканини головного мозку, є порушення церебральної гемодинаміки, нейросонографії з доплерографією, як неінвазивному, дешевому та легко здійсненому методу діагностики надається велике значення. Результати проведених досліджень, які спираються на дані доплерографічного обстеження немовлят, у певний віковий проміжок різняться між собою, і це обумовлено наявністю «фазних» коливань параметрів мозкового кровотоку протягом постасфіктичного періоду. Тому й надалі продовжуються пошуки діагностичних ознак тяжкості ушкодження мозку, маркерів адекватності терапії та довготривалого прогнозу [3, 6].

Діти з важкою гіпоксично-ішемічною енцефа-

лопатією, які розвивають після народження тяжкі дихальні та гемодинамічні порушення, в 15-20% випадків демонструють на нейросонограмі ураження таламусів та/або базальних гангліїв [4, 5, 10]. Ця зона мозку має підвищену швидкість обміну речовин та високо мієлінізована. Крім того, дані структури містять високу частку збуджуючих амінокислотних рецепторів, тому є чутливими до гіпоксично-ішемічних пошкоджень. Виділяють декілька нейросонографічних типів ураження зони таламусів/базальних гангліїв. Локальні вогнища підвищеної ехогенності в зоні базальних гангліїв/таламусів є проявом артеріального інфаркту (перинатального артеріального ішемічного інсульту). Згідно даних літератури, остаточно діагностувати деструктивні зміни в таламусах/базальних гангліях за допомогою нейросонографії можливо після першого тижня життя, протягом якого у новонароджених, що перенесли неважку асфіксію, може спостерігатись транзиторне підвищення ехогенності вище зазначених зон. Навпаки, діти з деструкцією речовини мозку в даних зонах демонструють наростання ехощільності протягом першого тижня життя з максимально сильними проявами наприкінці другого тижня [16]. Невеликі вогнищеві ураження таламусів чітко пов'язані з виникненням атетоїдної квадріплегії при нормальному прирості обводу голови та збереженістю інтелекту. Обширні вогнища поєднуються зі спастичною квадріплегією, мікроцефалією, судомами, що важко контролюються [1, 3, 5, 16].

Лінійні підвищення ехогенності, або прояви лентикюлостріарної васкулопатії, є наслідком

відкладення аморфних базофільних матеріалів у судинній стінці без фіброзу і гіалінізації. Називають багато факторів ризику подібного явища (допологовий вплив токолітичної терапії, низька оцінка за шкалою Апгар, внутрішньочерепні крововиливи, вроджені інфекції, порушення метаболізму, судинні ураження тощо). Точні неврологічні наслідки цих проявів не встановлені. Є дані щодо відсутності неврологічних наслідків або про можливість аномального м'язового тону протягом 6-ти місяців життя, когнітивні порушення [10, 11, 13, 15].

Зона базальних гангліїв кровозабезпечується лентикулостріарними артеріями: латеральними (гілки середньої мозкової артерії, які забезпечують кров'ю більшу частину території базальних гангліїв), медіальними (гілки передньої мозкової артерії, які забезпечують кров'ю частину голівки хвостатого ядра і внутрішньої капсули, найбільш значна з них артерія Хьюбнера є непостійною) [5]. Є експериментальні дані, що навіть при зниженні кровотоку в магістральних судинах мозку, у таламусах зберігаються високі швидкості, як спроба збереження кровопостачання глибоких структур [6, 12]. Однак, при подальшому розвитку несприятливих подій, відбувається втрата ауторегуляції кровозабезпечення головного мозку, що призводить до порушення реактивності судин глибоких структур. При цьому зміни кровотоку стають однакові у різних ділянках мозку [11].

Існують різні думки стосовно зв'язку між виникненням структурних змін зони таламусів та змінами локальної церебральної гемодинаміки [14].

Мета роботи

Визначення прогностичної значущості параметрів кровотоку стріарних артерій у доношених новонароджених дітей в постасфіктичному періоді шляхом дослідження стріарного кровотоку в дітей з різним ступенем асфіксії у порівнянні зі змінами кровотоку магістральних судин та виявленими деструктивними ураженнями мозкової тканини.

Матеріали та методи

Були обстежені 193 новонароджених, які знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та відділенні патології новонароджених. До груп спостереження увійшли доношені новонароджені без вроджених вад розвитку.

Були сформовані 7 груп. До 1-ї групи було віднесено 50 новонароджених з ознаками важкої асфіксії при народженні. До 2-ї групи спостереження увійшли 16 немовлят, які мали ознаки важкої асфіксії та у яких під час спостереження групою були реєстровані ознаки інфекції (пневмонії, сепсису). До 3-ї групи увійшли 14 дітей, що мали ознаки важкої асфіксії й пологової травми (вивих або підвивих шийних хребців, переломи кісток черепа, парез Дюшена-Ерба, параліч діафрагмального нерва). До 4 групи увійшов 31 новонароджений з ознаками асфіксії середнього ступеня. До 5 групи включили 15 новонароджених, які мали ознаки середньотяжкої асфіксії та у яких протягом спостереження розвинулись прояви інфекції (пневмонія). До 6-ї групи увійшли 28 новонароджених, які мали ознаки асфіксії се-

редньої важкості при народженні у поєднанні з пологовою травмою. До 7-ї групи були включені 27 немовлят з ознаками важкої асфіксії при народженні, яким проводилась лікувальна системна гіпотермія.

До контрольної групи увійшли 17 новонароджених, які не мали ознак асфіксії та явищ інфекції.

Ступінь тяжкості перенесеної асфіксії визначали згідно критеріїв Уніфікованого клінічного протоколу «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» (наказ МОЗ України № 225 від 28.03.2014). Діагностичними критеріями «важкої асфіксії при народженні» вважались оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар менше 4 балів упродовж перших 5 хв. життя; наявність клінічних симптомів ураження ЦНС важкого ступеня (стадія 3 гіпоксично-ішемічної енцефалопатії), які виникли в перші 72 годин життя; ознаки порушення функції принаймні ще одного життєво важливого органу або системи – дихальної, серцево-судинної, сечовидільної, травного каналу тощо протягом перших 3 днів життя. Діагностичними критеріями «помірної (легкої) асфіксії при народженні або асфіксії при народженні середньої важкості» вважали оцінку стану новонародженого за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині життя менше 7 балів; наявність клінічних симптомів помірного ураження ЦНС (1-2 стадії гіпоксично-ішемічної енцефалопатії), які виникли в перші 72 годин життя; ознаки транзиторного порушення функції принаймні ще одного життєво важливого органу або системи - дихальної, серцево-судинної, сечовидільної, травного каналу тощо протягом перших 3 днів життя (можуть бути відсутніми у випадках неважкої «асфіксії при народженні»).

Усім новонародженим проводилось нейросонографічне та доплерографічне обстеження апаратами LogicBook (США) з мікроконвексним датчиком 6-10 МГц та FUKUDA (Японія) з мікроконвексним датчиком 6,5-8 МГц з використанням сірої шкали, кольорового доплерівського картування та спектрального аналізу. Нейросонографічне та доплерографічне обстеження проводилось за уніфікованою методикою (визначення параметрів кровоплину передньої мозкової (ПМА), базиллярної артерії (БА), вени Галена), а також включало визначення максимальної систолічної швидкості, мінімальної діастолічної швидкості кровоплину та індексів резистентності стріарних артерій (медіальної групи). Визначення параметрів мозкового кровотоку проводилось за умови утримання показників центральної гемодинаміки у фізіологічно припустимих межах (чи їх нормалізації за рахунок інотропної підтримки). Вимірювання проводились на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му добу життя. Підвищення ехогенності мозкової тканини зони таламусів та базальних гангліїв враховувалось в тому випадку, коли реєструвалось в коронарній та парасагітальній площинах.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v. 6.0 з використанням непараметричних критеріїв перевірки гіпотези про різницю між середніми значен-

нями, кореляційного аналізу (рангової кореляції Спірмена).

Результати та їх обговорення

У першу добу життя найвища швидкість систолічного кровотоку в стріарних артеріях реєструвалась у групах дітей, що перенесли важку асфіксію при народженні. Найвищий рівень кровотоку ($13,41 \pm 2,57$ см/сек.) спостерігався у групі дітей, що мали ознаки важкої асфіксії при народженні та явища інфекції. Цей показник достовірно відрізнявся від аналогічного показника групи дітей, які підлягали терапевтичній гіпотермії. У даній групі систолічна швидкість стріарного кровотоку складала $8,01 \pm 0,72$ см/сек. Більш низький індекс резистентності (IP) стріарних артерій також реєструвався в групах дітей з важкою асфіксією при народженні. Так, найнижчий IP ($0,37 \pm 0,03$) реєструвався в групі важкої асфіксії у поєднанні з ознаками інфекції. Він достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від аналогічного показника в групі гіпотермії ($0,53 \pm 0,03$). При цьому виявили сильні кореляційні зв'язки ($R = 0,7-1,0$) між показниками лінійних швидкостей кровотоку в магістральних судинах мозку (передньої мозкової артерії, базиллярній артерії та вені Галена) та стріарних артерій і кореляційні зв'язки середньої сили ($R = 0,3-0,69$) між показниками IP названих судин та стріарних артерій.

До третьої доби життя в усіх групах відмічалось зростання показників як систолічної, так і діастолічної швидкостей кровотоку та зниження IP в стріарних артеріях. Така ж тенденція була помічена й при вивченні кровотоку магістральних судин мозку. Найвищі швидкості кровотоку в стріарних артеріях реєструвались в усіх трьох групах дітей, що перенесли важку асфіксію при народженні. Так, найбільша швидкість систолічного кровотоку реєструвалась у межах $19,17 \pm 3,34$ см/сек. у групі новонароджених з ознаками травми, найнижча – $14,7 \pm 1,16$ см/сек. у групі ізольованої важкої асфіксії. Максимальна діастолічна швидкість кровотоку дорівнювала $11,22 \pm 2,08$ см/сек. також у групі немовлят з пологовою травмою, мінімальна – $8,8 \pm 0,89$ см/сек. у групі ізольованої асфіксії. У цих же групах реєструвався найнижчий IP (мінімальний – $0,38 \pm 0,03$ в групі новонароджених з ознаками інфекції, максимальний – $0,42 \pm 0,02$ в групі асфіксії без супутніх станів). Ці показники достовірно відрізнялись від аналогічних у групі дітей, що отримували лікувальну гіпотермію. У немовлят цієї групи швидкості кровотоку були достовірно нижчими, а IP – достовірно вищим. Так, систолічна швидкість кровотоку спостерігалась на рівні $11,35 \pm 0,72$ см/сек., діастолічна – $5,95 \pm 0,47$ см/сек., IP дорівнював $0,47 \pm 0,02$. У цей віковий період в групі дітей з важкою асфіксією при народженні, що не лікувались гіпотермією, реєструвався сильний достовірний кореляційний зв'язок ($R=0,86-0,92$) між показниками кровотоку в стріарних артеріях та показниками кровотоку в ПМА (систолічною та діастолічною швидкістю, показником IP), вені Галена. Крім того, спостерігався достовірний кореляційний зв'язок між показниками кровотоку стріарних артерій та аналогічними показниками кровотоку БА (R

– $0,86-0,68$). У групі дітей, що отримували лікувальну гіпотермію, сильний кореляційний зв'язок ($R = 0,70-0,72$) реєструвався між показниками діастолічного кровотоку в стріарних артеріях та діастолічною швидкістю в ПМА, БА та показником венозного кровотоку. Зв'язок середньої сили ($R = 0,52-0,66$) зафіксовано між показниками систолічного кровотоку в указаних судинах. Кореляції між показниками IP не встановлено.

При аналізі показників кровотоку в стріарних артеріях встановлено, що в групі дітей з важкою асфіксією не спостерігалось кореляцій між гемодинамічними параметрами на 3 добу життя та проявами ішемічного ураження таламусів у віці 21–28 діб життя. У той же час як в групі дітей, що отримували лікувальну гіпотермію, такий зв'язок реєструвався, що може свідчити про збереження авторегуляції мозкового кровотоку, особливо кровотоку в невеликих судинах, розташованих в глибоких структурах мозку, при важкій асфіксії за умови нейропротекторної дії лікувальної гіпотермії. Спостерігалась кореляція помірної сили ($R = 0,62$) між рівнем систолічної швидкості стріарного кровотоку та сильна ($R = 0,83$) між рівнем діастолічного кровотоку на 3 добу життя й проявами ішемічного ураження таламусів на 21–28 добу життя. У це же час, незважаючи на встановлені кореляційні зв'язки між показниками кровотоку в стріарних артеріях та магістральних судинах мозку, не спостерігалось зв'язку між кровотоком в ПМА або БА в період 1–3 доби життя та ультразвуковими проявами ішемічного ураження таламусів, що може свідчити на користь вищої прогностичної значущості параметрів стріарного кровотоку.

До сьомої доби життя відзначалась тенденція до зниження лінійних швидкостей кровотоку, переважно діастолічної. Відповідно зростав IP. Достовірно вищі, у порівнянні з усіма іншими групами, швидкості кровотоку спостерігались в групі немовлят, які мали при народженні ознаки важкої асфіксії у поєднанні з явищами інфекції, що відбувалося на тлі низьких індексів резистентності. При цьому IP в групі новонароджених, що мали ознаки важкої асфіксії при народженні, фіксувався на рівні $0,46 \pm 0,03$. Цей показник був достовірно нижчим, ніж аналогічний в групі немовлят з «ізольованою» асфіксією середнього ступеню при народженні ($0,54 \pm 0,02$) та в контрольній групі ($0,58 \pm 0,01$).

У період 14–21 доби життя мала місце тенденція до зростання систолічного кровотоку в стріарних артеріях в групі дітей, які не мали проявів будь-якого ступеня асфіксії при народженні та в групах дітей з ознаками асфіксії середнього ступеню, та зниження рівня діастолічного кровотоку в цих же групах. Достовірно вищим, у порівнянні з усіма іншими групами спостереження, був IP в групі немовлят, які не мали ознак асфіксії ($0,63 \pm 0,01 - 0,62 \pm 0,02$).

У віці 28 діб життя відмічалось подальше зростання систолічної швидкості кровотоку стріарних артерій в групі дітей, які не мали ознак асфіксії при народженні та в усіх трьох групах немовлят з явищами асфіксії середнього ступеня. У групах дітей, які перенесли важку асфіксію при народженні, та в групі дітей, які мали лікувальну

гіпотермію, показники систолічної швидкості не мали тенденції до зростання. ІР у цей період достовірно не відрізнявся в групах спостереження. У цьому віці рееструвався зворотній кореляційний зв'язок середньої сили ($R = -0,47$) між показниками систолічного та діастолічного кровотоку та ультразвуковими проявами ішемічного ураження таламусів в усіх групах спостереження.

Висновок

Таким чином, показники кровотоку стріарних артерій різняться між групами дітей з різною важкістю асфіксії та різним ступенем гіпоксично-ішемічного ураження мозку.

З'ясовано, що більш маніфестна фаза реперфузії рееструється в групах новонароджених з ознаками важкої асфіксії при народженні, у порівнянні з групами дітей, що мали асфіксію середнього ступеню. Встановлено, що діти, які під час спостереження розвинули явища інфекції з будь-якою локалізацією вогнищ, мали більш виражену та тривалу (до 7 діб життя) фазу реперфузійних змін, ніж діти з таким же ступенем асфіксії

при народженні без інфекційних процесів (максимальні прояви на 3 добу життя).

Під час роботи доведено, що показники стріарного кровотоку у немовлят з важкою асфіксією при народженні, які пройшли лікувальну гіпотермію, на 3-тю добу життя мають кореляційний зв'язок середньої сили ($R = 0,56$) з деструктивними ураженнями таламусів на 21-28 добу життя. У групах немовлят з важкою асфіксією при народженні, що не отримували гіпотермію, такий кореляційний зв'язок не встановлено, що може свідчити про втрату авторегуляції кровотоку в невеликих судинах глибоких структур головного мозку.

Діти з деструктивними ураженнями таламусів у віці 21-28 діб життя не мали тенденції до зростання лінійних швидкостей кровотоку на відміну від немовлят, при обстеженні яких не рееструвались ознаки деструкції мозкової рідини, що в цей період, скоріше за все, більше відповідає теоретичному посиленню «загиблі тканини потребують меншого кровотоку», ніж тезі про те, що «зниження кровотоку викликає подальше прогресування явищ деструкції» [5, 7].

Література

1. Couture A. Transfontanellar Doppler Imaging in Neonates. Springer; 1 edition / A. Couture, C. Veyrac, A.L. Baert, F. Brunelle// (Oct 2 2001). - 354 pages.
2. Epelman M. Neonatal encephalopathy: a prospective comparison of head US and MRI./ M. Epelman, A. Daneman, C.J. Kellenberger, A. Aziz, O. Konen, R. Moineddin, H. White// *Blase S. Pediatr Radiol* 2010.- № 40.- P. 1640-1650.
3. Ferriero D.M. Neonatal brain injury / D.M. Ferriero // *N Engl J Med* 2004.- №351.-P. 1985-1995.
4. Ferrari F. General Movements in Full-Term Infants with Perinatal Asphyxia Are Related to Basal Ganglia and Thalamic Lesions / F. Ferrari // *J Pediatr*. 2011.- Jan 11. [Epub ahead of print].
5. Ilves P. Sonographic Changes in Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy, *Miscellanea on Encephalopathies* 2012. A Second Look, Dr. Radu Tanasescu (Ed.), ISBN: 978-953-51-0558-9, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/miscellanea-on-encephalopathies-a-second-look/sonographicchanges-in-hypoxic-ischaemic-encephalopathy>.
6. Thoresen M. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet / M. Thoresen, J. Penrice, A. Lorek, E.B. Cady, M. Wylezinska, V. Kirkbride // *Pediatric Research*.- 1995.-Vol.37, №5.- P. 667-70.
7. Ilves P. Low cerebral blood flow velocity and head circumference in infants with severe hypoxic ischemic encephalopathy and poor outcome / P. Ilves, M. Lintrop, I. Talvik, K. Muug, L. Maipuu, T. Metsvaht // *Acta Paediatr*.-2009.-Vol.98, №3.-P. 459-465.
8. Hagmann C.F. Cranial ultrasound findings in well newborn Ugandan infants / C.F. Hagmann, N.J. Robertson, D. Acolet // *Dis Child Fetal Neonatal Ed*.- 2010.- Vol. 95, №5.- P. 338-344.
9. Howlett J. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / J. Howlett // *Pediatric Research*.- 2013.- № 74.- P.525-535.
10. Joakim Ek, D'Angelo B., Baburamani A. A. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxia-ischemia / Ek Joakim, B. D'Angelo, A.A. Baburamani // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*.- 2015.- №35.-P. 818-827.
11. Leijser L.M. Lenticulostriate vasculopathy in very preterm infants / L.M. Leijser, S.J. Steggerda, F.T. de Brune, A. van Zuijlen // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010.-№95.-P. 42-46.
12. Massaroa M. Brain Perfusion in Encephalopathic Newborns after Therapeutic Hypothermia / M. Massaroa, M. Bouyssi-Kobare // *American journal of neurology* 2013.- March 14: Published online.
13. Mittendorf R. Antenatal Risk Factors Associated with the Development of Lenticulostriate Vasculopathy in Neonates / R. Mittendorf, K. Kuban, P. G. Pryde, J.G. Gianopoulos // *Journal of Perinatology*.- 2005.-№ 25.-P. 101-107.
14. Perlman J.M. General supportive management of the term infant with neonatal encephalopathy following intrapartum hypoxia-ischemia / In: Perlman JM, Polin RA, eds. // *Neurology: Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia, PA: Elsevier.- 2008.-P.79-87.
15. Rutherford M. A. MRI of the neonatal brain. Part 4, chapter 1. 2002, London, UK.
16. Roth S.C. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year / S.C. Roth, A.D. Edwards, E.B. Cady, D.T. Delpy, J.S. Wyatt, D. Azzopardi // *Dev Med Child Neurol*.- 1992.-№ 34.-P. 285-295.

**КРОВОТОК В СТРИАРНЫХ АРТЕРИЯХ
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ АСФИКСИИ
ПРИ РОЖДЕНИИ**

Н.С. Капшученко

**Днепропетровский специализированный
клинический медицинский центр матери и
ребенка Днепропетровского областного совета
(г. Днепропетровск, Украина)**

Резюме. Нейросонографии с доплерографией придается большое значение в диагностике и прогнозировании постасфиктических состояний. Дети с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией в 15-20% случаев демонстрируют на нейросонограмме поражения таламусов и/или базальных ганглиев.

Целью работы было исследование прогностической значимости параметров кровотока стриарных артерий у доношенных новорожденных детей с различной степенью асфиксии при рождении.

Материалы и методы. Были обследованы 193 новорожденных без врожденных пороков развития. Сформированы 7 групп в зависимости от степени асфиксии и наличия сопутствующих состояний. Всем новорожденным проводилась нейросонография с доплерографией. Обследования проводились на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки жизни.

Результаты исследования. С первых по третьи сутки жизни во всех группах отмечался рост показателей как систолической, так и диастолической скоростей кровотока и снижение индексов резистентности в стриарных артериях. Максимальные скорости регистрировались в группах детей с тяжелой асфиксией при рождении. Реперфузионные изменения были сильнее и сохранялись дольше у детей с проявлениями инфекции. Такая же тенденция была замечена и при изучении кровотока магистральных сосудов мозга. Эти показатели достоверно отличались от аналогичных в группе детей, получавших лечебную гипотермию. В дальнейшем отмечалось рост показателей скорости систолического кровотока и индексов резистентности во всех группах наблюдения. А в группах детей с тяжелой асфиксией, которые чаще других демонстрировали нейросонографические признаки деструкции, регистрировались низкие скорости в возрасте 28 суток жизни.

Выводы. Показатели кровотока стриарных артерий отличаются между группами детей с разной степенью тяжести асфиксии и могут быть использованы для прогноза в возрасте 28 суток жизни.

Ключевые слова: новорожденные; асфиксия; стриарные артерии; гипоксически-ишемические поражения.

**BLOOD FLOW OF STRIATAL ARTERIES
IN FULL-TERM NEWBORNS
WITH ASPHYXIA
AT BIRTH**

N.S. Kapshuchenko

**Dnipropetrovsk Specialized Clinical Medical
Center of Mother and Child, Dnipropetrovsk
Regional Council
(Dnipropetrovsk, Ukraine)**

Summary. Neurosonography with Doppler is of great importance to diagnose and prognosticate post-asphyxia conditions (PAC). Children with severe hypoxic-ischemic encephalopathy in 15-20% of cases exhibit thalamic lesions and/or basal ganglia on their neurosonogram.

Objective. Objective of the study was to investigate the prognostic significance of blood flow parameters of striatal arteries in term newborn infants with varying degrees of asphyxia at birth.

Materials and methods. 193 infants without congenital malformations were examined. 7 groups were formed according to the degree of asphyxia and concomitant conditions. Neurosonography with Doppler was conducted for all the newborns under study. Examinations were performed on the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21th and 28th days of life.

Results of the study. From the first to the third day of life in all groups there was an increase of indicators of both systolic and diastolic blood flow velocities and reduced IR in striatal arteries. Reperfusion changes the most strongly manifested in groups of children with severe asphyxia, which recorded stronger and held longer in children with symptoms infection. The same trend was seen of blood flow of the main vessels of the brain. Significantly less pronounced phase of reperfusion was a group of children held therapeutic hypothermia. Later increased systolic blood flow and resistance indices (RI) in all the groups were found. However, in the groups of children with severe asphyxia, who demonstrated neurosonographic signs of destruction, lower rates on the 28th day of life were found.

Conclusions. Blood flow in striatal arteries differ between the groups of children with varying severity and asphyxia may be used to predict the age of 28 days.

Key words: newborn; asphyxia; striatal arteries; hypoxic-ischemic lesions.

УДК: 616.12-008.28-073:612.22-073.763.5-053.31

ДІАГНОСТИКА ФУНКЦІОНУЮЧИХ
ФЕТАЛЬНИХ КОМУНІКАЦІЙ
У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ
ДІТЕЙ**Т.К. Мавропуло, В.А. Шелевицька,
В.С. Студнікова**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
(м. Дніпропетровськ, Україна),
ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики та
пренатальної діагностики»
(м. Кривий Ріг, Україна)

Резюме. У новонароджених дітей відкрите овальне вікно і (або) відкрита артеріальна протока (ВАП) при певних патологічних станах продовжують функціонувати (персистуючі фетальні комунікації). Діагностична межа між персистуючими і «фізіологічно функціонуючими» фетальними комунікаціями є невизначеною. Для дослідження діагностичного та прогностичного значення фетальної циркуляції не завжди достатньо даних доплерокардіографії. Фетальну циркуляцію, як правило, супроводжують серцеві шуми. Тож, збільшити можливості діагностики функціонуючих фетальних комунікацій можливо використовуючи комп'ютерний аналіз серцевих звуків.

Мета. Діагностика функціонуючих фетальних комунікацій у доношених новонароджених дітей віком 48-72 години за допомогою комп'ютерного аналізу серцевих звуків у співставленні із доплерокардіографією.

Матеріали та методи. Були обстежені 44 доношених новонароджених із терміном гестації від 37 до 42 тижнів, у яких за допомогою доплерокардіографії були виявлені функціонуюче овальне вікно, відкрита артеріальна протока. У обстежених дітей будь-яких акустичних особливостей при традиційній аускультатії виявлено не було. Для запису серцевих звуків використовувався цифровий стетоскоп Thinklabs Model ds32a+.

Перегляд, редагування, обробка запису виконувалася у програмі Thinklabs Phonocardiophy powered by Audacity. **Результати та їх обговорення.** У 21 (47,0%) новонародженого було діагностовано наявність відкритої артеріальної протоки (діаметр струменя від 1,1 до 6,0 мм), причому у 3-х дітей (6,8 %) відкрита артеріальна протока мала ознаки гемодинамічно значущої. Із акустичних феноменів найчастіше зустрічались: непостійне розширення III-IV складової I тону у 15 (34,0%) новонароджених (довірчий інтервал 20,5-47,7), непостійний систолічний шум у 18 (40,9%) новонароджених (довірчий інтервал 27,3-54,5), непостійний діастолічний шум у 20 (45,4%) новонароджених (довірчий інтервал 31,8-59,1).

Дослідження відмінностей в частоті акустичних феноменів у групі новонароджених з функціонуючим овальним вікном та групі з функціонуючим овальним вікном і артеріальною протокою (підрозрахування критерію Фішера) виявило достовірно частішу реєстрацію постійного систолічного шуму, непостійного діастолічного шуму, відсутність розщеплення другого тону при ультразвуковій реєстрації функціонування артеріальної протоки.

Висновки. Комп'ютерний аналіз серцевих звуків значно розширює діагностичні можливості класичної аускультатії для діагностики функціонуючих фетальних комунікацій. Постійний систолічний шум, непостійний діастолічний шум, відсутність розщеплення другого тону може бути ознакою наявності відкритої артеріальної протоки.

Ключові слова: функціонуючі фетальні комунікації; відкрита артеріальна протока; функціонуюче овальне вікно; комп'ютерний аналіз серцевих звуків.

Вступ

Відомо, що кровообіг плода має свої особливості, які пов'язані з тим, що легені плоду не здійснюють дихальну функцію, не функціонує мале коло кровообігу. Естотні зміни кровообігу відбуваються в перші години і дні після народження дитини. Припинення плацентарного кровообігу призводить до раптового зниження рівня циркулюючих простагландинів, підвищення системного артеріального тиску. Наповнення легень повітрям та початок газообміну в них призводить до значного посилення легеневого кровотоку, зниження легеневого опору. Припинення умбілікального венозного току призводить до зниження тиску у правому передсерді. Відбувається закриття венозної та артеріальної протоки, овального вікна, усунення шунтування крові через них [1, 2].

У новонароджених дітей відкрите овальне вікно і (або) відкрита артеріальна протока (ВАП) при певних патологічних станах продовжують

функціонувати (персистуючі фетальні комунікації). Відбувається шунтування крові (справа-наліво, зліва-направо) з можливим розвитком гемодинамічних розладів у 20-75% дітей у залежності від гестаційного віку. У 50% здорових дітей право-ліве шунтування через овальне вікно епізодично функціонує від 8 днів до одного року. В інших 50% дітей овальне вікно функціонує до 5 років, і у 25% з них відкрите овальне вікно може зберігатися у дорослому віці. У доношених дітей протягом перших днів життя періодично реєструється відкрита артеріальна протока, так званий «мигаючий проток» (winking ductus) Діагностична межа між персистуючими і «фізіологічно функціонуючими» фетальними комунікаціями є невизначеною [1, 2, 7].

Для визначення діагностичного та прогностичного значення фетальної циркуляції не завжди достатньо даних доплерокардіографії. Фетальну циркуляцію, як правило, супроводжують серцеві шуми. Частота виявлення серцевих шумів у ран-

ньому неонатальному періоді досягає 58%, із них до 34% зумовлені перехідними змінами кровообігу. Залишаються неясними походження «невинних» серцевих шумів у ранньому неонатальному періоді та питання їх прогностичної оцінки [2, 7].

Збільшити можливість діагностики функціонуючих фетальних комунікацій можливо використовуючи комп'ютерний аналіз серцевих звуків у поєднанні з диференційованою пульсоксиметрією та доплерокардіографією [3, 4-6].

Мета і завдання дослідження

Діагностика функціонуючих фетальних комунікацій у здорових доношених новонароджених дітей віком 48-72 години за допомогою комп'ютерного аналізу серцевих звуків у співставленні з доплерокардіографією.

Матеріали та методи

Для запису серцевих звуків використовувався цифровий стетоскоп Thinklabs Model ds32a+. Проводився їх запис на диктофон Sony-ICD-UX71, паралельно з акустичним контролем через навушники стетоскопу. Аускультация та запис серцевих звуків здійснювався під час сну або при відсутності крику або підвищеної рухливості дитини. Разом із аускультацией виконувалася доплерокардіографія (ультразвуковий апарат Esaote MyLab Seven). Разом із записом проводилася диференційована пульсоксиметрія пульсоксиметром UTAS OXY100.

Перегляд, редагування, обробка запису виконувалася у програмі Thinklabs Phonocardiophy powered by Audacity. Аудиограми аналізувалися візуально з метою виявлення в них характерних особливостей.

Враховуючи те, що у попередніх дослідженнях нами було встановлено, що амплітуда тонів, її постійність, наявність III тону не мали статистично доведеного значення, при аналізі аудіограм увага зверталася на тривалість (розширення) III, IV компоненту I тону, наявність розширення або розщеплення II тону, наявність постійних або непостійних систолічних та діастолічних шумів.

Були обстежені 44 здорових доношених новонароджених із терміном гестації від 37 до 42 тижнів, у яких за допомогою доплерокардіографії

були виявлені функціонуюче овальне вікно, відкрита артеріальна протока. У обстежених дітей будь-яких акустичних особливостей при традиційній аускультатії виявлено не було.

Групу виключення склали новонароджені, у яких були виявлені будь-які структурні аномалії серця за результатами доплерокардіографії.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v. 6.0 з використанням непараметричних критеріїв перевірки гіпотези про різницю між середніми значеннями (критерій Фішера), підрахунку довірчих інтервалів.

Результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень нами було встановлено, що у всіх здорових доношених новонароджених (44 дитини) при проведенні доплерокардіографії у віці 48-72 години функціонувало овальне вікно (діаметр потоку від 2,1 мм до 5,0 мм). У 21 (47%) з них було діагностовано наявність відкритої артеріальної протоки (діаметр струменя від 1,1 до 6,0 мм), причому у 3-х дітей (6,8 %) відкрита артеріальна протока мала ознаки гемодинамічно значущої. Показники диференційованої пульсоксиметрії були в межах 97-100%.

Функціонуючі фетальні комунікації супроводжувалися розширенням III-IV компоненту I тону, розширенням II тону, розщепленням I-II тону, наявністю систолічного, діастолічного шуму. Найчастіше зустрічалися непостійне розширення III-IV складової I тону у 15 (34,1%) новонароджених (довірчий інтервал 20,5-47,7), непостійний систолічний шум у 18 (40,9%) новонароджених (довірчий інтервал 27,3-54,5), непостійний діастолічний шум у 20 (45,4%) новонароджених (довірчий інтервал 31,8-59,1)

Особливості II тону (його розширення або розщеплення) є феноменом, який за наявності фетальної циркуляції зустрічається нечасто: розширений II тон у 2 (4,5%) новонароджених (довірчий інтервал 0-11,4), розщеплений II тон у 4 (9,0%) новонароджених (довірчий інтервал 2,3-18,2).

Основні акустичні феномени, які супроводжували функціонуючі фетальні комунікації, їх частота у віці 48-72 години із зазначенням довірчих інтервалів для рівня довірчої ймовірності 0,95 показані в табл. 1.

Таблиця 1

Частота акустичних феноменів за наявності функціонуючих фетальних комунікацій

Акустичні феномени		Кількість	Нижній та верхній довірчі інтервали (0,95) (%)	Оцінка (%)
перший тон	постійне розширення	9	9,1-31,8	20,5
	непостійне розширення	15	20,5-47,7	34,1
	розщеплений	6	4,5-25	13,6
систолічний шум	постійний	7	6,8-27,3	15,9
	непостійний	18	27,3-54,5	40,9
другий тон	розширений	2	0-11,4	4,5
	розщеплений	4	2,3-18,2	9,1
діастолічний шум	постійний	1	0-6,8	2,3
	непостійний	20	31,8-59,1	45,5

Зважаючи на те, що у групі новонароджених, яка досліджувалася, відзначалося функціонування овального вікна без артеріальної протоки у 23 (52,3%) новонароджених та овального вікна з артеріальним протоком у 21 (47,8%) новонароджених, були проаналізовані акустичні феномени, що супроводжують функціонуючу артеріальну протоку з функціонуючим овальним вікном у порівнянні з феноменами, які спостерігаються за відсутності току крові через артеріальну протоку:

- постійне розширення III-IV компоненту I тону у групі дітей із функціонуючою артеріальною протокою відзначалося у 4 (19%) новонароджених (довірчий інтервал 4,8-38,1), у групі без функціонування артеріальної протоки - у 5 (21,7%) новонароджених (довірчий інтервал 4,3-39,1);

- непостійне розширення III-IV компоненту I тону у групі дітей із функціонуючою артеріальною протокою відзначалося у 8 (38,0%) новонароджених (довірчий інтервал 19,0-57,1), у групі без функціонування артеріальної протоки - у 7 (30,4%) новонароджених (довірчий інтервал 13,0-47,8);

- розщеплення I тону у групі дітей із функціонуючою артеріальною протокою відзначалося у 2 (9,5%) новонароджених (довірчий інтервал 0-23,8), у групі без функціонування артеріальної протоки - у 4 (17,4%) новонароджених (довірчий інтервал 4,3-44,8);

- постійний систолічний шум у групі дітей із функціонуючою артеріальною протокою відзначався у 6 (28,6%) новонароджених (довірчий інтервал 9,5-47,6), у групі без функціонування ар-

теріальної протоки - у 2 (4,3%) новонароджених (довірчий інтервал 0-13,0);

- непостійний систолічний шум у групі дітей із функціонуючою артеріальною протокою відзначався у 10 (47,6%) новонароджених (довірчий інтервал 28,6-66,7), тоді як у групі без функціонування артеріальної протоки - у 8 (34,8%) новонароджених (довірчий інтервал 17,4-56,5);

- розширення II тону у групі дітей із функціонуючою артеріальною протокою відзначалося у 1 (4,8%) дитини (довірчий інтервал 0-14,3), у групі без функціонування артеріальної протоки - у 1 (4,3%) новонароджених (довірчий інтервал 0-13,0);

- непостійний діастолічний шум у групі дітей із функціонуючою артеріальною протокою відзначалося у 15 (71,4%) новонароджених (довірчий інтервал 52,4-90,5), тоді як у групі без функціонування артеріальної протоки - у 5 (21,7%) новонароджених (довірчий інтервал 4,7-39,1)

- розщеплення II тону у групі дітей із функціонуючою артеріальною протокою не зустрічалося, тоді як у групі без функціонування артеріальної протоки - у 4 (17,4%) новонароджених (довірчий інтервал 4,3-34,3);

- постійний діастолічний шум у групі дітей із функціонуючою артеріальною протокою відзначалося у 1 (4,8%) новонароджених (довірчий інтервал 0-14,3), тоді як у групі без функціонування артеріальної протоки не зустрічався.

Акустичні феномени в залежності від наявності або відсутності функціонуючої артеріальної протоки (ФАП), їх частота та порівняння показані в табл. 2.

Таблиця 1

Акустичні феномени в залежності від наявності або відсутності функціонуючої артеріальної протоки

Акустичні феномени		Наявність ФАП	Кількість	Нижній і верхній довірчі інтервали (%)	Оцінка (%)	p
перший тон	розширення постійне	є	4	4,8-38,1	19	0,56
		нема	5	4,3-39,1	21,7	
	розширення непостійне	є	8	19-57,1	38,1	0,41
		нема	7	13-47,8	30,4	
розщеплення	є	2	0-23,8	9,5	0,38	
	нема	4	4,3-34,8	17,4		
систолічний шум	постійний	є	6	9,5-47,6	28,6	0,04
		нема	1	0-13,0	4,3	
	непостійний	є	10	28,6-66,7	47,6	0,29
		нема	8	17,4-56,5	34,8	
другий тон	розширення	є	1	0-14,3	4,8	0,73
		нема	1	0-13,0	4,3	
	розщеплення	є	0	0	0,000	0,07
		нема	4	4,34,8	17,4	
діастолічний шум	постійний	є	1	0-14,3	4,8	0,48
		нема	0	0-0	0	
	непостійний	є	15	52,4-90,5	71,4	0,01
		нема	5	4,3-39,1	21,7	

Таким чином, найчастішим феноменом, що супроводжував функціонуючу артеріальну протоку, можна вважати наявність непостійного діастолічного шуму.

Дослідження відмінності в частоті акустичних феноменів в групах новонароджених з функціонуванням овального вікна та овального вікна і артеріальної протоки (підрахування критерію Фішера) виявило достовірно частішу реєстрацію постійного систолічного шуму, непостійного діастолічного шуму, відсутність розщеплення другого тону при ультразвуковій реєстрації функціонування артеріальної протоки.

Висновки

Постнатальне становлення гемодинаміки у новонароджених характеризується наявністю різноманітних акустичних феноменів, які в більшості не реєструються за допомогою класичної аускультатії. Комп'ютерний аналіз серцевих звуків при проведенні електронної аускультатії значно розширює діагностичні можливості методу, який можна застосувати в якості скринуючого для діагностики функціонуючих фетальних комунікацій. Функціонуючі фетальні комунікації супроводжуються розширенням III-IV компонента I тону, розширенням II тону, розщепленням I-II тону, наявністю систолічного, діастолічного шумів. Найчастіше зустрічаються непостійне розши-

рення III-IV складової I тону (довірчій інтервал 20,5-47,7), непостійний систолічний шум (довірчій інтервал 27,3-54,5), непостійний діастолічний шум (довірчій інтервал 31,8-59,1). Постійний систолічний шум, непостійний діастолічний шум, відсутність розщеплення другого тону може бути свідченням функціонуючої артеріальної протоки.

Виявлені акустичні феномени можуть бути використані для проведення скринінгу, а в подальшому, моніторингу стану дітей із виявленими функціонуючим овальним вікном та відкритою артеріальною протокою.

Перспективи подальших досліджень

На етапі пологового стаціонару важливо визначитися із наявним або відсутнім шунтуванням крові через функціонуючу артеріальну протоку, довготривале функціонування якої може призводити до певних гемодинамічних порушень. Встановлені акустичні феномени функціонуючих фетальних комунікацій, у якості скринуючого методу, нададуть можливість подальшої діагностики персистуючих фетальних комунікацій у недоношених новонароджених та доношених новонароджених, що перенесли певні патологічні стани. Для встановлення залежностей акустичних феноменів функціонуючих фетальних комунікацій від анатомічних особливостей шунтування крові необхідно перейти від якісного до кількісного аналізу аудіограм.

Література

1. Evans N. Postnatal circulatory adaptation in term and healthy preterm neonates / N.Evans, L.N.J. Archer // Arch Dis Child.- 1990.- Vol. 65.- P. 24-6.
2. Arlettaz R. Natural history of innocent heart murmurs in newborn babies: controlled echocardiographic study. Archives of disease in childhood / R.Arlettaz, N.Archer, A.R. Wilkinson // Fetal and neonatal edition.- 1998.- Vol. 78, №3. – P. 11-17.
3. Mahnke C. Automated heartsound analysis/computer-aided auscultation: a cardiologist's perspective and suggestions for future development. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference 2009.- P. 3115-8.
4. Naik R. J. Teenage heart murmurs / R. J. Naik, N. C. Shah // Pediatric Clinics of North America.- 2014.- Vol.61, № 1.- P.11-18.
5. Noponen A.L. Phono-spectrographic analysis of heart murmur in children / A.L.Noponen, S.Lukkarinen, A.Angerla // BMC Pediatrics.- 2007.- Vol.7, №1.- P. 23-29.
6. Sepehri A.A. Computerized screening of children congenital heart diseases / A.A.Sepehri, J.Hancq, T.Dutoit // Comput Methods Programs Biomed.- 2008.- Vol.92, №2.- P. 186-92
7. Singh S.A. Benefits of pre-discharge echocardiography service for postnatal heart murmurs / S.A.Singh, T.Desai, P.Miller // Acta Paediatrica.- 2012.- Vol.101, №8.- P. 333-336.

**ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ
ФЕТАЛЬНЫХ КОММУНИКАЦИЙ
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Т.К. Мавропуло, В.А. Шелевицкая, В.С. Студникова
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ
Украины»
(г. Днепропетровск, Украина),
ОКЗ «Межобластной центр медицинской
генетики и пренатальной диагностики»
(г. Кривой Рог, Украина)

Резюме. У новорожденных детей открытое овальное окно и (или) открытый артериальный проток (ОАП) при определенных патологических состояниях продолжают функционировать (персистирующие фетальные коммуникации). Диагностическая граница между персистирующими и «физиологически функционирующими» фетальными коммуникациями является неопределенной. Для определения диагностического и прогностического значения фетальной циркуляции не всегда достаточно данных доплерэхокардиографии. Фетальную циркуляцию, как правило сопровождают сердечные шумы. Таким образом, увеличить возможности диагностики функционирующих фетальных коммуникаций возможно, используя компьютерный анализ сердечных звуков.

Цель. Диагностика функционирующих фетальных коммуникаций у доношенных новорожденных детей в возрасте 48-72 часов с помощью компьютерного анализа сердечных звуков в сопоставлении с доплерэхокардиографией.

Материалы и методы. Были обследованы 44 доношенных новорожденных со сроком гестации от 37 до 42 недель, у которых с помощью доплерэхокардиографии были обнаружены функционирующее овальное окно, открытый артериальный проток. У обследованных детей каких-либо акустических особенностей при традиционной аускультации выявлено не было. Для записи сердечных звуков использовался цифровой стетоскоп Thinklabs Model DS32+. Просмотр, редактирование, обработка записи выполнялась в программе Thinklabs Phonocardiophy powered by Audacity.

Результаты и их обсуждение. У 21 (47,0%) новорожденного было диагностировано наличие открытого артериального протока (диаметр струи от 1,1 до 6,0 мм), причем у 3-х детей (6,8%) открытый артериальный проток имел признаки гемодинамически значимого. Из акустических феноменов чаще всего встречались: непостоянное расширение III-IV составляющей I тона у 15 (34%) новорожденных (доверительной интервал 20,5-47,7), непостоянный систолический шум у 18 (40,9%) новорожденных (доверительной интервал 27,3-54,5), непостоянный диастолический шум у 20 (45,4%) новорожденных (доверительной интервал 31,8-59,1). Исследование отличий в частоте акустических феноменов в группе новорожденных с функционирующим овальным окном и группе с овальным окном и артериальным протоком (подсчет критерия Фишера) выявило достоверно более частую регистрацию постоянного систолического шума, непостоянного диастолического шума, отсутствие расщепления II тона при ультразвуковой регистрации функционирующего артериального протока.

Выводы. Компьютерный анализ сердечных звуков значительно расширяет диагностические возможности классической аускультации для диагностики функционирующих фетальных коммуникаций. Постоянный систолический шум, непостоянный диастолический шум, отсутствие расщепления второго тона может быть знаком функционирующего артериального протока.

Ключевые слова: функционирующие фетальные коммуникации; открытый артериальный проток; функционирующее овальное окно; компьютерный анализ сердечных звуков.

**DIAGNOSTICS OF FUNCTIONAL FETAL
COMMUNICATIONS
IN TERM NEWBORNS**

T.K. Mavropulo, V.A. Shelevytska, V.S. Studnikova
State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy
of the Ministry of Public Health of Ukraine»
(Dnipropetrovsk, Ukraine),
«Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal
Diagnosis»
(Krivyi Rig, Ukraine)

Summary. Open oval window and (or) patent ductus arteriosus (PDA), open arterial duct, of infants continue to function in certain pathological conditions (persistent fetal communication). Diagnostic border between persistent and "physiologically functional" fetal communications is uncertain. To determine the diagnostic and prognostic value of fetal circulation it is not always enough to use Doppler echocardiography data. Fetal circulation is usually accompanied by cardiac murmurs. To increase the diagnostic abilities of functional fetal communications is possible by means of computer analysis of heart sounds.

Objective. Diagnostics of functional fetal communications using computer analysis of heart sounds of newborn in comparison with Doppler echocardiography at the age of 48-72 hours.

Materials and methods. 44 term infants with gestational age from 37 to 42 weeks were examined, functioning oval window and open PDA were found by means of Doppler echocardiography. No acoustic peculiarities were detected during classical auscultation. To record heart sounds digital stethoscope Thinklabs Model ds32a + was used. Viewing, editing and post processing was performed in the program Thinklabs Phonocardiophy powered by Audacity.

Results and discussion. 21 (47,0%) of newborn were diagnosed with an open arterial duct (stream diameter - 1.1 mm to 6,0 mm), 3 infants (6.8%) had open ducts with hemodynamically significant signs. Among acoustic phenomena the most frequent were: intermittent dilation of III-IV part of the first heart sound in 15 (34%) infants (confidence interval 20,5-47,7), intermittent systolic murmur in 18 (40.9%) infants (confidence interval 27,3-54,5), intermittent diastolic murmur in 20 (45.4%) infants (confidence interval 31,8-59,1). Examination of differences in the frequency of acoustic phenomena in groups of infants with the functioning oval window and oval window and arterial duct (calculation Fisher criterion) found reliably more frequent registration of permanent systolic murmur, steady diastolic murmur, absence of splitting of the second sound by ultrasonic registration of the functional arterial duct.

Conclusions. Computer analysis of heart sounds significantly expands the diagnostic capabilities of the classic auscultation for the diagnosis of fetal functioning communications.

Permanent systolic murmur, steady diastolic murmur, absence of splitting diastolic sounds can be a sign of functioning ductus arteriosus.

Key words: functional fetal communications; patent ductus arteriosus; functional oval window; computer analysis of heart sounds.

УДК: 616.155.194-079.4:616.24-008.4]-053.32

ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РАННЬОЇ АНЕМІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ

*Т.М. Клименко, В.Е. Маркевич,
І.В. Тарасова, В.О. Петрашенко*

Харківська медична академія
післядипломної освіти
(м. Харків, Україна),
Сумський державний університет,
медичний інститут
(м. Суми, Україна)

Резюме.

Мета. З метою визначення предикторних властивостей вмісту і балансу мікроелементів, клініко - анамнестичних показників і даних лабораторних досліджень для прогнозу розвитку анемії було вивчено вміст мікроелементів (Fe, Zn, Cu, Co, Mn і Cr у біосередовищах (сироватка, еритроцити крові, сеча) у 47 недоношених новонароджених із РДС, які були розподілені на групи залежно від наявності анемії на 14-у добу життя.

Матеріали і методи. Визначення мікроелементів було проведено методом атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1, виробництва НВО "Selmi" (Україна). Прогнозування анемії проводили методом регресійного аналізу Вальда-Генкіна.

Результати дослідження. Доведено, що найбільш інформативним фактором ризику розвитку анемії у цих новонароджених був мікроелементоз. Встановлені рангові структури факторів ризику розвитку анемії у недоношених із РДС. Крім мікроелементозу, важливими чинниками є кесарів розтин ($I = 2,58$), маса тіла при народженні ($I = 1,9$), термін гестації ($I = 1,53$), відшарування плаценти ($I = 0,78$), загроза переривання вагітності ($I = 0,57$) та дефіцит білково-синтезуючої функції печінки. Індекс прогностичної інформативності вмісту мікроелементів у сечі був дуже високим ($I = 10,03$), у зв'язку з чим неінвазивний метод визначення вмісту мікроелементів в сечі доцільно рекомендувати для прогнозування анемії.

Висновки. Для оптимізації прогнозу розвитку анемії у новонароджених із РДС доцільно використовувати розроблені алгоритми прогнозу, які характеризуються високими індексами інформативності. Прогнозування за допомогою алгоритму здійснюється шляхом алгебраїчного додавання ПК (прогностичний коефіцієнт) до моменту досягнення прогностичного порогу, який для 95% ($p < 0,05$) рівня надійності становить $\Sigma ПК \geq 13,0$, а для 99% ($p < 0,01$) - $\Sigma ПК \geq 20,0$.

Ключові слова: мікроелементоз; анемія; недоношені новонароджені; прогноз; респіраторний дистрес-синдром.

Вступ

Анемія є одним із найбільш поширених захворювань у дітей раннього віку, а частота ранньої анемії недоношених (РАН), за різними даними, сягає 75-100% [1]. У 90% випадків РАН має тяжкий ступінь, що призводить до потреби у трансфузії еритроцитарної маси [2, 3]. Відомо, що анемія виникає на фоні мікроелементного дисбалансу, але дані стосовно дефіциту заліза та інших мікроелементів (МЕ) у патогенезі анемії новонароджених суперечливі [4-7]. Невивченим залишається стан мікроелементного балансу при анемії у недоношених новонароджених із респіраторним дистрес - синдромом. За нашими даними, анемія, як ускладнення перинатальної патології, зустрічалася у 44% недоношених новонароджених [8]. Тому, створення та використання у клінічній практиці прогностичних алгоритмів розвитку ранньої анемії, з урахуванням мікроелементного гомеостазу, клініко-анамнестичних та лабораторних даних є актуальним.

Мета дослідження

Визначення предикторних властивостей вмісту та балансу мікроелементів, клініко-анамнестичних показників та даних лабораторних досліджень для прогнозу розвитку ранньої анемії у недоношених новонароджених із респіраторним дистрес-синдромом.

Матеріал та методи дослідження

Вивченню підлягав вміст мікроелементів (Fe,

Zn, Cu, Co, Mn та Cr) у біосередовищах (сироватка, еритроцити крові, сеча) у 47 недоношених новонароджених із РДС, які були розподілені на групи: з анемією на 14-у добу життя ($n = 18$) та без анемії на 14-у добу життя ($n = 29$).

Усі недоношені новонароджені з діагнозами РДС були обстежені згідно протоколам спостереження за новонародженими дітьми, які існують в Україні, для закладів III рівня акредитації. Діагноз РДС відповідав розробленим критеріям згідно МКХ-10. Критерієм діагнозу анемії було зниження рівня гемоглобіну в перші два тижня життя у венозній крові менше 130 г/л [9].

Вміст мікроелементів у біосередовищах визначався методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна). Атомно-абсорбційна спектрофотометрія – метод аналізу елементного складу біосередовищ за атомними спектрами поглинання. Кожному хімічному елементу відповідає певна частота поглинання, тобто, довжина хвилі, при якій спостерігається атомне поглинання.

Як статистичний метод була використана неоднорідна послідовна процедура Вальда-Генкіна [10]. Цей метод не потребує закону розподілу вибору і тому оцінюється як непараметричний. Його суть базується на розрахунку відношення правдоподібності послідовно для ознак, які упорядковуються за зменшенням інформативності (прогностичні коефіцієнти), при цьому відношення правдоподібності покроково порівнюються. На

кожному з усіх наступних етапів одна прогностична ознака включається до рівняння як найбільш інформативна або виключається як не інформативна. Для оцінки факторів ризику розвитку ранньої анемії було визначено перспективність використання алгоритму розпізнавання ознак, виявлення їх діагностичної інформативності, ранжування за їх диференційною інформативністю та формування діагностичних таблиць.

Метод прогнозування анемії з використанням дослідження вмісту МЕ у біологічних середовищах був запропонований вперше.

Результати та їх обговорення

На першому етапі дослідження було встановлено, що у новонароджених із РДС швидко виникає та довго зберігається дефіцит Fe, Zn і Mn у сироватці (на 21,1%; 50,6% та 52,5% відповідно) та еритроцитах крові (на 6,4%; 15,4% та 40,8% відповідно) і перевантаження цих середовищ Cr (на 70%) та Co (на 35,8% у сироватці та на 66,2% в еритроцитах). У сироватці крові збільшений вміст Cu (на 35,6%), а в еритроцитах спостерігається майже подвійний його дефіцит. Дисбаланс та дефіцит Fe, Zn та Mn, певною мірою, обумовлений суттєвим зростанням їх ниркової екскреції, а підвищений вміст сироваткового Co і Cr - її пригніченням.

Знайдений дефіцит Fe, Zn та Mn може бути однією із ланок патогенезу РДС, оскільки іони Zn зменшують продукцію запальних цитокінів, які призводять до апоптозу клітин; іони Mn впливають на тромбоцитопоез та синтез гіалуронової кислоти, хондроетинсульфату, гепарину, що відіграє важливу роль у формуванні сполучної тканини; іони Fe активують окислювально-відновлювальну систему.

Cu є металом, необхідним для синтезу колагену та еластину - складових еластичної тканини кровоносних судин, легеневиц альвеол. При дефіциті цього МЕ відбувається депресія супероксиддисмутази і пов'язана з нею інтенсифікація ПОЛ, що призводить до деструкції α 1-антипротеазного інгібітору та активації протеолізу. Підвищення метаболізму арахідонової кислоти при інтенсифікації ПОЛ призводить до порушення балансу між насиченими та поліненасиченими жирними кислотами і, як наслідок, до порушення синтезу сурфактанту. Таким чином, високий вміст цього МЕ у сироватці недоношених новонароджених із РДС пояснюється підвищеною потребою у ньому.

За нашими даними, порушення гомеостазу МЕ у передчасно народжених дітей із РДС формує хибне патогенетичне коло: мікроелементоз плода (внаслідок гіпоксії та ХФПН) → передчасні пологи → морфологічна та функціональна незрілість органів та систем → недовершеність механізмів адаптації → імуносупресія → зміни на біохімічному, клітинному, молекулярному рівнях → порушення обмінних процесів та функцій ЦНС, печінки та нирок → патологічний перебіг неонатального періоду → дефіцит та дисбаланс мікроелементів у новонародженого [8].

Необхідність отримання інформації щодо рангових структур факторів ризику розвитку анемії у новонароджених із РДС з метою диференційного

підходу до профілактики та лікуванню спонукає учених до пошуку показників інформативності [2, 7, 8].

На основі проаналізованих факторів ризику розвитку анемії (мікроелементний гомеостаз, клініко - анамнестичні та лабораторні дані) у новонароджених із РДС був розроблений алгоритм прогнозу, у який були включені найбільш інформативні фактори, для кожного із яких був статистично розрахований прогностичний коефіцієнт (ПК) та індекс інформативності (\bar{I}) (табл. 1).

Прогнозування за допомогою алгоритму здійснюється шляхом алгебраїчного підсумовування ПК до моменту досягнення прогностичного порогового, який для 95% рівня надійності складає $\leq 13,0$ і 99,9% $\leq 30,0$. Якщо біля суми ПК знаходиться знак плюс - прогнозується розвиток анемії, а якщо знак мінус - заперечують вірогідність її виникнення.

Встановлена висока прогностична інформативність вмісту МЕ у сироватці та еритроцитах крові ($\bar{I} = 10,5 - 13,5$). Про ризик розвитку анемії свідчили: вміст Mn $\leq 0,017$ мкмоль/л, Cr $\leq 1,50$ мкмоль/л, Zn $\leq 2,20$ мкмоль/л, Co $\leq 5,24$ мкмоль/л, Fe $\leq 7,12$ мкмоль/л та вміст Cu $\geq 10,7$ мкмоль/л у сироватці крові та вміст Fe $\leq 5,50$ мкг/мг попелу, Cr $\leq 0,047$ мкг/мг попелу, Mn $\leq 0,18$ мкг/мг попелу, Cu $\geq 0,30$ мкг/мг попелу, Co $\geq 0,066$ мкг/мг попелу та Zn $\leq 0,19$ мкг/мг попелу в еритроцитах крові.

Прогностична значимість вмісту МЕ у сечі була дуже високою ($\bar{I} = 10,3$). Про ризик розвитку анемії свідчив вміст Fe ($\leq 1,0$ мкмоль/л), Co ($\leq 0,32$ мкмоль/л), Mn ($\leq 13,16$ мкмоль/л), Cr ($\leq 4,0$ мкмоль/л), Zn ($\leq 1,2$ мкмоль/л) та Cu (5,1-7,0 мкмоль/л).

Рангові значення прогностичної інформативності МЕ у сироватці крові та еритроцитах значно відрізняються. Так, якщо показники вмісту Fe і Cr в сироватці крові займають провідні рангові місця (відповідно друге і третє), то в еритроцитах їх прогностична роль зменшується (відповідно 5-й і 6-й ранг). І, навпаки, рангова значимість Zn і Co у сироватці крові незначна (5-й і 8-й ранги), але в еритроцитах їх прогностична значимість є провідною (1-й і 2-й ранги). Ці дані свідчать про те, що в різних біосередовищах організму новонародженого виникають специфічні відносини між МЕ, які визначають ймовірність розвитку анемії.

Порівняння рангових позицій прогностичної значимості МЕ у сечі та інших біосередовищах показало, що якщо між еритроцитами і сироваткою крові коефіцієнт рангової кореляції був негативним ($P_s = -0,37$), то між сироваткою крові та сечею він був позитивним і становив $P_s = +0,51$. Ці дані вказують на близькість рангових структур прогностичної значимості МЕ у сироватці крові та сечі.

Комплексний порівняльний аналіз інформативності вмісту МЕ у різних біосередовищах організму новонародженого показав, що індекс інформативності був самим дуже високим для сечі ($I = 10,3$), що перевищувало такий самий у сироватці та еритроцитах крові у 1,53 рази ($\bar{I} = 6,73$). Це дає змогу використовувати для прогнозування анемії у недоношених новонароджених неінвазивний метод визначення МЕ у сечі.

Розрахунок прогностичних коефіцієнтів (ПК) та інформативності (I) клініко-анамнестичних даних у недоношених новонароджених із РДС показав, що високу прогностичну інформативність

виявили: кесарський розтин ($I=2,58$), маса тіла новонародженого ($I=1,9$), та термін гестації ($I=1,53$). Помірна прогностична значимість була характерною при наявності відшарування плаценти ($I=0,78$) та загрози переривання вагітності ($I=0,57$). Що стосується лабораторних показників, то високу інформативність виявили показники рівня сечовини ($I=4,05$) та креатиніну ($I=4,05$) сироватки крові.

Помірні предикторські властивості характерні для загального білка крові ($I=0,94$), а низькі – для вмісту аланінамінотрансферази (АЛТ) ($I=0,46$), еритроцитів ($I=0,40$), загального білірубіну ($I=0,33$) та аспаратамінотрансферази (АСТ) ($I=0,31$).

На основі всіх проаналізованих факторів був сформований узагальнюючий алгоритм прогнозу розвитку анемії у недоношених із РДС (табл. 1).

Таблиця 1

Алгоритм прогнозу розвитку анемії у недоношених новонароджених із РДС

Показник	Градації показника	ПК	I
Fe в сечі, мкмоль/л	$\leq 1,0$	+14,0	13,50
	$\geq 1,1$	-13,0	
Со в сечі, мкмоль/л	$\leq 0,32$	+14,0	13,50
	$\geq 0,33$	-13,0	
Mn в сечі, мкмоль/л	$\leq 13,0$	-13,0	13,50
	$\geq 13,1$	+14,0	
Сг в сечі, мкмоль/л	$\leq 4,0$	+14,0	13,50
	$\geq 4,1$	-13,0	
Zn в сечі, мкмоль/л	$\leq 1,2$	+14,0	13,50
	$\geq 1,3$	-13,0	
Cu в сечі, мкмоль/л	$\leq 5,0$	-10,0	12,45
	5,1-7,0	+14,0	
	$\geq 7,1$	-11,5	
Сечовина, ммоль/л	$\leq 5,0$	+3,8	4,05
	$\geq 5,1$	-10,8	
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	$\leq 80,0$	+3,4	2,21
	$\geq 80,1$	-6,3	
Кесарський розтин	Є	+6,1	2,58
	немає	-4,2	
Маса тіла, г	≤ 1700	+2,8	1,90
	1701-1900	+1,5	
	≥ 1901	-7,2	
Гестаційний вік, тиж.	≤ 31	+3,0	1,53
	≥ 32	-4,5	
Загальний білок крові, г/л	$\leq 45,0$	-3,8	0,94
	45,1-50,0	0	
	$\geq 50,1$	+2,8	
Відшарування плаценти	Є	+7,5	0,78
	немає	-1,0	
Загроза переривання вагітності	Є	-1,2	0,57
	немає	+3,4	
АЛТ (7-а доба), ммоль/л	$\leq 0,35$	+1,8	0,46
	0,36-0,40	0	
	$\geq 0,41$	-2,8	
Апгар на 5-й хвилині, бали	≤ 6	-2,8	0,45
	≥ 7	+1,5	
Еритроцити $\times 10^{12}/л$	$\leq 4,6$	+3,6	0,40
	4,7	0	
	$\geq 4,8$	-1,8	

Примітка. Знак «плюс» свідчить на користь розвитку анемії, а знак «мінус» заперечує вірогідність її виникнення.

Апробація алгоритму на групі обстеження ($n = 47$) встановила, що правильні прогнози при надійності $\geq 95\%$ та $\geq 99\%$ визначені у всіх обстежених (100%), а при надійності $\geq 99,9\%$ - у 97,9%. Помилкових прогнозів в жодному випадку не виявлено (0%). Результати проведених випробувань алгоритму свідчать про його високу надійність.

Величина прогностичної значимості показників алгоритму дає можливість оцінити ступінь їх математичної ролі у розвитку анемії. Перше

рангове місце за ступенем інформативності у недоношених новонароджених із РДС займає мікроелементоз ($\bar{I} = 13,5$, ПК = + 14,0), на другому ранговому місці - дефіцит білково-синтезуючої функції печінки ($I = 4,05$, ПК = + 3,8), на третьому місці - кесарів розтин ($I = 2,58$, ПК = + 6,1). Четверте рангове місце займає маса тіла при народженні ($I = 1,9$, ПК = + 2,8), п'яте - гестаційний вік ($I = 1,53$, ПК = + 3,0). З шостого по дев'яте місце займають ознаки з індексом інформативнос-

ті від 0,94 до 0,46. Їх рангове розподіл проведено диференційовано з урахуванням величини ПК кожного з них в наступній послідовності: відшарування плаценти, дефіцит ферментно-синтезуючої функції печінки, оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині ≤ 6 балів, кількість еритроцитів при народженні.

Висновки

1. Використання предикторських властивостей мікроелементного складу пуповинної крові, у комплексі з клініко-анамнестичними і лабораторними показниками, у недоношених новонароджених із РДС дозволяє створити алгоритм прогнозування розвитку анемії в неонатальному періоді, оскільки перше рангове місце за ступенем інформативності займає мікроелементоз ($\bar{I} = 13,5$, $ПК = + 14,0$).

2. Неінвазивний метод визначення вмісту мікроелементів у сечі доцільно використовувати для прогнозування анемії, у зв'язку з його дуже високою інформативністю ($I = 10,03$). Так, ризик розвитку анемії у недоношених новонароджених із РДС прогнозує вміст у сечі Fe ($\leq 1,0$ мкмоль / л), Co ($\leq 0,32$ мкмоль / л), Mn ($\leq 13,16$ мкмоль / л), Cr ($\leq 4,0$ мкмоль

/ л), Zn ($\leq 1,2$ мкмоль / л) та Cu ($5,1-7,0$ мкмоль / л).

3. Аналіз клініко-анамнестичних даних у недоношених новонароджених із РДС показав, що на ризик розвитку анемії вказує кесарській розтин ($I = 2,58$), маса тіла новонародженого ($I = 1,9$), термін гестації ($I = 1,53$), відшарування плаценти ($I = 0,78$) та загроза перериванні вагітності ($I = 0,57$). Що стосується лабораторних показників, то високу інформативність виявили показники рівня сечовини ($I = 4,05$) та креатиніну ($I = 4,05$) сироватки крові. Помірні предикторські властивості були характерні для загального білку крові ($I = 0,94$).

4. Впроваджений у практику метод ранньої діагностики мікроелементних порушень у недоношених новонароджених із РДС удосконалює діагностику та прогноз розвитку анемії, що дозволяє оптимізувати її профілактику та лікування.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується визначення вмісту та балансу МЕ у біосередовищах новонароджених, що перенесли перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС та вивчення їх предикторських властивостей у розвитку анемії.

Література

1. Von Lindern J.S. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines/ J.S.Von Lindern, E.Lopriore // Expert Rev Hematol. – 2014.- № 7(2). – P. 195-202.
2. Гавриков Л.К. Использование современных технологий перинатального обеспечения для профилактики и лечения анемий у недоношенных детей / Л.К.Гавриков, В.Н.Осадшая, Н.А. Хлынова // Современные проблемы науки и образования.- 2012.- № 2. – С. 31-34.
3. Аряев Н.Л. Реалии и перспективы выхаживания детей с экстремально малой массой тела при рождении в мире и в Украине / Н.Л.Аряев, Н.В.Котова // Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. – 2011.- № 1 (1). – С. 101-107.
4. Loboda A.N. Relationships between haematological parameters, biochemical markers of iron metabolism, and trace elements in paediatric patients under 3 years with iron deficiency anemia/ A.N. Loboda, M.V. Pogorielov, P.Tonchev // Health Sciences Research. – 2014. - № 1(4). – С. 58-67.
5. Angelova M.G. Trace element status (iron, zinc, copper,chromium, cobalt and nickel) in iron-deficiency anaemia of children under 3 years / M.G.Angelova, T.V.Petkova-Marinova, M.V.Pogorielov, A.N.Loboda // Hindawi Publishing Corporation Anemia. - 2014. Article ID 718089. - P.1- 8.
6. Маркевич В.Э. Нарушение микроэлементного баланса у детей / В.Э.Маркевич, А.Н.Лобода // Вестник Сумского государственного университета. – 2009. - №1. – P. 117-123.
7. Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns / M.Lelic, G.Bogdanovic, S.Ramic [et al.] // Med/ Arh. – 2014.- № 68(3).- P. 184-187.
8. Тарасова И.В. Микроэлементный дисбаланс у новорожденных с перинатальной патологией: диагностика и прогноз: автореф. дисс. на соискание науч. степени док. мед. наук / И.В. Тарасова.– Харьков, 2013.
9. Пясецкая Н.М. Новорожденные дети и анемия / Н.М.Пясецкая // Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. - 2011.- № 2 (4). – P. 75-83.
10. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Гублер Е.В.– М.: Медицина, 1978.

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ
РАННЕЙ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ
ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ**

*Т.М. Клименко, В.Э. Маркевич, И.В. Тарасова,
В.О. Петрашенко*

Харьковская медицинская академия
последипломного образования
(г. Харьков, Украина)
Сумской государственный университет,
медицинский институт
(г. Сумы, Украина)

Резюме.

Цель. С целью определения предикторных свойств содержания и баланса микроэлементов, клинико-anamnestических показателей и данных лабораторных исследований для прогноза развития анемии было изучено содержание микроэлементов (Fe, Zn, Cu, Co, Mn и Cr) в биосредах (сыворотка, эритроциты крови, моча) у 47 недоношенных новорожденных с РДС, которые были распределены на группы в зависимости от наличия анемии на 14-е сутки жизни.

Материал и методы. Определение микроэлементов было проведено методом атомно-абсорбционной масс-спектрофотометрии на спектрофотометре С-115М1, производства НПО "Selmi" (Украина). Прогнозирование анемии проводили методом регрессионного анализа Вальда-Генкина.

Результаты исследования. Доказано, что наиболее информативным фактором риска развития анемии у данных новорожденных был микроэлементоз. Установлены ранговые структуры факторов риска развития анемии у недоношенных с РДС. Кроме микроэлементоза, важными факторами являются кесарево сечение ($I = 2,58$), масса тела при рождении ($I = 1,9$), срок гестации ($I = 1,53$), отслойка плаценты ($I = 0,78$), угроза прерывания беременности ($I = 0,57$) и дефицит белково-синтезирующей функции печени. Индекс прогностической информативности содержания микроэлементов в моче был очень высоким ($I=10,03$), в связи с чем неинвазивный метод определения содержания микроэлементов в моче целесообразно рекомендовать для прогнозирования анемии.

Выводы. Для оптимизации прогноза развития анемии у новорожденных с РДС целесообразно использовать разработанные алгоритмы прогноза, которые характеризуются высокими индексами информативности. Прогнозирование с помощью алгоритма осуществляется путем алгебраического сложения ПК (прогностический коэффициент) до момента достижения прогностического порога, который для 95% ($p < 0,05$) уровня надежности составляет $\Sigma ПК \geq 13,0$, а для 99% ($p < 0,01$) - $\Sigma ПК \geq 20,0$.

Ключевые слова: микроэлементоз; анемия; недоношенные новорожденные; прогноз; респираторный дистресс-синдром.

**DIFFERENTIAL APPROACH TO DIAGNOSIS
AND PROGNOSIS OF EARLY ANEMIA
IN PRETERM INFANTS
WITH RESPIRATORY
DISTRESS SYNDROME**

*T.M. Klymenko, V.E. Markevych, I.V. Tarasova,
V. O. Petrashenko*

Kharkiv Medical Academy
of Postgraduate Education
(Kharkiv, Ukraine)
Sumy State University,
Medical Institute
(Sumy, Ukraine)

Summary.

Objective. With the purpose to determine predictor properties of the content and balance of trace elements, clinical – anamnestic indicators and laboratory data for the prediction of anemia development the content of the following trace-elements (Fe, Zn, Cu, Co, Mn and Cr in biological media (serum, erythrocytes, urine) among 47 preterm infants with RDS was examined.

Materials and methods. The infants were divided into groups depending on the presence of anemia on the 14th day of life. The determination of trace elements was carried out by atomic absorption method, mass spectrophotometry by means of the spectrophotometer C-115M1, manufactured by SPC "Selmi" (Ukraine). The prediction of anemia was determined by regression Wald-Genkin analysis.

Results of the study. Microelementosis was proved to be the most informative risk factor for anemia. The rank structure of risk factors for anemia in premature babies with RDS were specified. In addition to microelementosis, the important factors were the following: caesarean section ($I = 2.58$), birth weight ($I = 1.9$), the period of gestation ($I = 1.53$), placental detachment ($I = 0.78$), the threat of termination of pregnancy ($I = 0.57$) and deficiency of protein-synthesizing liver function. The prognostic information index of trace elements content in urine was very high ($I = 10.03$), and therefore non-invasive method for determining the content of trace elements in urine is recommended to predict anemia.

Conclusions. In order to optimize the prognosis of anemia in infants with RDS it is reasonable to use prediction algorithms, which are characterized with high informative indices. The prognostication with a help of the algorithm is carried out by algebraic addition of PC (prognostic coefficient) until it reaches the prognostic threshold, which for 95% ($p < 0.05$) level of reliability is $\Sigma PK \geq 13,0$, and for 99% ($p < 0.01$) - $\Sigma PK \geq 20,0$.

Keywords: microelementosis; anemia; premature newborn; forecast; respiratory distress syndrome.

УДК: 616.831-005.4-053.31

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ
ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ

О.С.Яблонь, Т.В.Бондаренко

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

Резюме. Неонатальна енцефалопатія залишається однією з основних причин інвалідності доношених дітей і однією з найбільш загально визнаних причин важкого, довгострокового неврологічного дефіциту.

Мета. Дослідження неврологічного та психічного розвитку у віці 1 року та 6-ти років дітей, що народилися доношеними та перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію.

Матеріали і методи. Проведений аналіз перебігу раннього неонатального періоду 36 доношених дітей у співставленні з результатами нервово-психічного розвитку у віці 1 року та 6-річному віці.

Результати дослідження. Неприятливі наслідки перенесеної в неонатальному періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії асоціюються з невідповідним протокольним рекомендаціям реанімаційним заходам у 25 % пацієнтів, пізнім транспортуванням на третинний рівень надання медичної допомоги, тривалою потребою в ШВЛ. Тривалість транспортування суттєво не впливала на наслідки. Неприятливі наслідки у віці 12 місяців реєструються у близько 50 % дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію. Неприятливі віддалені наслідки у віці 6 років має кожна 5-та дитина, серед них 30 % ДЦП та 8 % складну патологію зору.

Висновки. Діти, у яких у віці 1 року діагностується помірна затримка нервово-психічного розвитку, після заходів реабілітації мають можливість поліпшити показники нервово-психічного розвитку і не мати порушень у віці 6 років.

Ключові слова: доношені новонароджені; нервово-психічний розвиток; катамнез; інвалідність.

Вступ

Неонатальна енцефалопатія доношених новонароджених є значною проблемою громадської охорони здоров'я у світі. Вона залишається однією з основних причин інвалідності доношених дітей [1] і однією з найбільш загально визнаних причин важкого, довгострокового неврологічного дефіциту [2].

Незважаючи на прогрес в результатах виходження хворих новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії, захворюваність на дитячий церебральний параліч, що пов'язаний з асфіксією в пологах, залишається незмінною [2]. Деякі дослідження констатують суттєве збільшення кількості доношених новонароджених дітей, які отримали інвалідність з приводу дитячого церебрального паралічу [3].

Діти, які зазнали ушкодження центральної нервової системи (ЦНС) в перинатальному періоді та не мали важкої інвалідності, мають підвищений ризик для довгострокового інтелектуального розвитку, мовних та рухових порушень [4], а також помірно негативний вплив на розвиток поведінкових порушень [5].

Для клінічного прогнозу розвитку дитини, яка зазнала пошкодження ЦНС, необхідна своєчасна і точна оцінка ступеня пошкодження. У новонароджених прогноз, який базується на достовірних доказах, має ключове значення для правильного інформування батьків щодо можливого довгострокового розвитку нервової системи. Ці дані мають суттєве значення і для складання індивідуальних реабілітаційних програм.

Проте, на сьогоднішній день в Україні відсутня офіційна статистика щодо наслідків лікування доношених дітей, які перенесли гіпоксично-ішемічне ушкодження при народженні та рівня їх медико-соціальної реабілітації.

Розвиток системи катамнестичного спостереження є важливим компонентом медичного спостереження за дитиною, яка має високий ризик

психо-неврологічних порушень в подальшому. Короточасні результати виживання або відсутність порушення здоров'я в ранньому дитинстві не достатні для оцінки та прогнозування стану здоров'я новонароджених дітей групи високого ризику. Довготермінове катамнестичне спостереження покращить розуміння зв'язків між факторами ризику, технологіями лікування та розвитком дітей [6]. Важливим є розробка програми для забезпечення безперервної спеціалізованої допомоги немовлятам, які були виписані з відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених з проявами пошкодження ЦНС та запобіганню або вчасній медико-соціальній корекції інвалідизуючих порушень розвитку.

Мета і завдання дослідження

Дослідити неврологічний та психічний розвиток у віці 1 року та 6-ти років дітей, що народилися доношеними та перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в ранньому неонатальному періоді

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням в кабінеті катамнезу Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні знаходилися 36 новонароджених дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Всі діти в ранньому неонатальному періоді потребували переведення на третинний рівень надання медичної допомоги та були транспортовані з проявами пошкодження ЦНС у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених виїзною реанімаційною неонатологічною бригадою.

Після виписки зі стаціонару всі діти були поставлені на облік в кабінет катамнезу. Забезпечувався індивідуальний підхід до кожного пацієнта з визначенням програми огляду спеціалістами в день звернення (офтальмолог, отоларинголог, фізіотерапевт, невропатолог ортопед, нейрохірург) та проведення обстежень (лабораторні об-

стеження, нейросонографія головного мозку, ультразвукові дослідження внутрішніх органів, рентген-обстеження, електроенцефалографія). За результатами консультування та обстеження висновки щодо необхідності реабілітації узгоджувались з батьками, рекомендувався заклад для її проведення, складался план наступних оглядів та необхідних заходів.

За результатами аналізу нервово-психічного розвитку у віці 1 року та 6 років діти розподілені на дві групи. До основної групи увійшли 18 дітей, які мали затримку моторного або психо-емоційного розвитку у віці 1 року та у віці 6 років мали інвалідність з приводу дитячого церебрального параліча, психічних порушень. У групу порівняння увійшли 18 дітей, у яких моторний та психо-емоційний розвиток у віці 1 року відповідав віку та

у віці 6 років діти не мали важкої неврологічної, психічної та соматичної патології.

Сформовані групи достовірно не відрізнялись за гестаційним терміном, вагою при народженні, перебігом вагітності та пологів. Середній термін гестації в основній групі становив $39,1 \pm 1,9$ тижнів гестації, в групі порівняння - $39,3 \pm 1,09$ тижнів гестації ($p > 0,05$). Вік матерів дітей основної групи становив в середньому $22,9 \pm 7,0$ років, в групі порівняння - $24,7 \pm 4,5$ років ($p > 0,05$).

Всі діти основної групи та групи порівняння в анамнезі мали ускладнений перебіг вагітності або пологів, у більшості випадків поєднувався ускладнений перебіг вагітності й пологів. Так, в основній групі ускладнений перебіг вагітності та пологів спостерігався у 66,7 % випадках, у групі порівняння - у 44,4 % (рис.1).

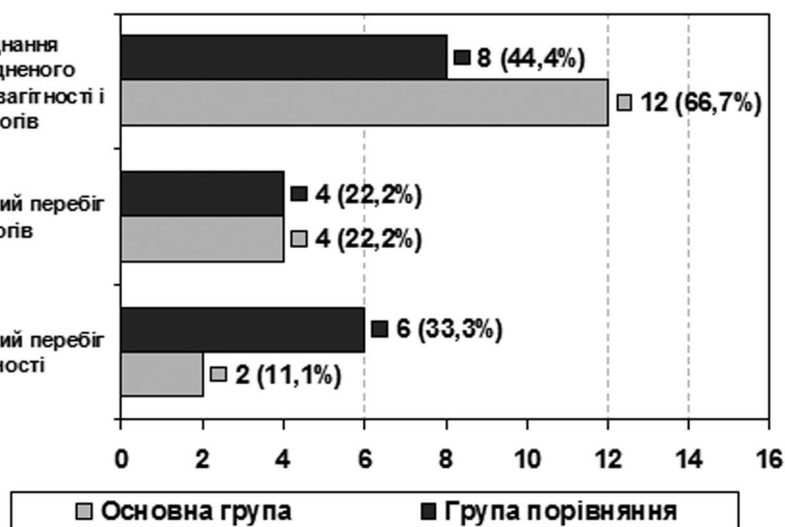


Рис.1. Перебіг вагітності та пологів

Антропометричні дані дітей при народженні також суттєво не відрізнялися в основній групі та групі порівняння. Вага при народженні дітей в основній групі становила $3413,9 \pm 387,9$ г, у групі порівняння $3543,33 \pm 470,7$ г ($p > 0,05$), зріст відповідно $51,6 \pm 2,9$ см та $51,7 \pm 1,8$ см ($p > 0,05$).

По двоє дітей (11,1 %) з основної групи та групи порівняння народилися шляхом кесарського розтину, який був проведений в ургентному порядку. Частка пологів з меконіальними навколоплідними водами становила 55,5% в обох групах. Реанімаційна допомога у пологовій залі проводилася відповідно до вимог наказу МОЗ України від 08.06.2007 № 312 «Про затвердження клінічного протоколу первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим». Проведений нами аналіз засвідчив, що у всіх випадках невідкладна допомога була надана у повному обсязі відповідно до важкості стану. В післяреанімаційному періоді проводилася оцінка ступеня важкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії з використанням класифікації Н.В.Сарнат і М.С.Сарнат (1976).

Результати та їх обговорення

З 16 дітей основної групи, які потребували первинної реанімаційної допомоги, у 12 випадках (75 %) було повністю дотримано алгоритм проведеної реанімації, у 4 випадках, що стано-

вить 25 %, реанімаційна допомога повністю не відповідає вимогам протоколу (застосування медикаментів, які не рекомендовані протоколом), у 25% випадків реанімаційна допомога проводилась більше 15 хвилин. З числа дітей групи порівняння, які потребували реанімаційної допомоги, у 9 випадках (75 %) було повністю дотримано алгоритм проведення реанімації відповідно протоколу, у 3 випадках - реанімаційна допомога не відповідає вимогам протоколу (25 %). Випадків тривалості реанімаційних заходів більше 15 хвилин не було.

Десяти дітям з основної групи проводилася інтубація трахеї, що становить 62,5 %, дванадцять дітей отримали штучну вентиляцію легень (75 %), десять дітей (62,5 %) отримали медичні препарати в процесі реанімаційних заходів. Лише двом дітям проводився непрямий масаж серця. У групі порівняння інтубація трахеї проведена в 16,72 % випадків (двоє дітей), дев'яти дітям проведено штучну вентиляцію легень (75 %), лише одній дитині проводився непрямий масаж серця, однак сім (58 %) дітей отримали медичні препарати в процесі реанімаційних заходів. Введення медичних препаратів переважувало як в основній групі, так і в групі порівняння над проведенням штучної вентиляції легень мішком і маскою, непрямим масажем серця (рис.2).

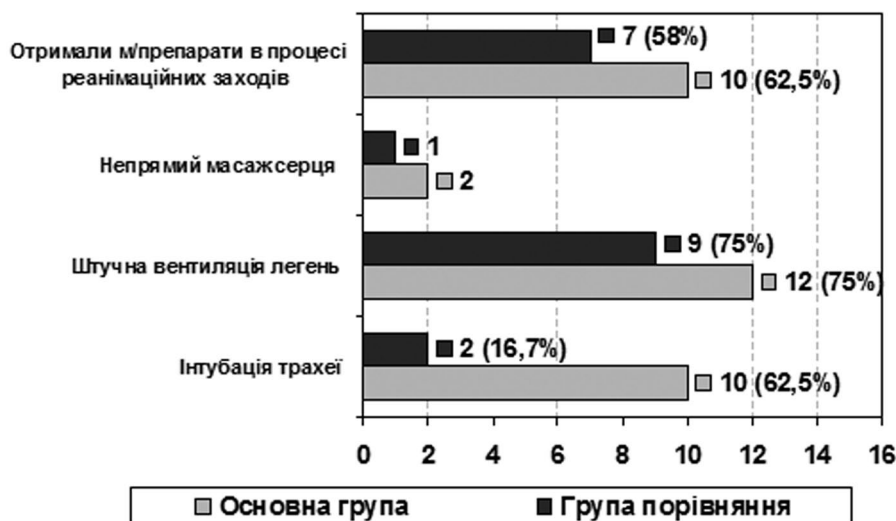


Рис.2. Первинна реанімація новонароджених

В основній групі оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя становила в середньому $3,3 \pm 2,6$ бали, мінімальне значення дорівнювало 1 балу, максимальне - 6 балам. У групі порівняння оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя становила в середньому $4,3 \pm 2,2$ бали, мінімальне значення дорівнювало 1 балу, максимальне - 7 балам. На п'ятій хвилині оцінка за шкалою Апгар в основній групі становила $5,1 \pm 1,9$ бали, мінімальне значення дорівнювало 2 балам, максимальне - 7 балам. У групі порівняння оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині життя становила $6,7 \pm 1,1$ бали, мінімальне значення

дорівнювало 5 балам, максимальне - 8 балам.

У всіх дітей на час підготовки дитини до транспортування відзначалися ознаки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії різного ступеня важкості. В основній групі у 12 пацієнтів, що становить 66,7 %, ступінь енцефалопатії оцінена як важка, у 4 (22,2 %) - середнього ступеню важкості, у 2 (11,1 %) - легкого ступеню важкості. У групі порівняння важка енцефалопатія діагностовано у 1 дитини (5,5 %), у 8 дітей, що становить 44,4 % - середнього ступеню важкості та у 9 дітей (50 %) - легкого ступеню важкості (рис.3) .

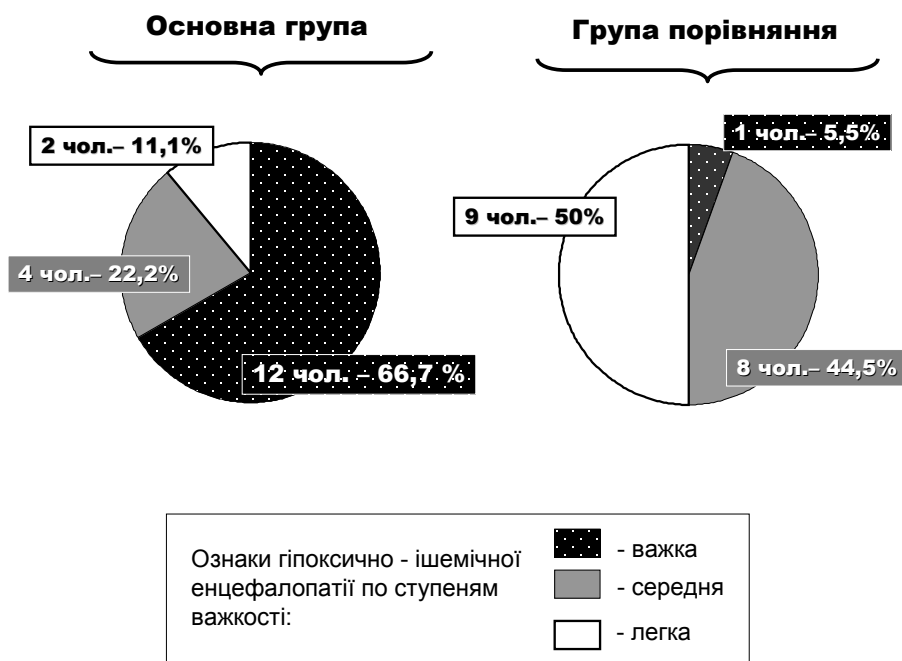


Рис.3. Оцінка важкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії

Всі діти з основної групи та групи порівняння в ранньому неонатальному періоді потребували переводу на третинний рівень надання медичної допомоги та були транспортовані у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених обласної дитячої клінічної лікарні виїзною реанімаційною неонатологічною бригадою. Середній вік транспортування дітей основної гру-

пи становив $38,1 \pm 4,2$ години після народження, для дітей групи порівняння - $28,0 \pm 2,0$ годин після народження ($p < 0,05$).

Шість дітей з основної групи (33,3 %) та шість дітей (33,3 %) з групи порівняння були транспортовані з пологових стаціонарів області, які розташовані на відстані більше 100 км від неонатального центру Вінницької обласної дитя-

чої клінічної лікарні та час транспортування прогнозовано складав в середньому більше 2 годин. Четверо новонароджених дітей з основної групи (22 %) та десять з групи порівняння (55,6 %) потребували транспортування на відстані менше 100 км та час транспортування складав від 1 до

1,5 годин. 8 дітей (44 %) з основної групи та 2 дітей (11,1 %) з групи порівняння були транспортовані з пологових стаціонарів міста Вінниці, відстань транспортування не перевищувала 10 км, час транспортування в середньому складав від 20 до 30 хвилин (рис.4).

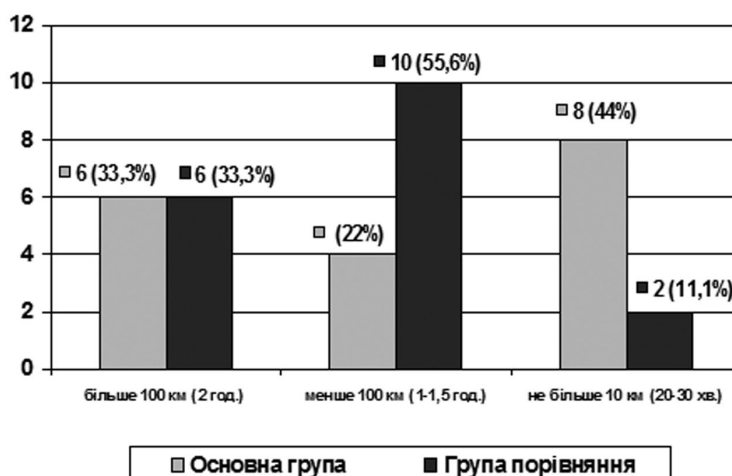


Рис.4. Відстань та час транспортування дітей на третинний рівень надання медичної допомоги

Із загальної кількості дітей основної групи 14 дітям (77,8 %) під час транспортування проводилась штучна вентиляція легень (ШВЛ) та у відділенні всім дітям продовжено ШВЛ, крім того ще одній дитині розпочата ШВЛ у відділенні після транспортування. У групі порівняння сім дітей (38,9 %) потребували штучної вентиляції легень під час транспортування. Середня тривалість ШВЛ в основній групі становила $6,16 \pm 4,4$ дні, в групі порівняння - $1,4 \pm 0,2$ дні ($p < 0,05$). Середній термін перебування дітей основної групи в відділенні АІТН склав $8,5 \pm 4,8$ дні, середня кількість ліжко-днів перебування дітей в неонатальному центрі склала $27 \pm 9,2$. Середній термін перебування дітей групи порівняння у відділенні АІТН склав $4,5 \pm 1,9$ дні, середня кількість ліжко-днів перебування дітей в неонатальному центрі склала $16,3 \pm 2,9$ ліжко-днів ($p < 0,05$).

У віці 1 року в основній групі діагноз дитячого церебрального паралічу ДЦП був встановлений 12 дітям, що становить 66,7 %, одна дитина мала важку затримку психомовленневого розвитку (5,6 %), дві дитини (11,1 %) мали помірну затримку психомовленневого та неврологічного розвитку, три дитини (16,6 %) - помірну затримку моторно-

го розвитку. У групі порівняння жодна дитина не мала важких порушень в нервово - психічному розвитку, діагноз ДЦП не був встановлений. Лише у трьох дітей мала місце помірна затримка моторного розвитку, що становить 16,7 % ($p < 0,05$).

У віці 6 років в основній групі 12 (67 %) дітей мали важкі порушення мозкової діяльності та їм була призначена інвалідність. З них у 11 (61,1 %) дітям виставлено діагноз ДЦП, 1 дитина мала важкі психічні розлади. У чотирьох дітей, які у віці 1 року мали помірну затримку моторного та психомовленневого розвитку у віці 6 років не діагностовано порушень нервово - психічного розвитку. Однак у двох з них (11,1 %) була діагностована складна патологія зору (фіброз скловидного тіла, міопія високого ступеню, ангіопатія сітківки середнього ступеню, косокість), у однієї дитини (5,5 %) діагностовано помірні розлади психіки та поведінки.

У групі порівняння у віці 6 років у всіх дітей нервово-психічний розвиток відповідав віку. У однієї дитини (5,5 %), яка мала у віці 1 року помірну затримку моторного розвитку, діагностовано порушення зору середнього ступеню (астигматизм, косокість), у двох дітей (11,1 %) - кардіопатію (табл.1).

Таблиця 1

Нервово - психічний розвиток у віці 1 року та 6-ти років

	1 рік				6 років			
	Основна група		Група порівняння		Основна група		Група порівняння	
	Абс.	%	Абс.	%	абс	%	Абс.	%
Здоровий*	-	-	15	83,3	5	27,7	18	100
Затримка психо моторного розвитку	2	11,1					-	-
Важкі психомовленневі порушення	1	5,6	-	-	1	5,6	-	-
ДЦП	12	66,7	-	-	11	61,1	-	-
Затримка моторного розвитку	3	16,6	3	16,7			-	-
Порушення психіки та поведінки	-	-	-	-	1	5,6	-	-
Порушення зору			-	-	2	11,1	1	5,6
кардіопатія							2	11,1

* - діти, які не мали порушень психо-неврологічної сфери

Висновки

Несприятливі наслідки перенесеної в неонатальному періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії асоціюються з невідповідним протокольним рекомендаціям реанімаційним заходам у 25 % пацієнтів, пізнім транспортуванням на третинний рівень надання медичної допомоги ($38,1 \pm 4,2$ години, $p < 0,05$), тривалою потребою у ШВЛ ($6,16 \pm 4,4$ дні, $p < 0,05$). Тривалість транспортування суттєво не впливала на наслідки. Несприятливі наближені наслідки у віці 12 місяців реєструються у близько 50 % дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію. Несприятливі віддалені наслідки у віці 6 років має кожна 5-та дитина, серед яких, 30 % мають ДЦП та 8 % - складну патологію зору. Діти, в яких у віці 1 року діагностується помірна затримка нервово-пси-

хічного розвитку, після процесів реабілітації мають можливість не мати порушень у віці 6 років.

Перспективи подальших досліджень

Потребує подальшого дослідження питання оцінки ризику та створення ранньої об'єктивної прогностичної моделі щодо виживання та захворюваності доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Потребує вивчення питання оптимізації системи катамнестинного спостереження, як важливого компоненту медичного спостереження за дитиною, що має високий ризик психо-неврологічних порушень, з метою впровадження методів раннього втручання для попередження інвалідизації доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Література

1. Pin T.W. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy / T.W. Pin, B. Eldridge, M.P. Galea // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2009. – №13(3). – P.224-34.
2. Perlman M.J. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy / M.J. Perlman // *Pediatrics.* – 2006. – №117(1). – S28-S33.
3. Аронскинд Е.В. Сравнительные результаты катамнестического наблюдения детей, перенесших критические состояния неонатального периода / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун // *Педиатрия.* – 2010. – №1. – С.47-51.
4. Perez A. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy / A. Perez, S. Ritter // *J. Pediatr.* – 2013. – №163(2). – P.454-9.
5. Van Handel M. Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia / M. van Handel, H. Swaab // *Pediatr. Psychol.* – 2010. – №35 (3). – P.286-295.
6. Рига Е.А. Открытые вопросы катамнестического наблюдения за новорожденными групп риска / Е.А. Рига // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* – 2012. – №3(2). – P.118-124.
7. Пальчик А.Б. Гипоксически - ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – М.: «МЕДпресс - информ», 2013.

**ОТДАЛЁННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

О.С.Яблонь, Т.В.Бондаренко

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

Резюме. Неонатальная энцефалопатия доношенных новорожденных остается одной из основных причин инвалидности доношенных детей и одной из наиболее общепризнанных причин тяжелого, долгосрочного неврологического дефицита.

Цель. Целью работы было исследование неврологического и психического развития в возрасте 1 года и 6 лет детей, родившихся доношенными и перенесшими гипоксически-ишемическую энцефалопатию в раннем неонатальном периоде.

Материал и методы. Проведен анализ течения неонатального периода в сопоставлении с результатами нервно-психического развития детей в возрасте 1 года и 6-летнем возрасте. Результаты исследования. Неблагоприятные последствия перенесенной в неонатальном периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии ассоциируются с несоответствующими протокольным рекомендациям реанимационными мероприятиями у 25% пациентов, поздней транспортировкой на третичный уровень оказания медицинской помощи, длительной потребностью в ИВЛ. Продолжительность транспортировки существенно не влияла на последствия. Неблагоприятные приближенные последствия в возрасте 12 месяцев регистрируются почти у 50% детей, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию. Неблагоприятные отдаленные последствия в возрасте 6 лет имеет каждый пятый ребенок, среди них в 30% ДЦП и в 8% сложную патологию зрения.

Выводы. Дети, у которых в возрасте 1 года диагностируется умеренная задержка нервно-психического развития, после ранней реабилитации имеют возможность улучшить показатели нервно-психического развития и не иметь нарушений в возрасте 6 лет.

Ключевые слова: доношенные новорожденные; нервно - психическое развитие; катамнез; инвалидность.

**REMOTE CONSEQUENCES
OF HYPOXIC - ISCHEMIC
ENCEPHALOPATHY OF NEWBORNS**

O. S. Yablon, T.V. Bondarenko

**M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University,
the Ministry of Public Health of Ukraine
(Vinnytsia, Ukraine)**

Summary. Neonatal encephalopathy is a major cause of disability of term infants and one of the most universally recognized causes of severe, long-term neurological deficiency.

The objective was to study the neurological and mental development of term infants at the age of 1 and 6 years old who experienced hypoxic-ischemic encephalopathy in the early neonatal period. Materials and methods. The analysis of early neonatal period of 36 term infants was made in comparison with the results of neuropsychological development at the age of 1 and 6 years.

Results of the study. Unfavourable consequences of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy were associated with inadequate resuscitation protocol recommendations in 25% of patients, late transportation to a tertiary level of care, the need for prolonged mechanical ventilation. The duration of transportation did not significantly affect the results. Unfavourable consequences in the approximate age of 12 months were recorded in about 50% of children who had suffered hypoxic - ischemic encephalopathy. Unfavourable remote consequences are registered in every fifth baby aged 6 years, including cerebral spastic infantile paralysis (CSIP) 30% and 8% of complicated visual pathology.

Conclusions. Children who at the age of 1 year are diagnosed to have moderate retardation of neuro-mental development after rehabilitation procedures performed have the opportunity to improve neuro - psychological development and do not have disorders at the age of 6.

Key words: full-term newborns; neuro-psychological development; follow-up, disability.

УДК: 616.13/.14 – 053.2:616.151.5

КОАГУЛЯЦІЙНІ ПОРУШЕННЯ У ДІТЕЙ
ІЗ СУДИННИМИ АНОМАЛІЯМИ

І.М.Бензар

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

Резюме. Термін «синдром Касабаха-Меріт» нерідко використовують як загальний епонім для описання коагуляційних порушень при різних судинних ураженнях як у дітей, так і у дорослих. Проте подальші дослідження доводять, що для певних видів судинних пухлин та судинних мальформацій властиві різні види коагуляційних порушень.

Метою дослідження було встановити, які судинні аномалії мають ризик коагулопатії.

Матеріали і методи. 64 пацієнта з судинними аномаліями віком від 1 місяця до 15 років було включено у проспективне дослідження. Серед 26 пацієнтів із судинними пухлинами у 20 були гемангіоми, у тому числі, у 6 – гемангіоми печінки, у 2 – капошиформна гемангіоендотеліома, в 1 – tufted ангиома, та у 3 PHACE синдром. Судинні мальформації діагностовано у 38 пацієнтів, у 15 з них були кістозні лімфатичні мальформації, у 8 – первинна лімфедема, в 11 – венозні мальформації, у 2 – артеріовенозні мальформації, та у 2 CLOVES синдром. Визначали рівень D-димерів, тромбоцитів та фібриногену у периферичній крові, отриманій із вени, яка не уражена судинними аномаліями.

Результати. У жодного пацієнта з гемангіомами не виявлено коагуляційних порушень. Дуже низька кількість тромбоцитів, так званий феномен Касабаха-Меріт, виявлено у двох дітей першого року життя з локально агресивною пухлиною капошиформною гемангіоендотеліомою. У 14-річного пацієнта з гігантською tufted ангиомою кінцівок кількість тромбоцитів була у межах норми. Серед 11 пацієнтів з венозними мальформаціями (ВМ) 6 (54,5%), мали підвищений рівень D-димерів. У пацієнтів з множинними ВМ шлунково-кишкового тракту рівень D-димерів був дуже високим (≥ 4 $\mu\text{g}/\text{мл}$), що поєднувалося з низьким рівнем фібриногену. У пацієнтів з великими локальними ВМ тулуба та промежини і малого тазу рівень D-димерів був понад 1 $\mu\text{g}/\text{мл}$, рівень фібриногену в межах норми. На відміну від пацієнтів з обширними ВМ, у дітей з малими локалізованими ВМ кінцівок, а також у пацієнтів з лімфатичними мальформаціями коагуляційних порушень не виявлено.

Висновки. Діти із судинними аномаліями мають ризик коагулопатії. Важка тромбоцитопенія є характерною для капошиформної гемангіоендотеліоми і tufted ангиоми і має вікову залежність. Підвищення рівня D-димерів є високо специфічним для ВМ, не залежить від віку пацієнта, а визначається лише розмірами ВМ.

Ключові слова: венозні мальформації; D-димери; феномен Касабаха-Меріт; капошиформна гемангіоендотеліома.

Вступ

Судинні аномалії, які поділяють на судинні пухлини і судинні мальформації, є результатом порушення процесу ангиогенезу на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку [1]. Вони належать до однієї з найбільш численних патологій дитячого віку, уражаючи до 1 % дітей [2], у той же час залишаються однією з найменш вивчених галузей дитячої хірургії. У дитячому віці зустрічається декілька видів судинних пухлин, які різняться між собою клінічним перебігом та прогнозом. Серед них найбільш розповсюдженою є інфантильна гемангіома, інші пухлини зустрічаються як поодинокі випадки. Судинні мальформації поділяють на мальформації з повільним (капілярні, лімфатичні, венозні) та швидким (артеріовенозні) кровотоком.

У 1940 році Haig Kasabach і Katharine Merritt описують клінічний випадок гігантської «капілярної гемангіоми» стегна у хлопчика віком 2 місяці, яка поєднувалась із геморагічним синдромом («пурпурою») та важкою тромбоцитопенією [3]. Нажаль, після публікації цієї статті термін «синдром Касабаха-Меріт» стали використовувати як загальний епонім для описання коагуляційних порушень при різних судинних ураженнях як у дітей, так і у дорослих. Подальші дослідження доводять, що синдром (феномен) Касабаха-Меріт не характерний для гемангіом, навіть для їх розповсюджених і ускладнених форм, а супроводжує рідкісні, більш агресивні пухлини – капошиформну гемангіоендотеліому і tufted ангиому [4]. Для

венозних мальформацій описуються феномен «локальної внутрішньосудинної коагулопатії», що виникає внаслідок застою крові в розширених венозних каналах, утворення тромбів і надмірного локального споживання факторів згортання крові [5]. Фібринолізис проявляється підвищенням рівня продуктів деградації фібрину, зокрема, D-димерів.

Метою даної роботи є диференціювання коагуляційних розладів у дітей з судинними аномаліями, ризик їх виникнення та особливості, залежно від віку дитини та виду аномалії.

Матеріали і методи

Проспективне дослідження коагуляційних розладів проведено у 64 пацієнтів віком від 1 місяця до 15 років з судинними аномаліями. Ми користувалися біологічною класифікацією судинних аномалій, запропонованою Mulliken and Glowacki у 1982 році [6], клінічно адаптованою ISSVA у 1996 році, яка в останнє переглядалася на конгресі ISSVA у 2014 році, Мельбурн, Австралія [7]. Згідно цієї класифікації, судинні аномалії поділяють на судинні пухлини та судинні мальформації. У дослідження включено 26 (40,6 %) дітей із судинними пухлинами та 38 (59,4 %) пацієнтів з судинними мальформаціями. При встановленні діагнозу враховували наступні критерії: вік, одночи двобічне ураження, розмір, анатомічна ділянка (голова, шия, грудна клітка, черевна порожнина і таз, верхні і нижні кінцівки), поширення на декілька анатомічних ділянок.

Серед судинних пухлин у 14 дітей були гемангіоми м'яких тканин площею понад 10 см² та у 6 дітей – гемангіоми печінки. Серед 20 дітей з гемангіомами великих розмірів інфантильні діагностовано у 17 випадків, гемангіоми зі спонтанною інволюцією – у трьох. Вік дітей з гемангіомами на момент обстеження складав від 2 до 14 місяців. Рідкісні, локально агресивні пухлини діагностовано у трьох пацієнтів: капошиформна гемангіоендотеліома у дітей віком 1 і 6 місяців та tufted ангиома у хлопчика 14 років. Обстежено 3 дитини з гемангіомами голови і шиї, що являлися складовою частиною РНАСЕ-синдрому.

Серед судинних мальформацій переважали мальформації з повільним кровотоком (n=34), зокрема, кістозні форми лімфатичних мальформацій (ЛМ) у 15 дітей, первинна лімфедема у 8 дітей, венозні мальформації (ВМ) в 11 дітей, у тому числі, у трьох дітей множинні венозні мальформації шлунково-кишкового тракту, ускладнені хронічною шлунково-кишковою кровотечею. Проведено також дослідження коагуляційних розладів у двох дітей з артеріо-венозними мальформаціями. У двох дівчаток віком 2 та 8 років діагностовано комбіновану судинну мальформацію у складі CLOVES-синдрому. Вік дітей із судинними мальформаціями складав від 4 місяців до 15 років.

Проводили лабораторне дослідження периферичної крові, яку отримували із вени, що знаходиться поза ділянкою ураження. Визначали кількість тромбоцитів (референтне значення 150-400 x 10³/μL, конвертоване до 109), рівень фібриногену (референтні значення 2-4 г/л), D-димерів в плазмі крові (референтне значення < 0,5 μL/мл).

Для візуалізації судинних мальформацій з повільним кровотоком використовували МРТ у режимі T1, T2, STIR. Діагноз гемангіом м'яких тканин підтверджували за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) в режимі сірої шкали та кольорового доплерівського сканування (КДС). Діагноз гемангіом печінки встановлювали при УЗД з обов'язковим використанням режиму КДС та підтверджували КТ з контрастуванням. Для діагностики артеріо-венозних мальформацій використовували КТ з контрастуванням та селективну ангиографію. Діагноз рідкісних судинних пухлин підтверджено за допомогою гістологічного дослідження біопсійного матеріалу.

Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки зниження рівня тромбоцитів у крові при судинних пухлинах в першу чергу пов'язаний з руйнуванням кров'яних тілець в аномальних судинах пухлини [8], у дослідження ми включили лише пацієнтів із судинними пухлинами великих розмірів, площа яких перевищувала 10 см² (Рис. 1). Зокрема, це інфантильні гемангіоми в ділянці голови і шиї (n=4), тулуба (n=2), верхніх і нижніх кінцівок (n=3), промежини (n=3). У 5 (41,7%) ураження були множинними. Серед гемангіом печінки множинні вогнища, що поєднувалися з чисельними шкірними елементами (n=4), та фокальна гемангіома (n=1) розцінені як інфантильні, та в одному випадку – гемангіома зі спонтанною еволюцією. Також гемангіоми зі спонтанною інволюцією великих розмірів діагностовано в ділянці стегна та

плеча. В усіх дітей з гемангіомами як поверхневих тканин, так і печінки, рівень тромбоцитів, фібриногену та D-димерів був у межах норми (рис. 1).



Рис.1. Дівчинка А., 2 місяці (фото). Інфантильна гемангіома в ділянці шиї, ускладнена виразками, кровотечею, виражений больовий синдром. (Тромбоцити 280×10⁹/л.)

Важку тромбоцитопенію діагностовано у двох пацієнтів віком 1 та 6 місяців з капошиформною гемангіоендотеліомою. У новонародженій дівчинки з пухлиною, що охоплювала всю верхню кінцівку та частково плечовий пояс, при повторних дослідженнях периферичної крові протягом перших двох місяців життя рівень тромбоцитів коливався в межах 8 – 12 x 10⁹/л.



Рис.2. Новонароджена дівчинка Т. (фото). Капошиформна гемангіоендотеліома верхньої кінцівки, що супроводжується важкою тромбоцитопенією (тромбоцити 8×10⁹/л)

Повторні трансфузії тромбоцитарної маси мали тимчасовий та нестійкий ефект. Оскільки площа ураження не дозволяла провести операційне видалення пухлини, проводилася консервативна терапія. У дівчинки віком 6 місяців капошиформна гемангіоендотеліома нижньої кінцівки мала локальний характер, рівень тромбоцитів коливався в межах 60 – 80 x 10⁹/л. Tufted ангиому обох нижніх кінцівок діагностовано у підлітка віком 14 років. Пухлина характеризувалася швидким агресивним ростом, протягом двох років площа її ураження стрімко зростає від окремих вузликів в ділянці гомілковостопних суглобів до зливних вогнищ, які захоплювали обидві гомілки

та нижню третину стегна. Незважаючи на агресивний характер росту пухлини, рівень тромбоцитів у підлітка залишався в межах норми. У двох дітей з локально агресивними пухлинами відмічався помірно знижений рівень фібриногену (до $1,6 - 1,9$ г/л), D-димери в межах норми.

У дослідження також включено трьох дітей з RHACES-синдромом, оскільки для них характерні гемангіоми великого розміру, з дифузним, інфільтративним ростом, характерної локалізації, що відповідають дерматомам у ділянці голови і шиї. Гематологічні порушення у цих пацієнтів не виявлені. Оскільки для RHACES-синдрому властиві поєднання гемангіом з структурними вадами центральної нервової системи (аномалія задньої черепної ямки), інтра- і екстра краніальних артерій, серця, аорти, очей, а також з розщепленням груднини (RHACES-синдром - Posterior fossa malformations, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiac defects, Eye anomalies, and Sternal defects), такі діти потребують особливої уваги та ретельного обстеження.

Отже, з моменту описання феномену Касабаха-Меріт у 1940 році [3] ускладнення гемангіом великих розмірів тромбоцитопенією не знаходить свого документального підтвердження. Наступні публікації описують лише поодинокі випадки тромбоцитопенії на фоні судинних пухлин, що свідчить про абсолютну рідкісність такого поєднання [4]. Важка тромбоцитопенія може закінчитися летально, тому були різні способи її лікування. Описані спроби корегувати тромбоцитопенію, виконавши спленектомію, проте самі автори відмічають сумнівну доцільність цієї операції у дітей з пухлинами [9], з'являється повідомлення про успішне лікування «гемангіоми з тромбоцитопенічною пурпурою» з використанням гемотрансфузій та променевої терапії [10].

У подальшому було доведено, що тромбоцитопенія є характерною ознакою феномену Kasabach-Merritt, який розвивається при судинних пухлинах двох видів: капошиформній гемангіоендотеліомі і tufted (китицевій) ангіомі та не характерний для гемангіом і судинних мальформацій [8]. Цей вид тромбоцитопенії скоріше можна назвати феноменом, а не синдромом, оскільки він характерний лише для двох видів судинних пухлин. Крім того, він має чітку вікову залежність: виникає лише у ранньому віці.

Обстежено 23 дитини з ЛМ віком від 6 місяців до 15 років. У 15 дітей діагноз кістозних форм ЛМ підтверджено МРТ, усі ураження площею понад 10 см². Локалізувалися в ділянці голови і шиї (n=7), аксиллярної ділянки і грудної стінки (n=5), заочеревинного простору, попереково-крижової ділянки (n=3). Первинну лімфедему діагностовано у 8 дітей віком від 1 до 15 років. Для підтвердження діагнозу лімфедему у типових випадках обмежувалися УЗД з доплерівським скануванням судин нижніх кінцівок, у сумнівних випадках застосовували КТ з контрастуванням (n=3) та МРТ малого тазу і нижніх кінцівок (n=2). Лімфедема верхніх кінцівок діагностовано у 3-х дітей, нижніх кінцівок – у 5 дітей, серед них двобічне ураження спостерігалось у двох (25%) випадках. При повторному дослідженні усі досліджувані показники згортання крові були в межах норми.

Істотних відхилень у функції згортання крові не виявлено також у двох дівчаток з CLOVES синдромом, у яких спостерігалися надмірні жирові розростання у ділянці тулуба, кістозні ЛМ заочеревинного простору, капілярні мальформації, а також аномалії скелету.

Венозні мальформації (ВМ) діагностовано в 11 дітей віком від 1 до 15 років. ВМ великих розмірів у ділянці шкіри, підшкірної клітковини і м'язів грудної клітки діагностовано в одного хлопчика віком 2 років, ВМ в аксиллярній ділянці – у 3-х дітей, в тому числі, рецидиви після попередніх оперативних втручань у двох випадках, ВМ нижніх кінцівок – у 3-х випадках, ВМ промежини і малого тазу - в однієї дитини, множинні венозні мальформації шлунково-кишкового тракту – у трьох дітей. Істотне підвищення рівня D-димерів у периферичній крові (більше 4 μ L/мл) спостерігали у всіх трьох випадках венозних мальформацій шлунково-кишкового тракту, вік дітей на момент обстеження складав 8 місяців, 1 рік та 7 років. Помірне підвищення рівня D-димерів у периферичній крові (більше 1 μ L/мл) було у випадку обширних ВМ мальформацій тулуба (рис. 3), ВМ промежини і малого тазу (n=1), рецидивної ВМ аксиллярної ділянки (n=1).

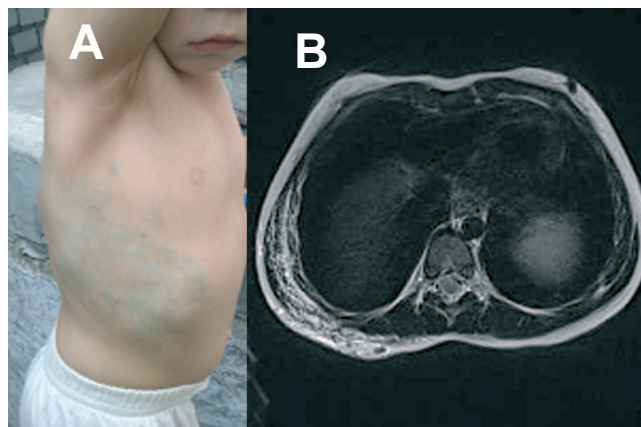


Рис.3. Хлопчик С., 2 роки. Венозна мальформація великих розмірів грудної стінки: А – фото, В – МРТ в режимі Т2. (D-димери $1,4$ μ L/мл)

В останньому випадку визначалися множинні флеболіти в ділянці ураження (рис. 4).

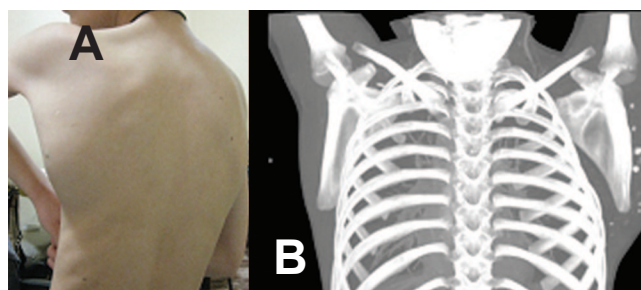


Рис.4. Хлопчик П., 8 років. Венозна мальформація аксиллярної ділянки, рецидив після хірургічного видалення. А – фото, В – КТ (стрілками вказані флеболіти)

У дітей з множинними ВМ шлунково-кишкового тракту виявлено також помірно зниження фібриногену (в межах $1,5 - 1,7$ г/л). У дітей з локалізованими ВМ нижніх кінцівок рівень D-димерів

та фібриногену у плазмі крові був у межах норми. Загалом, серед 11 дітей з венозними мальформаціями у 6 (54,5%) відмічалася ознака локальної внутрішньосудинної коагулопатії, що проявлялося істотним підвищенням рівня D-димерів та помірним зниженням фібриногену периферичної крові. У більшості випадків ураження займали велику площу (n=2) або були множинними (n=3), в одному випадку супроводжувалися утворенням чисельних флеболітів.

Судинні мальформації зі швидким кровотоком - артеріовенозні, що локалізувалися у щелепно-лицевій ділянці, діагностовано у двох дітей віком 2 місяці і 11 років. У першому випадку діагноз встановлено з допомогою УЗД та КТ з контрастуванням, у другому, додатково проведена селективна ангіографія. Обидва пацієнти були оперовані і діагноз підтверджено гістологічно. Як у до-, так і у післяопераційному періоді досліджувані показники згортуючої системи крові були у межах норми.

D-димери є високо специфічними для ВМ, тому вони названі «новітніми біомаркерами», їх визначення є обов'язковим для усіх пацієнтів з ВМ, а також у сумнівних випадках, коли необхідно проводити диференційну діагностику з судинними пухлинами, невусами тощо [11]. Для

пацієнтів з венозними мальформаціями характерна локальна внутрішньосудинна коагуляція. Біль у ділянці судинних мальформацій, а також наявність флеболітів підвищують небезпеку коагулопатії, яка описана під назвою «внутрішньосудинного коагуляційного феномену» [12]. Коагуляційні порушення є наслідком хронічного венозного стазу всередині великих нерівномірних венозних просторів, що індукує утворення тромбів. Відбувається локальне підвищення споживання факторів згортання крові, швидше, ніж захоплення тромбоцитів, що спричинює підвищення вмісту D-димерів та, у більш важких випадках, зниження рівня фібриногену. Рівень тромбоцитів зазвичай у межах норми. D-димери є продуктом розпаду фібрину за участю плазміну [13]. Важкість коагулопатії корелює з розповсюдженістю судинних мальформацій. Ускладненнями коагулопатії можуть бути внутрішньочерепні крововиливи, масивні маткові й кишкові кровотечі, великі і розповсюджені тромбози судин черевної порожнини і тазу [14].

Отже, для судинних аномалій характерні коагуляційні порушення, які істотно різняться для судинних пухлин, судинних мальформацій та їх видів (табл.1).

Таблиця 1

Диференційна діагностика феномену Касабаха-Меріт та хронічної локальної внутрішньосудинної коагулопатії, асоційованої з венозними мальформаціями

	Феномен Касабаха-Меріт	Локальна коагулопатія
Вік появи перших симптомів	Новонароджені та діти грудного віку	У різні вікові періоди (від народження до дорослого віку)
Патологічна передумова	Судинні пухлини: китицева ангіома та капошиформна гемангіоендотеліома	Венозні мальформації, зазвичай великої площі
Кількість тромбоцитів	Дуже низка (5000 – 10000/мм ³)	Середньо низька (90000 – 100000 /мм ³) або нормальна
Інші коагуляційні порушення	Помірно підвищений рівень D-димерів, зниження фібриногену	Дуже високий рівень D-димерів, зниження фібриногену
Патогенез	Руйнування тромбоцитів всередині пухлини	Патологія судинної стінки, локальне прискорення фібринолізу
Ускладнення	Внутрішні кровотечі, у тому числі, інтракраніальні	Локальні тромбози, тромбофлебіти можуть спричинити ДВЗ синдром та високий ризик тробоемболії на фоні травми, хірургічних втручань, склеротерапії
Принципи лікування	Видалення пухлини, якщо можливо. Медикаментозна терапія	Прямі антикоагулянти. Медикаментозні середники неефективні
Прогноз	Ліквідується на фоні зменшення розмірів пухлини	ВМ персистують протягом усього життя, перебіг погіршується

Такі пацієнти потребують ретельного обстеження в умовах клініки. Об'єм досліджень повинен включати: загальний аналіз крові з визначенням тромбоцитів, а також коагулограму, у якій обов'язковим є визначення рівня D-димерів та фібриногену. Пацієнти з виявленими порушеннями у системі згортання крові потребують консультації гематолога перед хірургічними втручаннями чи інвазивними процедурами, що здатні впливати на систему коагуляції.

Висновки

Пацієнти з судинними аномаліями, особливо великих і гігантських розмірів, потребують гематологічного обстеження в умовах клініки, оскільки у них існує потенційний ризик коагулопатії.

Тромбоцитопенія не зустрічається при гемангіомах та характерна для рідкісних локально агресивних пухлин (капошиформної гемангіоендотеліоми і tufted ангіоми) та має вікову залежність.

Локальне внутрішньосудинне згортання крові влас-

тиві розповсюдженим венозним мальформаціям, характерним маркером чого є істотне підвищення D-димерів у

периферичні крові. ВМ-асоційована коагулопатія визначається не віком дитини, а поширеністю ВМ.

Література

1. Mulliken & Young's Vascular anomalies: Hemangiomas and Malformations / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – [2nd ed.]. – Oxford University Press, 2013 – P. 637 – 644.
2. Tasnadi G. Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations / G. Tasnadi // *Semin Vasc Surg.* – 1993. – Vol. 203 – P. 6200–6203.
3. Kasabach H.H. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case / H.H. Kasabach, K.K. Merritt // *Am J Dis Child.* – 1940. – Vol. 59(5) – P.1063-1070.
4. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals / S.E. Croteau, M.G.Liang, H.P. Kozakewich [et al.] // *Pediatr.* – 2013. – Vol. 162(1) – P. 142–147.
5. Dompmmartin A. Association of Localized Intravascular Coagulopathy With Venous Malformations / A. Dompmmartin, A.Acher, P. Thibon [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2008. – Vol. 144(7) – P. 873-877.
6. Mulliken J.B. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics / J.B. Mulliken, J. Glowacki // *Plast Reconstr Surg.* – 1982. – Vol. 69 – P. 412-422.
7. Dasgupta R. ISSVA classification / R. Dasgupta, S. Fishman // *Seminars in Ped. Surg.* – 2014. – Vol. 23 (4) – P. 158–161.
8. Weibel L. Vascular anomalies in children / L. Weibel // *Vasa.* – 2011. – Vol. 40 – P. 439 – 447.
9. Weissman J. Syndrome of Hemangioma and Thrombocytopenic Purpura in Infants / J. Weissman, H.J. Tagnon // *Ama Arch Intern Med.* – 1953. – Vol. 92(4) – P. 523-526.
10. Southard S.C. Hemangioma associated with thrombocytopenic purpura / S.C. Southard, A.G. DeSanctis, R.J. Waldron // *The Journal of Pediatr.* – 1951. – Vol. 38 (6) – P. 732–737.
11. Elevated D-dimer Level in the Differential Diagnosis of Venous Malformations / A.Dompmmartin, F. Ballieux, P.Thibon [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2009. – Vol. 145(11). – P. 1239-1244.
12. Coagulation disorders in patients with venous malformation of limbs and trunk: s study in 118 patients / E. Mazoyer, O. Enjolras, A. Bisdorff [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2008. – Vol. 144 – P. 861–867.
13. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach–Merritt syndrome / E. Mazoyer, O. Enjolras, C. Laurian [et al.] // *Clin Lab Haematol.* – 2002. – Vol. 24 (4) – P. 243–251.
14. Extensive venous/lymphatic malformations causing life-threatening haematological complications / J. Mazereeuw-Hautier, S. Syed, R.I. Leisner [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2007. – Vol. 157 – P. 558–562.

КОАГУЛЯЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С СОСУДИСТЫМИ АНОМАЛИЯМИ

И.Н.Бензар

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

Резюме. Термин «синдром Касабаха-Меритт» нередко используется как общий эпоним для описания коагуляционных нарушений при различных сосудистых поражениях как у детей, так и у взрослых. Однако, исследования показали, что для определенных видов сосудистых опухолей и сосудистых мальформаций свойственны различные виды коагуляционных нарушений.

Целью исследования было установить, какие сосудистые аномалии имеют риск коагулопатии.

Материалы и методы. 64 пациента с сосудистыми аномалиями включены в проспективное исследование. Среди 26 пациентов с сосудистыми опухолями у 20 были гемангиомы, в том числе, у 6 – гемангиомы печени, у 2 – капошиформная гемангиоэндотелиома, в 1 – tufted ангиома, и у 3 PHACE синдром. Сосудистые мальформации диагностированы у 38 пациентов, в 15 из них были кистозные лимфатические мальформации, в 8 - первичная лимфедема, в 11 - венозные мальформации, в 2 - артериовенозные мальформации, и у 2 CLOVES синдром. Определяли уровень D-димеров, тромбоцитов и фибриногена в периферической крови, полученной из вены, которая не поражена сосудистыми аномалиями.

Результаты исследования. Ни у одного пациента с гемангиомами не обнаружены коагуляционные нарушения. Очень низкое количество тромбоцитов, так называемый феномен Касабаха-Меритт, выявлено у двух детей первого года жизни с локально агрессивной опухолью капошиформной гемангиоэндотелиомой. У 14-летнего пациента с гигантской tufted ангиомой конечностей количество тромбоцитов было в пределах нормы. Среди 11 пациентов с венозными мальформациями (ВМ) 6 (54,5%) имели повышенный уровень D-димеров. У пациентов с множественными ВМ желудочно-кишечного тракта уровень D-димеров был очень высоким ($\geq 4 \mu\text{g} / \text{мл}$), что сочеталось с низким уровнем фибриногена. У пациентов с большими локальными ВМ туловища, промежности и малого таза уровень D-димеров был более $1 \mu\text{g} / \text{мл}$, уровень фибриногена в пределах нормы. В отличие от пациентов с обширными ВМ, у детей с малыми локализованными ВМ конечностей, а также у пациентов с лимфатическими мальформациями коагуляционных нарушений не выявлено.

Выводы. Дети с сосудистыми аномалиями имеют риск коагулопатии. Тяжелая тромбоцитопения характерна для капошиформной гемангиоэндотелиомы и tufted ангиомы и имеет возрастную зависимость. Повышение уровня D-димеров является высоко специфическим для ВМ, не зависит от возраста пациента, а определяется только размерами ВМ.

Ключевые слова: венозные мальформации; D-димеры; феномен Касабаха-Меритт; капошиформная гемангиоэндотелиома.

COAGULATION DISORDERS IN CHILDREN WITH VASCULAR ANOMALIES

I.N. Benzar

Department of Pediatric Surgery, Bogomolets National
Medical University
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The term «Kasabaha-Meritt syndrome» is often used as an eponym for general description of coagulation disorders of different vascular lesions both in children and adults. However, subsequent studies show that for certain types of vascular tumors and vascular malformations different types of coagulopathy occur.

The **objective** of the study is to determine which vascular anomalies are the risk for coagulopathy.

Materials and methods: 64 patients aged from 1 month to 15 years with vascular anomalies were enrolled in prospective investigation. Of the 26 patients with vascular tumors 20 had hemangiomas, including 6 liver hemangiomas, 2 had Kaposi-like hemangioendothelioma, 1 – tufted angioma, and 3 – PHACE syndrome. Vascular malformations were found in 38 patients, 15 of them had cystic lymphatic malformations, 8 had primary lymphedema, 11 had venous malformations, 2 had arteriovenous malformation, and two had CLOVES syndrome. D-dimer levels, platelet count, and fibrinogen were detected in the blood taken from the peripheral vein not afflicted by the vascular anomalies.

Results. Coagulation disorders were found in none of the patients with hemangiomas. Very low platelet count, so called Kasabach-Merritt phenomenon, was detected in two patients younger than one year with rare locally aggressive tumor, Kaposi-like hemangioendothelioma. One 14-year old patient with huge tufted angioma of extremities had normal platelet count. Among 11 patients with venous malformations (VM) 6 (54.5%) had elevated D-dimer levels. Patients with multiple gastrointestinal venous malformations had very high D-dimer level ($\geq 4 \mu\text{g}/\text{ml}$) associated with low fibrinogen level. Patients with large local VM of the trunk, VM of the perineum and pelvis had D-dimer levels above $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ and normal fibrinogen level. In contrast, patients with small localized VM of limbs and children with lymphatic malformations had normal coagulations tests.

Conclusions. Children with vascular anomalies have risk of coagulopathy. Very low platelet count is specific for Kaposi-like hemangioendothelioma and tufted angioma, and is age dependent. Elevated D-dimer level is highly specific for VMs and does not depend on patients' age but is detected only by VMs size.

Key words. Venous malformations; D-dimer; Kasabach-Merritt phenomenon; Kaposi-like hemangioendothelioma.

УДК: 616.34-007.251-076-053.31

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ПЕРФОРАЦИЙ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**О.М. Горбатюк, К.М. Шатрова,
Т.В. Мартынюк**Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика
(г.Киев, Украина)**Резюме.**

Цель работы. Изучить и проанализировать морфологические различия желудочно-кишечных перфораций у новорожденных.

Материалы и методы. В статье предоставлены причины и морфогенез гастроинтестинальных перфораций у 49 прооперированных новорожденных.

Результаты исследования. Обращается внимание на то, что между перфорациями при некротическом энтероколите (НЭК) и спонтанных перфорациях (СП) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеют место клинические и морфологические различия. Анализ полученных морфологических данных показал различия между перфорациями при НЭК и СП, а именно, врожденное отсутствие или дефект мышечного слоя стенки кишки или желудка при СП. Перфорации при НЭК имеют массивный некроз кишечной или желудочной стенки. Морфогенез перфораций ЖКТ у новорожденных является основой для разработки верной лечебной тактики и определения вида хирургического вмешательства.

Выводы. СП ЖКТ является самостоятельной нозологической единицей и имеют существенные клинические и морфологические различия и другое хирургическое лечение.

Ключевые слова: кишечно-желудочные перфорации, некротический энтероколит, спонтанные перфорации, морфологическое исследование, новорожденные.

Введение

Несмотря на определенные достижения в лечении перфораций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у новорожденных детей, считать полностью исследованной данную проблему нельзя [1,2,3]. В частности, об успешном лечении данного контингента пациентов невозможно говорить без изучения морфологических особенностей и морфогенеза перфораций ЖКТ. До настоящего времени отсутствуют четкие морфологические критерии, позволяющие объективно оценить механизм возникновения желудочно-кишечных перфораций у новорожденных пациентов и существующие между ними отличия, несмотря на то, что данные морфологических исследований должны лежать в основе определения патогенетической лечебной тактики [4].

Еще в 1939 г. Thelandeg описал 16 случаев перфораций желудка, 30 случаев перфораций двенадцатиперстной кишки, 39 случаев перфораций тонкой и толстой кишки у новорожденных, имевших, по всей вероятности, некротический энтероколит (НЭК). А первый случай успешного лечения новорожденного на 35 неделе гестации с небольшой перфорацией подвздошной кишки, которая была ушита, был описан в 1943 году Agety и соавторами [4]. Достижения и успехи современной неонатологии и неонатальной хирургии повысили выживаемость таких детей, однако проблема усугубляется тем, что общее количество перфораций ЖКТ у новорожденных, особенно на фоне тканевых дисплазий, имеет четко выраженную тенденцию к росту [5,6,7], а морфологические отличия перфораций ЖКТ остаются малоизученными и недостаточно известными широкому кругу практикующих врачей. Наряду с увеличением перфораций, обусловленных

НЭК, отмечается увеличение количества так называемых спонтанных (или изолированных) перфораций (СП) желудка, тонкой и толстой кишки [6, 8, 9].

В современной детской хирургии многими исследователями СП ЖКТ у новорожденных рассматриваются как самостоятельная нозологическая единица [5, 6, 7, 8, 9]. Однако, некоторые авторы опровергают это мнение, объясняя механизм желудочной или кишечной перфорации чрезмерно высоким уровнем полостного давления, приводящего к механическому разрыву стенки полого органа [10]. Таким образом, несмотря на длительную историю изучения перфоративных перитонитов у новорожденных детей, наличия специальных публикаций по данной теме, в литературе отсутствуют единые взгляды на этиопатогенез и морфогенез перфораций ЖКТ и терминологию применительно к данной патологии. Данный факт подтверждает необходимость дальнейшего изучения перфораций ЖКТ у новорожденных не только по их клиническим проявлениям, но и по данным гистологических исследований.

По данным литературы известно, что перфорации, обусловленные НЭК, составляют около 53% от общего числа всех случаев перфораций ЖКТ, а спонтанные перфорации – 27%. Однако многие механизмы патологического процесса при НЭК и СП ЖКТ у новорожденных остаются недостаточно исследованными, что до настоящего времени обуславливает отсутствие общепринятой концепции патогенеза этих состояний.

Поэтому приоритетным в решении этой проблемы остается выявление характера морфогенеза развития данной патологии. Это позволит внедрить в клиническую практику патогенетические методы лечения новорожденных с перфо-

рациями ЖКТ, обеспечивающие положительный исход заболевания.

Цель работы – провести анализ морфологических изменений при перфорациях ЖКТ у новорожденных детей.

Материал и методы

С помощью гистологических методов исследования была изучена структура полого органа, несущего перфорацию, у 49 прооперированных новорожденных детей, которые были распределены на 2 группы исследования, среди которых 38 (77,55%) пациентов имели перфоративные НЭК, 11 (22,46%) новорожденных – СП ЖКТ. Всем детям проводилось общепринятое клинико-лабораторное и инструментальное исследование.

Объектом морфологического исследования являлся операционный и секционный материал. Макроскопически перфорации выглядели по-разному. СП имела вид изолированной перфорации стенки желудка или кишки, которые имели нормальный вид, с локальным патологическим процессом.

Кишка при перфоративных НЭК имела обширные воспалительные и некротические поражения с вовлечением в патологический процесс больших площадей всех слоев кишечной стенки.

Для гистологического исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и после стандартной проводки заливали в парафин. В дальнейшем парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином – эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Исследование и фотографирование гистологических препаратов проводилось на световом микроскопе «Axio Imager 2» фирмы Carl Zeiss.

Результаты и обсуждение

Во всех исследуемых случаях не отмечалось макроскопических изменений, характерных для врождённых пороков развития, при которых возможны вторичные перфорации. Эта группа новорожденных в данное исследование не включена.

При изучении данной проблемы неонатальной хирургии мы обнаружили клинические отличия у детей с перфорациями ЖКТ, которые приводим в табл. 1.

Таблица 1

Клинические отличия между перфорациями ЖКТ у новорожденных

№	Клинические параметры	НЭК (n=38)	СП (n = 11)
1	Возраст ребенка на момент возникновения перфорации (недель)	7,2±6	2,5±0,3
2	РДС и другая патология РС (%)	2 (5,26%)	10 (90,91%)
3	Интубация трахеи (%)	38 (100%)	11 (100%)
4	Перинатальная энцефалопатия (%)	38 (100%)	3 (27,27%)
5	Врожденная кардиопатия (%)	13 (34,21%)	4 (36,36%)
6	Локализация перфораций в верхних отделах ЖКТ (%)	2 (5,26%)	9 (81,82%)
7	Локализация перфораций в нижних отделах ЖКТ и множественные перфорации	36 (94,74%)	2 (18,18%)
9	Кишечный пневматоз характерный (%)	36 (94,74%)	-
10	Кишечный пневматоз отсутствует (%)	2 (5,26%)	11 (100%)

Перфорации ЖКТ в обеих группах детей возникали преимущественно у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении. Однако в группе новорожденных с перфоративными НЭК 5 детей были доношенными, а пациенты со СП ЖКТ были все недоношенными и имели более низкий вес при рождении – в среднем 880 г. У новорожденных детей со СП обычно не наблюдалось кишечной пневматизации, с наибольшей вероятностью, из-за псевдообструкции пилорического отдела желудка и выраженного отека в перифокальных тканях (рис. 1).

Факторами риска возникновения и развития перфораций ЖКТ при НЭК у новорожденных явились:

1) хроническая гипоксия плода на фоне перинатальной энцефалопатии (100% новорожденных) и врожденной кардиопатии (34,21% пациентов);

2) интенсивное энтеральное питание, которое вызывало ишемические и реперфузионные повреждения слизистой оболочки кишки с возникновением выраженного кишечного пневматоза (66,67% детей) за счёт перераспределения системного и регионарного кровотока в ЖКТ новорожденного.

Наиболее достоверными факторами риска СП

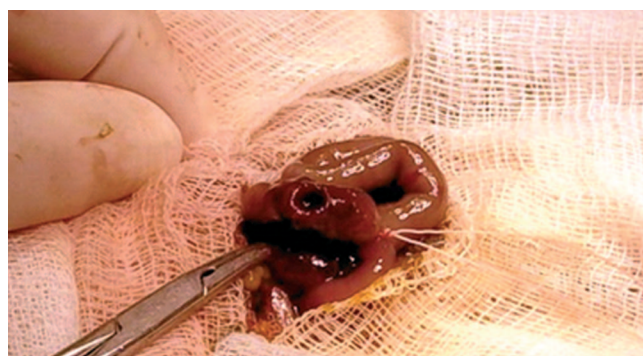


Рис.1. Интраоперационный вид СП тощей кишки

была острая асфиксия в родах и патология органов дыхания, которая потребовала интубации трахеи у 100% новорожденных. Респираторный дистресс-синдром выступал в качестве ведущего фактора риска при СП ЖКТ (в 90,91% клинических наблюдений).

Перфорации при НЭК чаще были множественные, реже – единичные.

При гистологическом исследовании практически во всех наблюдениях имелись признаки ишемии кишечной стенки, хронического и острого воспаления.

В 94,74% случаев представленных наблюдений определялся пневматоз, который мог быть как линейный (когда пузырьки газа как бы вытянуты и располагаются в виде линий в мышечном и субсерозном слоях), так и кистозный (в виде пузырьков в подслизистом слое), при обширных поражениях пневматоз имел смешанный характер (рис. 2). Перфорации наступали в зоне некроза всех слоёв кишечной стенки.

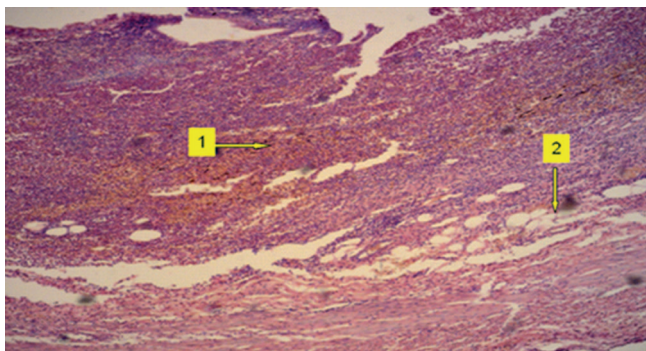


Рис.2.

Важно отметить, что при СП ЖКТ у новорожденных пациентов в преимущественном большинстве случаев имели место сосудисто-мышечные гипоплазии и/или сосудистые дисплазии стенки желудка или кишки (рис. 3), эктопия фрагментов ткани поджелудочной железы в стенку желудка (рис. 4), которые выявлялись лишь при гистологическом исследовании и рассматривались нами как один из ведущих факторов риска при СП ЖКТ.

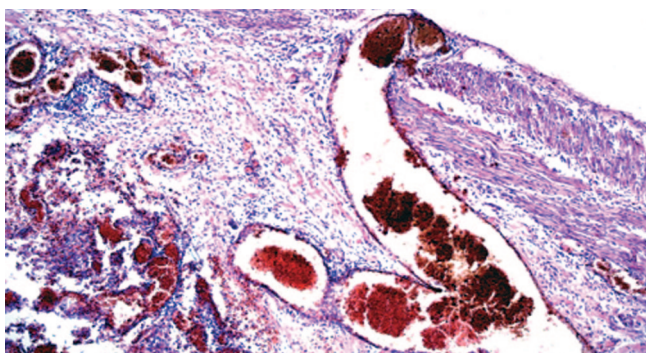


Рис.3. Сосудисто-мышечная дисплазия стенки тонкой кишки при СП. Мышечный слой отсутствует, на его месте определяется мальформация сосудов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ок.10,об.40

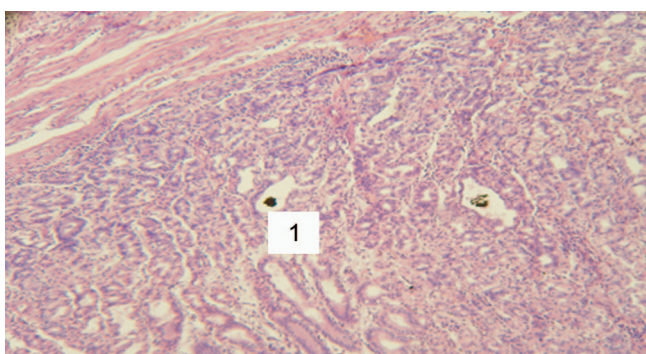


Рис.4. СП желудка. Смешанная гетеротопия ткани поджелудочной железы в слизистую оболочку желудка на границе с подслизистым слоем (указано стрелками). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ок.10, об.20.

Такие дисплазии были представлены в виде изолированного очагового или сегментарного дефекта стенки полого органа без вовлечения в патологический процесс обширной площади стенки желудка или кишки (рис.5).

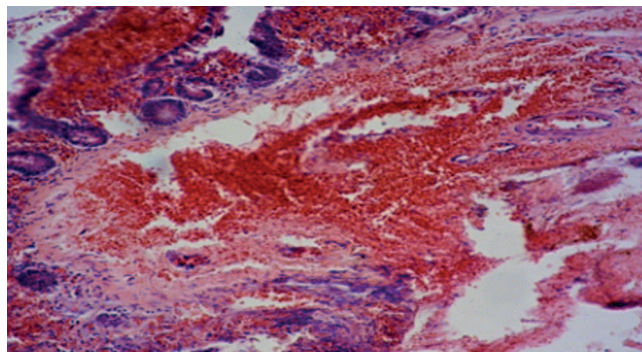


Рис.5. Язвенный дефект слизистой оболочки подвздошной кишки с обширным кровоизлиянием в перифокальных тканях при СП, обусловленной сосудисто-мышечной дисплазией кишечной стенки. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ок.10, об.20

Перфорации ЖКТ у новорожденных детей были интра- и постнатальные. Постнатальные перфорации всегда сопровождались разлитыми фбринозными и каловыми перитонитами (рис. 6).

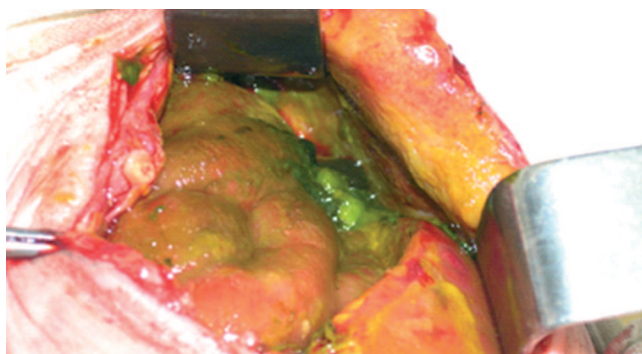


Рис.6.

Месторасположение перфораций желудочно-кишечного тракта у новорожденных приведено в табл. 2.

Таким образом, при СП у новорожденных отмечалось преимущественное поражение высоких отделов ЖКТ. В 1 случае НЭК с множественными перфорациями наблюдался панкреонекроз.

В наших наблюдениях дополнительным фактором риска СП ЖКТ явились тканевые пороки (сосудисто-мышечные дисплазии, реже - эктопии), которые имели место почти в 2/3 представленных случаев при СП ЖКТ у новорожденных. Очевидно, что данная патология возникла вследствие влияния неблагоприятных факторов в эмбриональном и, в меньшей степени, в раннем фетальном периоде, и реализовалась на фоне патологии родов и раннего постнатального периода.

Все новорожденные дети с перфорациями ЖКТ были прооперированы. Хирургическая тактика отличалась в зависимости от общего состояния новорожденных, уровня перфорации, ее вида и распространенности патологического процесса. Нами были осуществлены:

1. лапароцентез с перитонеальным дренированием у детей с экстремально низкой массой тела и в

крайне тяжелом состоянии – 15;

2. резекция пораженного участка кишки с формированием первичных межкишечных анастомозов – 11;

3. иссечение краев перфоративного отверстия и его ушивание – 11;

4. наложение одной или нескольких кишечных стом – 12.

Послеоперационная летальность при перфоративных НЭК составила 57,89% (умер-

ло 22 новорожденных), при СП ЖКТ – 27,27% (умерло 3 пациентов). Основной причиной смерти новорожденных детей при перфорациях ЖКТ было крайне тяжелое состояние, обусловленное недоношенностью и сопутствующими врожденными пороками развития с тяжелыми сердечно-легочными расстройствами (12 новорожденных), а также тяжелой неонатальной сепсис с полиорганной недостаточностью у 13 пациентов.

Таблица 2

Локализация перфораций ЖКТ у новорожденных с НЭК и СП

№	Отделы ЖКТ	НЭК (абс. числа)	СП (абс. числа)
1	Желудок	---	4
2	12-перстная кишка	---	1
3	Тощая кишка	2	3
4	Повздошная кишка	11	1
5	Толстая кишка	9	2
6	Множественные перфорации	16	-
	Всего	38	11

Выводы

1. Перфорации ЖКТ при НЭК и СП имеют клинические и морфологические отличия, позволяющие рассматривать их как отдельные нозологические единицы. Эти отличия дают возможность диагностировать возможный вид перфорации и определять хирургическую тактику в предоперационном периоде, что значительно повышает эффективность лечения.

2. Основными звеньями этиопатогенеза перфоративных НЭК являются снижение кишечного кровоснабжения в условиях внутриутробной пролонгированной гипоксии плода и интенсивное энтеральное питание, приводящее к ишемическим и реперфузионным повреждениям слизистой оболочки кишки.

3. Ведущим фактором риска при СП является

дистресс-синдром, а дополнительным – тканевые пороки (сосудисто-мышечные дисплазии, режы – эктопии), которые возникают вследствие действия неблагоприятных факторов в эмбриональном и/или в раннем фетальном периоде и реализуются на фоне патологии родов и раннего постнатального периода.

4. Хирургическая тактика при перфорациях ЖКТ у новорожденных пациентов отличается в зависимости от общего состояния ребенка, уровня локализации перфоративного отверстия, вида перфорации и распространенности патологического процесса.

5. Прогноз лечения детей со СП ЖКТ является более благоприятным, чем при перфоративных НЭК, что обусловлено особенностями морфогенеза патологии и локальностью поражения стенки полого органа.

Литература

1. Арапова А.В. Язвенно-некротический энтероколит у новорожденных / А.В. Арапова, Е.Б. Ольхова, В.Е. Щитинин // *Детская хирургия.* – 2003. – №1. – С.11- 5.
2. Метод лечения перфоративного перитонита у новорожденных / Ш.З. Султонов, И.Б. Шерназаров, К.А. Холов [и др.] // III Российский Конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: м-лы конф. – М., 2004. – С.515 – 6.
3. Surgery of intestinal perforation in preterm neonates: anastomosis vs stoma / M. Singh, A. Owen, S. Gull [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2006. – Vol.41. – P. 725 – 9.
4. Тимофеев Д.В. Факторы риска и лечения перфораций желудочно-кишечного тракта у новорожденных: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Д.В. Тимофеев. – Иркутск. – 2005.
5. Neonatal intestinal perforation due to congenital defects in the intestinal muscularis / S. Izraeli, E. Freud, C. Mor [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 1992. – Vol.151 (4). – P.300- 3.
6. Geryk B. Spontaneous perforation of the duodenum in a newborn infant / B. Geryk, M. Kerdikova // *Rozhl. Chir.* – 1984. – Vol. 63 (11). – P.741 – 3.
7. Segmental absence of small intestinal musculature / A.N. Husain, H.Y. Hong, S. Goonneratne [et al.] // *Pediatr. Pathol.* – 1992. – Vol.12 (3). – P. 407 – 15.
8. Leone R.S. Spontaneous neonatal gastric perforation: is it really spontaneous? / R.S. Leone, I.H. Krasna // *J. Pediatr. Surg.* – 2000. – Vol.35 (7). – P. 1066 – 9.
9. Mintz A.S. Focal gastrointestinal perforations not associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates / A.S. Mintz, H. Applebaum // *J. Pediatr. Surg.* – 1993. – Vol. 28 (6). – P. 857 – 60.
10. Holgersen L.O. Perforations of stomach in newborns / L.O. Holgersen // *J. Pediatr. Surg.* – 1981. – Vol. 16 (4). – P.608 – 13.

**ДО ПИТАННЯ ЕФЕКТИВНИХ
МОДЕЛЕЙ
ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЦЕНТРІВ***О.М. Горбатюк, К.М. Шатрова, Т.В. Мартинюк***Національна академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
(м. Київ, Україна)****Резюме.**

Мета роботи – вивчити і проаналізувати морфологічні відмінності шлунково-кишкових перфорацій у новонароджених.

Матеріали та методи. У статті надані причини і морфогенез гастро-інтестинальних перфорацій у 49 прооперованих новонароджених.

Результати дослідження. Звертається увага на те, що між перфораціями при неспецифічному ентероколіті (НЕК) і спонтанних перфораціях (СП) шлунково-кишкового тракту (ШКТ) мають місце клінічні і морфологічні відмінності. Аналіз отриманих морфологічних даних показав відмінності між перфораціями при НЕК і СП, такі як вроджена відсутність або дефект м'язового шару стінки кишки чи шлунку при СП. Перфорації при НЕК мають масивний некроз кишкової чи шлункової стінки. Морфогенез перфорацій ШКТ у новонароджених є основою для розробки вірної лікувальної тактики і визначення виду хірургічного втручання.

Висновки. СП ШКТ є самостійною нозологічною одиницею і мають суттєві клінічні й морфологічні відмінності та інше хірургічне лікування.

Ключевые слова: кишково-шлункові перфорації, некротичний ентероколіт, спонтанні перфорації, морфологічне дослідження, новонаро-

джені.

**MORPHOLOGICAL DIAGNOSE
OF GASTRO-INTESTINAL PERFORATIONS
IN NEWBORNS***О.М. Gorbatiuk, К.М. Shatrova, Т.В. Martyniuk***P.L. Shupyk National Medical Academy
of Post-Graduate Education
(Kyiv, Ukraine)****Summary.**

The objective – to study and analyze morphological differences of gastro-intestinal perforations in newborns.

Materials and methods. The causes and morphogenesis of gastro-intestinal perforations in 49 operated newborns are presented in this article.

Results and discussions. Clinical and morphological differences between perforated necrotic enterocolitis (NEC) and spontaneous gastro-intestinal perforations (SGIP) are discussed. The analyses of morphological findings showed the following differences between perforations in case of NEC and SGIP: congenital absence or defect of the muscular layer in the intestines or stomach wall in case of SGIP. NEC perforations have extensive necrosis of the intestinal or stomach wall. Morphogenesis of gastro-intestinal perforations in newborns is a basis to prescribe correct medical tactic and choice of surgical method.

Conclusions. SGIP of the gastro-intestinal system is an independent disease and has a essential clinical and morphological differences and as well as surgical treatment.

Key words: gastro-intestinal perforations, necrotizing enterocolitis, spontaneous perforations, morphological study, newborns.

УДК: 616.34 – 007.43 – 031:611.25] – 053.1/2 – 089.193.4

ПОВТОРНІ ОПЕРАЦІЇ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМИ ДІАФРАГМАЛЬНИМИ ГРИЖАМИ З ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ

**Д.Ю.Кривченя, І.М.Бензар,
Є.О.Руденко, І.І.Шульжик**

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

Резюме.

Вступ. Протягом останніх десятиліть збільшилося виживання новонароджених дітей з вродженою діафрагмальною грижею (ВДГ), тому передбачуваним є зростанням хронічних захворювань та хірургічних ускладнень.

Мета дослідження. Визначення структури та частоти повторних операцій у дітей з ВДГ з групи високого ризику, ретроспективна оцінка перинатальних клінічних та інтраопераційних факторів ризику повторних оперативних втручань.

Матеріали і методи. Проспективно створена група пацієнтів з 68 дітей з ВДГ високого ризику, які були оперовані і вижили у період 2000 – 2014 років. Переважали грижі лівобічної локалізації (82 %), правобічну ВДГ діагностовано у 18% новонароджених. Корекція лівобічної ВДГ проведена через лапаротомний доступ у 51 пацієнтів (88 %), серед яких верхньосередню лапаротомію застосовано у 43 випадках, у 8 пацієнтів була проведена верхня поперечна лапаротомія. Торакотомія виконана у 19 пацієнтів. При правобічній ВДГ перевагу надано торакотомії (66,7 %). Пластика діафрагми при лівобічній ВДГ проведена власними тканинами у 50 пацієнтів (73,5 %). Пластика з використанням синтетичних матеріалів виконана 17 пацієнтів (26,5%): медичний тefлон ePTFE (n=8), латка у формі «сендвіча» («Тупопласт-перикард» і сітка) у чотирьох пацієнтів, Gor-Tex (n=3) і з допомогою «Тупопласт-перикарду» у двох пацієнтів.

Результати дослідження. Виконано 23 операції у 20 із 68 пацієнтів (29,4 %). Хірургічні захворювання, з приводу яких виконано операційні втручання: злукова кишкова непрохідність – 8 (40%), у т.ч., странгуляційна з некрозом – 2 (10%), рецидив грижі – 6 (30%), шлунково-стравохідний рефлюкс – 5 (25%), непрохідність, спричинена мальотацією – 1 (5%), перекут селезінки – 1 (5%), лікоподібна деформація грудної клітки – 1 (5%). У пацієнта з агенезією лівого купола діафрагми та первинною пластикою з використанням синтетичної латки ePTFE оперативне лікування з приводу рецидиву виконано двічі – у віці 6 місяців та 1 рік. Антирефлюксна операція виконана у ранньому післяопераційному періоді у двох дітей, у трьох – у віці старше 5 років. У всіх дітей виконана антирефлюксна операція за Nissen. Корекція лікоподібної деформації грудної клітки за Nuss виконана у пацієнта після пластики ВДГ власними тканинами, в поєднанні з рецидивом грижі. Причиною післяопераційної кишкової непрохідності у більшості пацієнтів були злуки (n=8) та в одному випадку мальотація. Злукова кишкова непрохідність виникла у 6 пацієнтів після використання лапаротомного доступу, у тому числі, у двох з них з некрозом і резекцією кишечника. У двох пацієнтів злукова кишкова непрохідність виникла після використання торакотомного доступу, причиною непрохідності була солітарна шнуровидна злука.

Висновки. У пацієнтів з групи високого ризику, які вижили після корекції ВДГ, існує висока імовірність хірургічних ускладнень та повторних оперативних втручань. Основними чинниками, що визначають ризик рецидиву ВДГ, є розмір грижового дефекту та спосіб пластики діафрагми. Лапаротомний операційний доступ збільшує ризик післяопераційної злукової кишкової непрохідності. Необхідним є тривале спостереження цих дітей, щоб вяснити фактори ризику специфічних хірургічних ускладнень.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна грижа, рецидив, повторні операції, шлунково-стравохідний рефлюкс, кишкова непрохідність.

Вступ

Протягом останніх десятиліть збільшилося виживання новонароджених дітей з вродженою діафрагмальною грижею (ВДГ), тому передбачуваним є зростанням хронічних захворювань та хірургічних ускладнень [1]. Зазвичай новонароджені діти з щільним дефектом діафрагми, у яких відсутні ознаки дихальної недостатності та легеневої гіпертензії (за даними ЕхоКГ) у перші години життя, виживають без ускладнень, з добрим віддаленим результатами [2].

У групі високого ризику в дітей - респіраторний дистрес-синдром та клінічні і ЕхоКГ ознаки легеневої гіпертензії - наявні при народженні. Певний відсоток таких дітей виживає, проте у подальшому в них існує високий ризик різноманітних ускладнень і захворювань. Починаючи з 1990-х років, деякі зарубіжні центри починають

публікувати не лише результати ранньої післяопераційної летальності, але й віддалені ускладнення, які розвиваються в дітей, що вижили. Найчастіше виникає неврологічний дефіцит, зміни на КТ головного мозку та електроенцефалограмі, які виявляють у 24 – 45 % пацієнтів [3], хронічні легеневі захворювання як результат бронхолегеневої дисплазії та вентиляційно-асоційованих ушкоджень [4], а також хірургічні проблеми, які потребують операційного лікування у різні вікові періоди.

Метою цього дослідження було описання структури та частоти повторних операцій у дітей з ВДГ з групи високого ризику і ретроспективно дослідити перинатальні клінічні та інтраопераційні дані для того, щоб визначити істотні фактори ризику повторних оперативних втручань.

Матеріали і методи дослідження

Нами проспективно створена група пацієнтів з 68 дітей з ВДГ високого ризику, які були оперовані і вижили у період 2000 – 2014 років. До групи високого ризику віднесено новонароджених дітей з ВДГ, у яких прояви респіраторного дистрес-синдрому та легеневої гіпертензії проявилися протягом перших 6 годин після народження та виникла необхідність в апаратній вентиляції. Період спостереження складав від 6 місяців до 15 років.

Нами задокументовано клінічні та інтраопераційні дані, які могли б бути потенційними провісниками хірургічних ускладнень, термін встановлення діагнозу, масу при народженні, операційний доступ та інтраопераційні знахідки (анатомічна характеристика дефекту діафрагми, характер грижового вмісту; необхідність у використанні пластичного матеріалу та його вид).

Подальше обстеження пацієнтів включало оцінку фізичного розвитку та живлення дитини, проведення рентгенографії грудної клітки із встановленням ступеня деформації грудної клітки та наявності рецидиву.

Документували усі хірургічні втручання, інтраопераційні знахідки, інтервал між першим оперативним втручанням та кожним наступним.

Переважає більшість дітей були доношеними, середня маса при народженні складала 3086,3 г (від 1600 г до 4100 г). Дітей з дуже низькою і екстремально низькою масою тіла не було.

Переважали грижі лівобічної локалізації (n=56; 82 %). Правобічну ВДГ діагностовано у 18% новонароджених (n=12), серед них істинна (n=6), несправжня (n=5).

Корекція лівобічної ВДГ проведена через лапаротомний доступ у 51 пацієнтів (88 %), серед яких верхньосередню лапаротомію застосовано у 43 випадках. У 8 пацієнтів була проведена верхня поперечна лапаротомія. Передньо-бокова торакотомія по VIII міжребер'ю справа – 8 дітей і передньо-бокова торакотомія зліва по VII міжребер'ю – 11 пацієнтів. При правобічній ВДГ перевагу надано торакотомії у 8 пацієнтів (66,7 %). У двох пацієнтів проведена задньо-бокова торакотомія по VIII міжребер'ю, у інших - правостороння торакотомія по VII міжребер'ю.

Пластика діафрагми при лівобічній ВДГ проведена власними тканинами у 50 пацієнтів (73,5 %), власними тканинами із тефлоновими прокладками в 1 випадку. Пластика з використанням синтетичних матеріалів виконана у 17 пацієнтів (26,5%): Gog-Tex (n=3), «Тутопласт-перикард» (n=2), латка у формі «сендвіча» («Тутопласт-перикард» і сітка) - у чотирьох пацієнтів і з допомогою медичного тефлону ePTFE - у 8 пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення

Виконано 23 повторні операції у 20 із 68 пацієнтів (29,4 %) у різні терміни віддаленого періоду. Хірургічні захворювання, з приводу яких виконано операційні втручання: рецидив грижі – 6 (30%), злукова кишкова непрохідність – 8 (40%), у т.ч., странгуляційна з некрозом – 2 (10%), непрохідність, спричинена мальротациєю – 1 (5%), шлунково-стравохідний рефлюкс – 5 (25%), перекут селезінки – 1 (5%), ліycopодібна деформація

грудної клітки – 1 (5%).

У сучасній герніології прийнято розрізняти не тільки нозології грижі, але й диференціювання у розмірах – від маленьких до великих та гігантських [5]. З проблемами їх лікування пов'язана необхідність оцінки розміру діафрагмальних гриж. За результатами статистичного аналізу, проведеного Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, який включав 3062 живих новонароджених з ВДГ [6], визначальну роль для виживання таких пацієнтів має розмір дефекту діафрагми. Стосовно ризику виникнення рецидиву, розмір дефекту також відіграє провідну роль. Пластика діафрагми з використанням синтетичних матеріалів супроводжується рецидивами у половини пацієнтів перших 3 років життя, у багатьох пацієнтів виникають повторні рецидиви [7]. Зокрема, у нашому дослідженні, у пацієнта з агенезією лівого куполу діафрагми та первинною пластиком з використанням синтетичної латки ePTFE, оперативне лікування з приводу рецидиву виконано двічі – у віці 6 місяців та 1 рік.

Отже, серед усіх клінічних чинників нами встановлено, що великі розміри дефекту діафрагми (при яких зазвичай використовується латка) є найбільш стабільним і незалежним чинником виникнення рецидиву, що корелює з іншими повідомленнями [7, 8]. Рецидивні діафрагмальні грижі супроводжуються гіпоплазією легень та стороні ураження, що нами об'єктивно підтверджено з допомогою пневмосцинтиграфії (рис. 1).

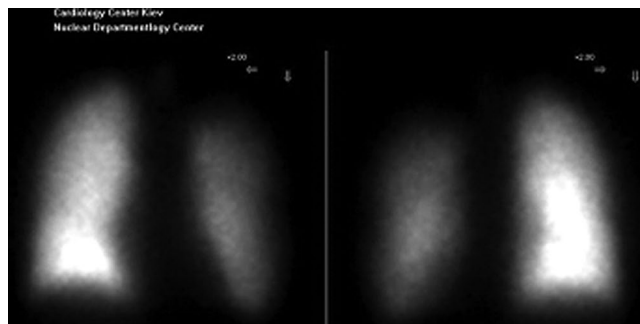


Рис.1. Пневмосцинтиграфія пацієнтки Ф., віком 14 років, 1 рік після корекції рецидивної лівобічної діафрагмальної грижі, перфузія лівої легені знижена на 40%

Шлунково-стравохідний рефлюкс у дітей, оперованих з приводу ВДГ, зустрічається з частотою від 12 до 81 % [9]. Цьому ускладненню можуть сприяти наступні анатомічні чинники: в результаті зміщення середостіння під час внутрішньоутробного розвитку плода порушується формування внутрішньогрудної частини стравоходу, виникає хронічна ектазія нижнього сегменту стравоходу і розлад його функції; розташування шлунку в грудній порожнині сприяє порушенню формування шлунково-стравохідного переходу [10]; деформація кута Гіса як результат хірургічної корекції із значним натягом; збільшення градієнта тиску у стравохідному отворі внаслідок підвищення внутрішньочеревного тиску і зменшення внутрішньогрудного тиску у поєднанні з посиленою роботою дихальних м'язів; недорозвиток (відсутність) ніжко діафрагми [11].

Необхідність виконання антирефлюксних опе-

рацій після корекції ВДГ істотно відрізняється у різних публікаціях: від 2 % до 60 % [7, 10]. Окремі автори пропонують превентивну фундоплікацію під час корекції ВДГ [12], проте цю тактику ми вважаємо недоцільною, враховуючи істотне збільшення тривалості операції у нестабільних у переважній більшості дітей, а також загалом невисокого відсотку необхідності в оперативній корекції.

У нашому спостереженні необхідність в антирефлюксній операції виникла у 5 (7,4%) пацієнтів, з них у ранньому післяопераційному - у двох дітей (рис. 2), у трьох – у віці старше 5 років.

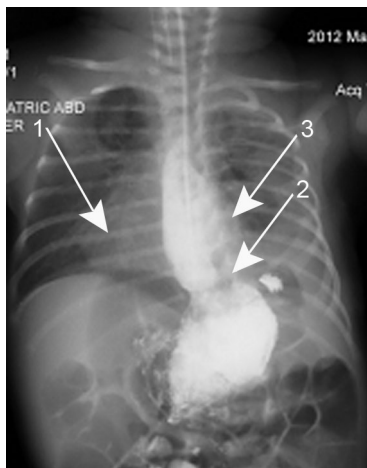


Рис.2. Езофагограма, пацієнт Ч., 3 тижні, 18-та доба після пластики правого купола діафрагми: зміщення тіні середостіння вправо, закидання контрастної речовини з шлунку в стравохід, тупий кут Гіса (3)

Показаннями до антирефлюксної операції у ранньому післяопераційному періоді були подовження апаратної вентиляції, неможливість ентерального годування на фоні консервативної антирефлюксної терапії, у дітей старшого віку – відставання у фізичному розвитку, рецидиви респіраторних захворювань, пептична стриктура стравоходу з метаплазією епітелію стравоходу за шлунковим типом. У всіх дітей виконана антирефлюксна операція за Nissen.

Частота деформації грудної клітки після корекції ВДГ досягає 50 %, найчастіше (33%) виникає лейкоподібна деформація [13]. Значний натяг діафрагми сприяє зменшенню передньо-заднього розміру грудної клітки та її западанню [9]. Деформації грудної клітки, асоційовані з ВДГ, є особливо важкими і мають тенденцію до асиметрії та прогресування. У нашому дослідженні деформацію грудної клітки діагностовано після пластики ВДГ власними тканинами, у поєднанні з рецидивом грижі. У даному випадку причиною хірургічних ускладнень стала неадекватна оцінка розміру дефекту, що спричинило механічну деформацію тканин внаслідок істотного натягу (рис. 3).

Протягом раннього періоду розвитку діафрагми середня кишка знаходиться за межами черевної порожнини, у жовточному мішку. Якщо плевроперитонеальний канал не закривається до того часу, коли середня кишка повертається до черевної порожнини (9 – 10 тиждень гестації), тоді органи черевної порожнини проникають через люмбокостальний трикутник в іпсилатеральну грудну порожнину. В результаті аномального розміщення кишечника не відбувається його фізіологічна ро-

тація. Відповідно, ВДГ супроводжується синдромом мальротатії. Виходячи з зазначених особливостей ембріогенезу, нефіксований, неротований кишечник має потенційний ризик завороту, проте це ускладнення ми спостерігали лише в 1 випадку, в інших дослідженнях такою частка мальротатії як причини післяопераційної кишкової непрохідності є незначною [7].

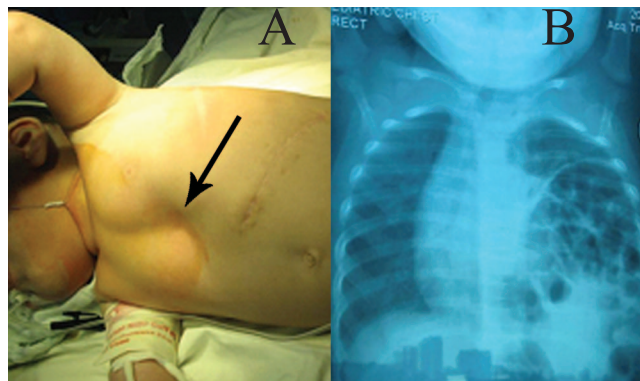


Рис.3. Хлопчик Б., 9 місяців. Рецидивна лівобічна діафрагмальна грижа, лейкоподібна деформація грудної клітки: А – фото пацієнта, стрілкою показано западання грудної клітки; В – оглядова рентгенограма органів грудної клітки, в проекції лівого геміторака – коміркові просвітлення

Найчастішим варіантом кишкової непрохідності була злукова у 8 (11,8%) пацієнтів. Злуки утворювалися між петлями кишечника, між петлями і грудною стінкою та між петлями і вісцеральною поверхнею печінки, однак не визначалися між органами черевної порожнини і латкою, хоча в публікаціях згадується, що використання латки має потенційний прозапальний вплив [7]. Злукова кишкова непрохідність виникла у 6 пацієнтів після використання лапаромного доступу, у тому числі, у двох з них з некрозом і резекцією кишечника. У двох пацієнтів злукова кишкова непрохідність виникла після використання торакотомного доступу, причиною непрохідності була солітарна шнуровидна злука. Отже, ми вважаємо, що лапаромний доступ створює умови для розвитку післяопераційної злукової кишкової непрохідності, оскільки, по - перше, у дітей переважає черевний тип дихання, що сприяє тривалому відновленню функції кишечника, по-друге, при такому доступі на час пластики діафрагми органи черевної порожнини доводиться евакуювати за її межі [5].

Проявом порушення фіксації органів черевної порожнини на фоні ВДГ є вада розвитку зв'язкового апарату діафрагми. Особливо небезпечною в плані хірургічних ускладнень є підвищення мобільності селезінки через подовження зв'язок, що представляє небезпеку її завороту [14]. Заворот селезінки з її некрозом виник у пацієнта віком 14 років після операції з приводу лівобічної несправжньої ВДГ. Для профілактики цього ускладнення ми пропонуємо при зашиванні дефекту покласти гофруючі шви (1-2) на шлунково-селезінкову зв'язку з фіксацією цього шва до краю зашитого дефекту в діафрагмі.

Наше дослідження обмежене отриманням даних стосовно деяких пацієнтів, які були недоступними для катамнезу. Нами обстежено біля 80 %

пацієнтів, які вижили і були виписані, таким чином ці дані можна вважати характерними для загальної популяції пацієнтів з ВДГ. Слід підкреслити, що обстежено лише пацієнтів, які вижили і були виписані і згодом обстежувалися в клініці. Також необхідно підкреслити високу летальність до виписки (30,6 %); це частково пояснює низький відсоток пацієнтів з великими дефектами діафрагми, зокрема, з аплазією і агенезією купола, серед яких летальність була найвищою. Крім того, у дослідженні не враховано результати перинатальної діагностики з врахуванням прогностичних індексів, дані про які відсутні у більшості історій хвороби більше як 5-річної давнини, що обмежує значення цих чинників для оцінки відділених результатів.

Література

1. Chiu P. Postnatal management and long-term outcome for survivors with congenital diaphragmatic hernia / P. Chiu, H.L. Hedrick // *Prenatal Diagn.* – 2008 – Vol. 28 – P. 592-603.
2. Etiological and Pathogenic Factors in Congenital Diaphragmatic Hernia / D. Sluiter, R. Veenma, R. van Loenhout [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2012 – Vol. 22(05) – P. 345-354.
3. Chiu P. L. Morbidity and Long-Term Follow-Up in CDH Patients // P. L. Chiu, I. Jsselstijn // *Eur. J. of Pediatr. Surg.* – 2012. – Vol. 22 (05) – P. 384 – 392.
4. Farquhar M. Pulmonary hypertension in chronic neonatal lung disease / M. Farquhar, D.A. Fitzgerald // *Paediatr Respir Rev.* – 2010 – Vol. 11 (3) – P. 149-153.
5. Кривченя Д.Ю. Діафрагмальні грижі у дітей. Проблемні питання діагностики і лікування: навч. посіб. / Д.Ю. Кривченя, І.М. Бензар, В.С. Бліхар. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2015 – 80 с.
6. Defect Size Determines Survival in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia / The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120 – P. e651–e657.
7. Long-term surgical outcomes in congenital diaphragmatic hernia: observations from a single institution / T. Jancelewicz, L. T. Vua, R. L. Keller [et al.] // *J. of Pediatr. Surgery.* – 2010. – Vol. 45 – P. 155–160.
8. Lally KP. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia / KP. Lally, W. Engle // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 121 – P. 627-632.
9. Bagolan P. Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia / P. Bagolan, F. Morini // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2007. – Vol. 16 (2). – P. 134-144.
10. Physiological and clinical characteristics of gastroesophageal reflux after congenital diaphragmatic hernia repair / H. Kawahara, H. Okuyama, K. Nose [et al.] // *J. of Pediatric Surgery.* – 2010. – Vol. 45 – P. 2346–2350.
11. An experimental study on the pathogenesis of gastroesophageal reflux after repair of diaphragmatic hernia / B. Qi, C. Soto, J.A. Diez-Pardo [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1997. — P. 1310-1313.
12. Preventive antireflux surgery in neonates with congenital diaphragmatic hernia: a single-blinded prospective study / S. Maier, K. Zahn, L.M. Wessel [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 46 (8) – P. 1510-1515.
13. Congenital diaphragmatic hernia: a modern day approach // K.-L. Waag, S. Loff, K. Zahn [et al.] // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2008. – №17 – P. 244–254.
14. Mehta A. Splenic torsion after congenital diaphragmatic hernia repair: Case report and review of the literature / A. Mehta, P. G. Vana, L. Glynn // *J. Pediatr. Surg.* – 2013. – Vol. 48. – P. E29–E31.

Висновки

У пацієнтів з групи високого ризику, які вижили після корекції ВДГ, існує висока імовірність хірургічних ускладнень та повторних оперативних втручань з приводу рецидиву грижі, злукової кишкової непрохідності, шлунково-стравохідного рефлексу, деформації грудної клітки.

Основними чинниками, що визначають ризик рецидиву ВДГ, є розмір грижового дефекту та спосіб пластики діафрагми.

Лапаротомний операційний доступ збільшує ризик післяопераційної злукової кишкової непрохідності.

Необхідним є тривале спостереження цих дітей, щоб виявити фактори ризику специфічних хірургічних ускладнень та своєчасно провести їх корекцію.

**ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ У ДЕТЕЙ
С ВРОЖДЕННЫМИ ДИАФРАГМАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ
ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА**

*Д.Ю.Кривченя, И.М.Бензар,
Е.О.Руденко, И.И.Шульжик*

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

Резюме. В течение последних десятилетий увеличилась выживаемость новорожденных детей с врожденной диафрагмальной грыжей (ВДГ), поэтому предсказуемым является рост хронических заболеваний и хирургических осложнений.

Цель исследования. Определение структуры и ча-стоты повторных операций у детей с ВДГ из группы высокого риска, ретроспективная оценка перинатальных клинических и интраоперационных факторов риска повторных оперативных вмешательств.

Материалы и методы. Проспективно создана группа пациентов из 68 детей с ВДГ высокого риска, которые были прооперированы и выжили в период 2000 – 2014 годов. Преобладали грыжи левосторонней локализации (82%), правостороннюю ВДГ диагностирован у 18% новорожденных. Коррекция левосторонней ВДГ проведена через лапаротомный доступ у 51 пациента (88%), среди которых верхнесрединная лапаротомия была использована в 43 случаях, у 8 пациентов была проведена верхняя поперечная лапаротомия. Торакотомия выполнена у 19 пациентов. При правосторонней ВДГ предпочтение отдано торакотомии (66,7%). Пластика диафрагмы при левосторонней ВДГ проведена собственными тканями у 50 пациентов (73,5%). Пластика с использованием синтетических материалов выполнена у 17 пациентов (26,5%): медицинский тефлон ePTFE (n=8), заплата в форме «сэндвича» («Тутопласт-перикард» и сетка) у четырех пациентов, Gor-Tex (n = 3) и с помощью «Тутопласт-перикарда» у двоих пациентов.

Результаты исследования. Выполнено 23 операции в 20 из 68 пациентов (29,4%). Хирургические заболевания, по поводу которых выполнено операционные вмешательства: спаечная кишечная непроходимость - 8 (40%), в т.ч., странгуляционная с некрозом - 2 (10%), рецидив грыжи - 6 (30%), желудочно-пищеводный рефлюкс - 5 (25%), непроходимость, вызванная мальротацией - 1 (5%), , перекрут селезенки - 1 (5%), воронкообразная деформация грудной клетки - 1 (5%). У пациента с агенезией левого купола диафрагмы и первичной пластикой с использованием синтетической заплаты ePTFE оперативное лечение по поводу рецидива выполнено дважды - в возрасте 6 месяцев и 1 год. Антирефлюксная операция выполнена в раннем послеоперационном периоде у двух детей, в трех - в возрасте старше 5 лет. У всех детей выполнена антирефлюксная операция по Nissen. Коррекция воронкообразной деформации грудной клетки по Nuss выполнена у пациента после пластики ВДГ собственными тканями в сочетании с рецидивом грыжи. Причиной послеоперационной кишечной непроходимости у большинства пациентов были спайки (n = 8) и, в одном случае, мальротация. Спаечная кишечная непроходимость возникла у 6 пациентов после использования лапаротомного доступа, в том числе, у двух из них, с некрозом и резекцией кишечника. У двух пациентов спаечная кишечная непроходимость возникла после использования торакотомного доступа, причиной непроходимости была солитарная шнуровидная спайка.

Выводы. У пациентов из группы высокого риска, выживших после коррекции ВДГ, существует высокая вероятность хирургических осложнений и повторных оперативных вмешательств. Основными факторами, определяющими риск рецидива ВДГ, является размер грыжевого дефекта и способ пластики диафрагмы. Лапаротомный операционный доступ увеличивает риск послеоперационной спаечной кишечной непроходимости. Необходимым является длительное наблюдение этих детей для выяснения факторов риска специфических хирургических осложнений.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грижа; рецидив; повторные операции; желудочно-пищеводный рефлекс; кишечная непроходимость.

**REOPERATIONS IN HIGH RISK
GROUP CHILDREN WITH CONGENITAL
DIAPHRAGMATIC HERNIA**

*D. Yu. Kryvchenia, I.M. Benzar,
Ye.O. Rudenko, I.I. Shulzhyk*

**Department of Pediatric Surgery, Bogomolets National
Medical University,
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. Nowadays the survival of newborns with congenital diaphragmatic hernia (CDH) is increasing. That's why high frequency of chronic diseases and surgical complications is predictable.

Objective. To determine the structure and frequency of CDH reoperation in children with high risk, retrospective evaluation of perinatal clinical and intraoperative risk factors for repeated surgery.

Materials and methods. Prospective study included the group of 68 high-risk children with CDH, who were operated and survived during the period from 2000 to 2014. Left-sided hernias dominated (82%) and right-sided CDH were diagnosed in 18% of newborns. Correction of left-sided CDH were performed by laparotomy in 51 patients (88%), including upper midline laparotomy in 43 cases and in 8 patients upper transverse laparotomy was performed. Thoracotomy was performed in 19 patients. Thoracotomy was preferred in right-sided CDH (66.7%). Plastic surgery of the diaphragm in case of left-sided CDH was performed by own tissues in 50 patients (73.5%). Plastic surgery with the use of synthetic materials was performed in 17 patients (26.5%): Medical Teflon ePTFE (n = 8), patch in the form of "sandwich" ("Tutoplast-pericardium" and mesh) was used in four patients, Gor-Tex (n = 3) and with "Tutoplast-pericardium" was performed in two patients.

Results. 23 operations in 20 of 68 patients were performed (29.4%). The reasons of performing reoperations were the following disease: adhesive bowel obstruction - 8 (40%), including strangulation obstruction with necrosis - 2 (10%), recurrent hernia - 6 (30%), gastroesophageal reflux - 5 (25%), obstruction caused by malrotation- 1 (5%), spleen torsion - 1 (5%), funnel chest deformation - 1 (5%). In patient with left diaphragmatic dome agenesis and primary plastics using synthetic ePTFE patch surgical treatment for recurrence was performed twice - at the age of 6 months and 1 year. Antireflux procedure was performed in the early postoperative period in two children, and in three children at the age of 5 years. In all the children antireflux operation was performed by Nissen method. Correction of the funnel chest deformation by Nuss method was performed in patient after plastic surgery of CDH by own tissues, combined with recurrent hernia. The causes of postoperative intestinal obstruction in most patients were adhesions (n=8) and in one case was malrotation. Adhesive intestinal obstruction occurred in 6 patients after the use of laparotomic access, including two of them with necrosis and intestinal resection. In two patients adhesive intestinal obstruction occurred after the use of thoracotomic access and obstruction was caused by solitary threadlike adhesion.

Conclusions. There is a high probability of surgical complications and reoperations in patients with high risk who survived after CDH correction. The main factors to determine the risk of recurrence of CDH are the size of hernia defect and the way of plastic surgery of the diaphragm. Laparotomic access increases the risk of postoperative adhesive intestinal obstruction. Long-term observation of these children is essential to find out the risk factors of specific surgical complications.

Keywords: congenital diaphragmatic hernia; recurrence; reoperations; gastro-esophageal reflux; bowel obstruction.

УДК: 616.334-007.271-007.61-053.1-07

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ
ВРОДЖЕНОГО ГІПЕРТРОФІЧНОГО
ПІЛОРОСТЕНОЗУ У ДІТЕЙ
НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ**О.В. Спачі**Запорізький державний медичний
університет МОЗ України
(м.Запоріжжя, Україна)**Резюме.** Мета роботи – вивчити і проаналізувати результати лікування та провести оцінку ефективності сучасних методів діагностики вродженого пілоростенозу.**Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз історій хвороби дітей з вродженим пілоростенозом, які знаходились в клініці дитячої хірургії Запорізького медичного університету з 2000 до 2015 р.**Результати та обговорення.** Встановлено, що у сучасний період клінічний перебіг вродженого пілоростенозу перетерпів зміни, які характеризуються зменшенням втрати маси тіла та порушень показників гомеостазу при надходженні хворих до стаціонару. Ефективність діагностики захворювання на підставі тільки об'єктивного дослідження знизилась від 60% до 45%.**Висновки.** Використання методів ультразвукового дослідження та фіброгастроскопії підвищує ефективність діагностичних заходів до 84% і дозволяє в більшості випадків уникнути зайвого рентгенопромінювання дітей. Рентгенологічне дослідження дітей з підозрою на пілоростеноз не втратило своєї актуальності, але може бути використане тільки при сумнівних результатах малоінвазивних методів діагностики.**Ключові слова:** гіпертрофічний пілоростеноз; діагностика; діти.**Вступ**

Гіпертрофічний пілоростеноз (ГПС) є найбільш частою причиною уродженої непрохідності травного каналу у дітей і складає 0,6-6,8 випадків на 1000 новонароджених [7,8]. Діагностика ГПС заснована на аналізі клінічних і лабораторних характеристик хвороби, рентгенологічної картини, ендоскопічних і ультразвукових досліджень шлунку [6,8,9,10]. Останнім часом у деяких вітчизняних та закордонних роботах реєструються зміни щодо клінічного перебігу та лабораторних показників захворювання [5,9,11]. Викладене зумовлює необхідність оприлюднити ефективність різних методів виявлення ГПС на підставі вивчення їх діагностичної здатності.

Матеріал та методи

Проведений ретроспективний аналіз історій хвороби дітей з ГПС, які знаходилися у клініці дитячої хірургії Запорізького медичного університету з 2000 до 2015 р. Усі хворі, що лікувались за цей час, розподілені на три групи порівняння з урахуванням п'ятирічних періодів: I група - 2000-2004 рр., II група - 2005-2010 рр. і III група - 2011-2015 рр. З кожної групи методом безповторного випадкового добору відібрано по 20 дітей. Таким чином, загальна кількість хворих, які були обстежені, склала 60. Хлопчиків було 53 (87%), дівчаток – 7 (13 %).

Крім загальноклінічних методів, у хворих вивчені показники давнини захворювання, тривалості госпіталізації, результати пальпації пілорично-

го відділу шлунку, маси тіла при надходженні в стаціонар, РН і електролітів крові, результати контрастної рентгеногастрографії. Дані УЗД та фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) вивчені у дітей II і III груп. Ультразвукову діагностику проводили на апаратах УЗД, що працюють у режимі реального часу й оснащені лінійними датчиками з частотою 5 Мгц. Для ФГДС використовували педіатричні фіброскопи фірми «Olimpus». Статистична обробка результатів дослідження проведена на ПЕВМ із використанням стандартного пакету прикладних програм «Statistica for Windows». Порівняння показників I і III груп здійснювалося з використанням t-критерію Стьюдента та критерію Фішера для часток.

Результати і обговорення

Як показали результати аналізу, переважна більшість хворих надходила до стаціонару на 3 – 5 тиждень життя зі скаргами батьків на зригування та блювоту «фонтаном» після годівлі, затримку збільшення маси тіла. Причому, період від появи болю вперше до госпіталізації дітей в клініку та ступінь дефіциту маси тіла вірогідно зменшилися у хворих III групи (табл. 1), що свідчить про підвищення уваги та настороги педіатрів відносно дітей із синдромом блювоти, покращення діагностики хвороби на догоспітальному етапі. На час госпіталізації загальний стан було оцінено як тяжкий - у 17(85%) дітей I групи, 11 (55%) пацієнтів II групи і у 12 (60%) хворих III групи.

Таблиця 1**Залежність віку, маси тіла та давнини хвороби від періоду спостереження (M+m)**

Показники	I група	II група	III група
Вік хворих (дні)	42,5 + 2,5	38,1 + 1,8	33,8 + 2,7 *
Маса тіла (г)	3700 + 175,5	3950 + 215,6	4070 + 184,0 *
Давнина хвороби (дні)	14,2 + 2,7	11,5 + 1,5	5,3 + 2,1*

Примітка: *Вірогідність різниці I і III груп, $p < 0,05$.

В інших випадках загальний стан був середньої тяжкості. Симптом «піскового годинника» спостерігали в середньому у 87% хворих кожної групи. Результати лабораторних досліджень показали, що ознаки різного ступеня гіпохлоремічного алкалозу виявлені у всіх дітей груп порівняння (табл.2).

Проте, порушення вмісту іонів натрію та ка-

лію у сироватці крові, зрушення її рН у лужну сторону вірогідно менші в дітей з ГПС, які лікувалися за останні 5 років.

Порушення гомеостазу, що спостерігались у всіх хворих з ГПС, вимагали проведення їм передопераційної підготовки, яка була спрямована на корекцію кислотно-лужного стану.

Таблиця 2

Показники електролітів та рН крові в порівнюваних групах

Показники	I група	II група	III група
Натрій (мекв/л)	128,50 + 2,70	133,80 + 3,80	138,20 + 2,10*
Калій (мекв/л)	3,32 + 0,20	4,56 + 0,25	4,75 + 0,22*
Хлориди (мекв/л)	88,0 + 4,30	94,7 + 4,70	98,5 + 4,25
рН крові	7,52 + 0,40	7,47 + 0,37	7,49 + 0,35*

Примітка: Вірогідність різниці I і III груп $p < 0,05$

Для цього здійснювали катетеризацію центральної вени під наркозом і проводили пальпацію воротаря. Причому, можливості виявлення стовщеного пілоруса на фоні знеболювання значно підвищуються, що підтверджує останні дані літератури [1]. Під час ФГДС слизова оболонка воротаря при ГПС була потовщена, її ригідні зморшки виступали в просвіт шлунка. Отвір воротаря, після інсуфляції повітря та механічного подразнення не відкривався і був непрохідним для фіброскопа. Аналіз результатів УЗД показав, що у дітей з пілоростенозом не було видимого пасажу шлункового вмісту через воротар. Одержували поперечний переріз вихідного відділу шлунку у вигляді «кокарди», що складається з різних по товщині і ехогенності зон. Внутрішня, гіперехогенна, зона являла собою слизуватий і підслизуватий шари воротаря, гіпоехогенна зона - демонструвала м'язову оболонку воротаря. При цьому, виміри робили точно в середині подовжнього зрізу воротаря, коли чітко верифікуються зони ехоподвоєння шарів пілоруса. Середня товщина м'язу пілоричного відділу склала 3,8 мм, довжина його каналу - 17 мм, діаметр воротаря 14 мм. Відзначений вірогідний позитивний кореляційний зв'язок наведених параметрів з показниками давності захворювання і віком хворих, що відбиває динамічну природу гіпертрофічного пілоростенозу в дітей. Тому, у сумнівних випадках, коли в дитини з підозрою на пілоростеноз за даними клінічного дослідження, результати вимірів при поступленні в стаціонар залишаються у межах норми, УЗ-дослідження в динаміці хвороби значно підвищили ефективність діагностики захворювання. Показанням для застосування рентгенологічного дослідження були випадки, коли здатність інших методів, на погляд спеціалістів, не давала достатньої впевненості у діагнозі.

Всім хворим виконана операція за Фреде-Вебером-Рамштедтом, діагноз ГПС був підтверджений інтраопераційно. Перебіг післяопераційного періоду був сприятливим. Середній термін ліку-

вання склав $12,3 \pm 2,4$ днів.

Аналіз ефективності різних методів діагностики ГПС у групах порівняння показав, що доступність пальпації воротаря знизилась від 65% у дітей першої групи до 45% в останні 5 років спостереження. Це, ймовірно, пов'язано зі змінами клінічного перебігу захворювання: втрата маси тіла та метаболічні порушення стали внутр характерними для ГПС у сучасний період. Зниження частоти важкого ступеня гіпотрофії, ймовірно, призвело до труднощів виявлення цієї патогномонічної ознаки хвороби. Не суттєво зменшилась кількість рентгенологічних досліджень - від 55% у I групі до 40% у III групі спостереження, що, на наш погляд, є наслідком стереотипу, який склався у клініцистів за тривалий період використання цього достовірного методу діагностики ГПС. Останнім часом для виявлення уродженого пілоростенозу придбали велику значимість показники ФГДС та УЗД [1,2,3,4,12], що підтверджується власними дослідженнями: у хворих другої та третьої груп їх ефективність досягла 60%- 80%. Використання в них контрастної рентгеногастрографії у 45% було недоцільним.

Висновки

1. У сучасний період клінічний перебіг вродженого пілоростенозу перетерпів зміни, які характеризуються зменшенням втрати маси тіла та порушень показників гомеостазу при поступленні хворих до стаціонару.

2. Ефективність діагностики захворювання на підставі тільки об'єктивного дослідження знизилась з 60% до 45%.

3. Використання для верифікації ГПС методів ультразвукового дослідження та фіброгастроскопії підвищує ефективність діагностичних заходів до 84% і дозволяє у більшості випадків уникнути зайвого рентгенопромінювання дітей.

4. Рентгенологічне дослідження дітей з підозрою на ГПС не втратило своєї актуальності, але може бути використане тільки при сумнівних результатах малоінвазивних методів діагностики.

Література

1. Боднар Б.М. Діагностика та результати лікування вродженого пілоростенозу у дітей / Б.М. Боднар, С.В. Шестобуз, В.Л. Брожик // Клін. Хірург. – 2002. – №12. – С.108-109.

2. Кривченя Д.Ю. Современные методы диагностики и лечения врожденного пилоростеноза у детей /

Д.Ю. Кривченя, Л.Р. Чеканова // Клин. Хирург.– 1991.–№6.–Р.59-64.

3. Левин М.Д. Рентгенологическая диагностика врожденных гипертрофических пилоростенозов / М.Д.Левин // Педиатрия.– 1990.–№1.–Р.44-49.

4. Худов В.К. Эндоскопична діагностика пилоростенозу / В.К. Худов, В.А. Доморацький, М.І. Батура // Клін. Хірург.– 1996.–№5.–С.16-17.

5. Atypical infantile hypertrophic pyloric stenosis / O. Eyal, A. Asia, U. Yorgenson [et al.] // Harefuah.– 1999.–Vol.136(2).–P.113-114.

6. Godbole P. Ultrasound compare with clinical examination in infantile hypertrophic pyloric stenosis / P. Godbole, A. Sprigg, JA. Dickson // Arch. Dis. Child.– 1997.–Vol.76(4).–P.385.

7. Gomez-Alcala AV. Male predominance and birth weight in hypertrophic pyloric stenosis / AV.Gomez-Alcala // Gac. Med. Mex.– 1999.–Vol.135(6).–P.589-592.

8. Haahr P. Infantile hypertrophic pyloric stenosis. A 25-year study from the county of Viborg / P. Haahr, JP.Nielsen // Ugeskr Laeger.– 2000.–Vol.12.–P.3456-3459.

9. Hulka F. Cost-effectiveness in diagnosing infantile hypertrophic pyloric stenosis / F. Hulka, JR. Campbell, MW. Harrison // J. Pediatr. Surg.– 1997.–Vol.32(11).–P.1604-1608.

10. Kiely PD. Infantile hypertrophic pyloric stenosis in a regional centre / PD. Kiely, S. Tierney, M. Barry // Ir. J. Med. Sci.– 2000.–Vol.169(2).–P.93.

11. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: long-term audit from a general surgical unit / M. Maher, DJ. Hehir, A. Horgan // Ir. J. Med. Sci.– 1996.–Vol.165(2).–P.115-117.

12. Sonography and color Doppler sonography for monitoring conservatively treated infantile hypertrophic pyloric stenosis / M. Riccabona, C. Weitzer, F. Lindbichler // J. Ultrasound Med.– 2001.–Vol.20(9).–P.997-1002.

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ
ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО
ПИЛОРОСТЕНОЗА У ДЕТЕЙ
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

О.В. Спакху

**Запорожский государственный
медицинский университет
(г.Запорожье, Украина)**

Резюме.

Цель работы. Изучить и проанализировать результаты лечения и провести оценку эффективности современных методов диагностики врожденного пилоростеноза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей с врожденным пилоростенозом, которые находились в клинике детской хирургии Запорожского медицинского университета с 2000 г. до 2015 г.

Результаты и обсуждение. Установлено, что на сегодня клиника врожденного пилоростенозу претерпела изменения, которые характеризуются уменьшением потери массы тела и нарушений показателей гомеостаза при поступлении больных в стационар. Эффективность диагностики заболевания на основании только объективного исследования снизилась от 60% до 45%.

Выводы. Использование методов ультразвукового исследования и фиброгастрографии повышает эффективность диагностических мероприятий до 84% и позволяет в большинстве случаев избежать лишнего рентгеноблучения детей. Рентгенологическое исследование детей с подозрением на пилоростеноз не потеряло своей актуальности, но может быть использовано только при сомнительных результатах малоинвазивных методов диагностики.

Ключевые слова: гипертрофический пилоростеноз; диагностика; дети.

**DIAGNOSTIC PECULIARITIES
OF CONGENITAL HYPERTROPHIC
PYLORIC STENOSIS
IN CHILDREN TODAY**

O. V. Spakhy

**Zaporizhzhia State
Medical University
(Zaporizhzhia, Ukraine)**

Summary.

Objective – to study and analyze the results of treatment and to evaluate the effectiveness of modern methods of diagnostics of congenital pyloric stenosis.

Materials and methods. Retrospective analysis of case histories of children with congenital pyloric stenosis, who were admitted to the Pediatric Surgery Clinic of Zaporizhzhia State Medical University from 2000 to 2015.

Results and discussion. In modern period clinical manifestation of congenital hypertrophic pyloric stenosis has been found to undergo changes, characterized by loss of body weight and impaired homeostasis indices at admission of patients to hospital. The efficiency of diagnostics of the disease based only on objective examinations has decreased from 60% to 45%.

Conclusions. The use of ultrasonic methods of examination and fibrogastroscopy increases the efficiency of diagnostics to 84% and in most cases enables to avoid unnecessary exposure of children to radiation. X-ray examination of children with suspected pyloric stenosis has not lost its importance, but can be used only in case of disputable results of invasive methods of diagnostics.

Key words: hypertrophic pyloric stenosis; diagnosis; children.

УДК: 616.6-002-036.1-085.281-053.2-055

ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, ВІКУ ТА СТАТІ ДИТИНИ

В.В.БезрукВищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний
університет»
(м.Чернівці, Україна)**Резюме.**

Мета. Встановити взаємозв'язки чутливості до антибіотиків серед основної групи збудників інфекцій сечової системи – штамів бактерій родини Enterobacteriaceae (за винятком протей) з віком та статтю пацієнтів серед дитячого населення Чернівецької області.

Матеріали і методи. У продовж 2009 - 2013 рр. проведено бактеріологічне дослідження 2432 зразків сечі дітей-пацієнтів лікувальних закладів м. Чернівці та області з метою верифікації діагнозу «інфекція сечової системи» (ИСС). Виділено 446 штамів бактерій родини Enterobacteriaceae (за винятком протей) в етіологічно значущих кількостях. Вивчена чутливість виділених штамів до антибіотиків.

Результати. Встановлена залежність антибіотикочутливості основної групи збудників ИСС – ентеробактерій (за винятком протей) від віку пацієнтів при хронічних формах інфекційного процесу і відсутність такої залежності серед штамів, виділених при гострих формах.

Висновок. Зниження чутливості до антибіотиків відбувається в певній послідовності: серед дітей до 3 років спостерігається зниження чутливості виділених збудників до пеніцилінів, у віці 4-6 років зафіксовано початок зниження чутливості до фторхінолонів, а у віковій групі 7-14 років – до цефалоспоринів.

Ключові слова: інфекція сечової системи; ентеробактерії; антибіотикочутливість.

Вступ

Інфекції сечової системи (ИСС) - мікробнозалежне ураження органів сечових шляхів без уточнення топічного рівня ураження [2]. Популяційні дослідження свідчать про неухильне зростання ИСС у дитячому віці; провідним етіологічним агентом ИСС є представники родини Enterobacteriaceae [4].

Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини. Серед основних напрямків боротьби з антибіотикорезистентністю є моніторинг резистентності збудників (у межах країни, регіону, лікувального закладу і навіть відділення) [3].

Мета і завдання дослідження

Встановлення зв'язків чутливості до антибіотиків серед основної групи збудників інфекцій

сечової системи – родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) з віком та статтю пацієнтів серед дитячого населення Чернівецької області.

Матеріал і методи

У продовж 2009-2013 рр. проведено бактеріологічне дослідження 2432 зразків сечі дітей - пацієнтів лікувальних закладів м. Чернівці та Чернівецької області з метою верифікації діагнозу ИСС; виділено 446 штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) (табл. 1), частота виділення коливалася 63,6% - 76,6% від загального числа випадків виділення етіологічно значимої мікрофлори. Серед збудників родини Enterobacteriaceae переважну більшість склали штами E.coli, поодинокі випадки виділення з сечі обстежених дітей – K.pneumoniae, S.freundii.

Таблиця 1**Віковий та гендерний розподіл виділення штамів родини Enterobacteriaceae (за винятком протей) серед обстежених**

Вікова група дітей	Загальна кількість виділених штамів	Стать дитини	
		чоловіча стать	жіноча стать
до 3 років	191	63	128
4 - 6 років	105	21	84
7 - 14 років	113	16	97
15 - 18 років	37	4	33
Всього	446	104	342

Антибіотикочутливість штамів бактерій визначали диско-дифузійним методом згідно МВ 9.9.5-143-207 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [1].

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за загальноприйнятими у медицині методами. Статистичний аналіз проводили у програмах SPSS for Windows 8.0.0 (SPSS Inc., 1989-1997) та STATISTICA for Windows 5.1 (© StatSoft

Inc., 1984-1996). Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m). Для оцінки достовірності різниці отриманих середніх значень використаний спосіб кутової трансформації (φ – перетворення Фішера). Обчисленням за цим методом t-критерієм, враховуючи кількість ступенів свободи для кожного випадку: $k = (n1 + n2) - 2$,

визначалось значення Р (імовірність похибки). За вірогідну приймали різницю при $p < 0,05$ [5]. Для груп, число «n» яких було 10 і менше статистична обробка і аналіз не проводився, так як в таких випадках отримані похибки середніх значень надто великі, що виключає можливість статистично підтвердити виявлені закономірності.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених дівчат (2011-2013 рр.) представ-

ники родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) виділялися у переважній більшості за наявності хронічного перебігу ІСС (обстежені багаторазово) (табл. 2), виняток становила лише вікова група дівчат 7 – 14 років, в якій серед обстежених багаторазово достовірно нижчий відсоток виділення ентеробактерій у порівнянні з обстеженими, що мали гострий перебіг ІСС – обстежені одноразово ($p < 0,05$). Дані досліджень за 2009-2010 рр. не дали можливості згрупувати їх за ознакою частоти обстежень пацієнтів.

Таблиця 2

Частота виділення штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) серед дівчат, як етіологічний чинник інфекції сечової системи

Вікова група дітей	Абсолютні значення, n	% випадків виділення родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей)			
		діти з хронічними інфекціями сечової системи		діти з гострими інфекціями сечової системи	
		n	%	n	%
до 3 років	76	40	52,6 ± 5,73	36	47,4 ± 5,73
4 - 6 років	63	30	47,6 ± 6,29	33	52,4 ± 6,29
7 - 14 років	56	22	39,3 ± 6,53	34	60,7 ± 6,53*
15 - 18 років	10	5	50,0 ± 15,81	5	50,0 ± 15,81

Примітка: * - $p < 0,05$

При порівнянні антибіотикочутливості ентеробактерій, які виділені у дівчат із гострими та хронічними ІСС виявлено, що «зі збільшенням віку дитини зростає різниця у антибіотикочутливості» між цими групами. Серед штамів роди-

ни Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які виділені у пацієнок із хронічними ІСС у віковій групі до 3 років, констатується зниження чутливості до антибіотиків пеніцилінового ряду (рис. 1).

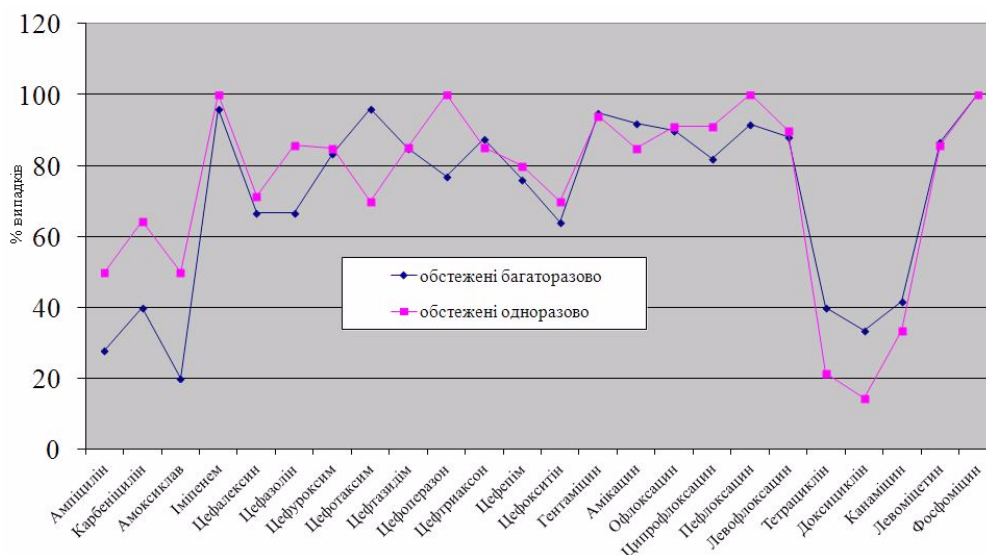


Рис.1. Антибіотикочутливість штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які були виділені у дівчат віком до 3 років

У віковій групі пацієнок 4 - 6 років із хронічними ІСС реєструється зниження відсотку штамів чутливих до препаратів фторхінолонового ряду (рис. 2).

Для трьох з них різниця статистично вірогідна: офлоксацину ($k = 61$, t -критерій = 3,04, $p < 0,01$); ципрофлоксацину ($k = 61$, t -критерій = 3,07, $p < 0,01$); пефлоксацину ($k = 29$, t -критерій = 3,65, $p < 0,01$).

Поясненням наявності зниження антибіотикочутливості до антибіотиків фторхінолонового ряду може бути тільки одне – самолікування (антибактеріальна терапія, насамперед на догоспітальному (амбулаторному) етапі), оскільки їх призначення у дитячій нефрології регламентується [2]. Проаналізувавши адміністративно-територіальне проживання дітей, у яких виявлено

антибактеріальну резистентність до фторхінолонів, нами не виявлено достовірної різниці між

дітьми, що проживають у сільській місцевості та міськими жителями (табл. 3).

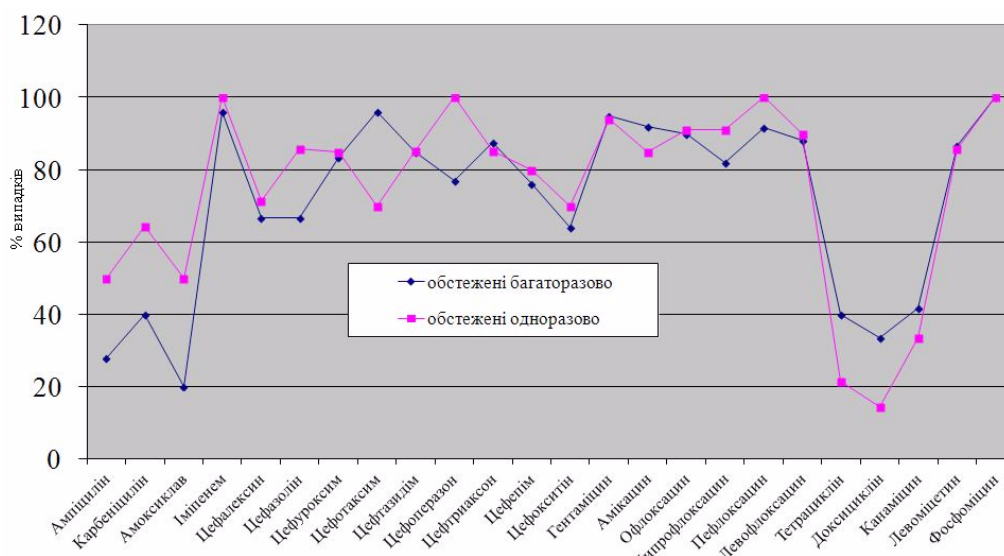


Рис.2. Антибіотикочутливість штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які були виділені у дівчат віком 4 - 6 років

Таблиця 3

Чутливість до офлоксацину серед штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які виділені у обстежених дітей 4 - 6 років обох статей

Ступінь чутливості	Сільські жителі		Міські жителі		t*	P
	Абс., n	%	Абс., n	%		
Чутливі до офлоксацину	35	85,4	25	78,1	0,5	> 0,05
Помірно-резистентні до офлоксацину	3	7,3	0	0	1,04	> 0,05
Резистентні до офлоксацину	3	7,3	7	21,9	1,43	> 0,05

Примітка: * t-критерій, обрахований способом ϕ – перетворення Фішера

Виявлена тенденція у дітей з хронічними ІСС посилюється у віковій групі дівчат 7 - 14 років – до антибіотиків пеніцилінового та фторхінолонового рядів приєднуються зниження чутливості

до цефалоспоринів (рис. 3): статистично вірогідно для цефокситину ($k = 24$, t-критерій = 3,52, $p < 0,01$); офлоксацину ($k = 52$, t-критерій = 2,13, $p < 0,05$).

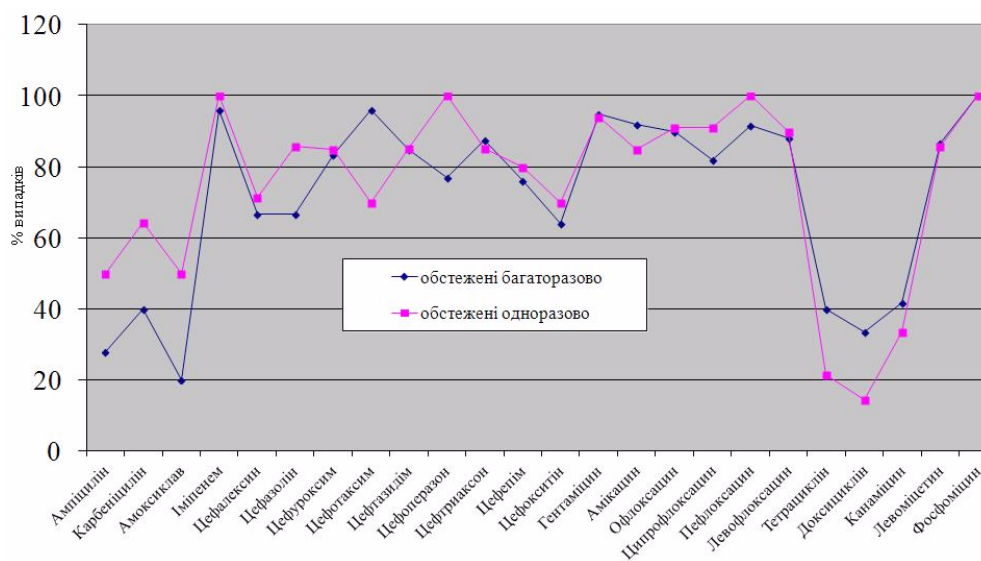


Рис.3. Антибіотикочутливість штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які були виділені у дівчат віком 7 - 14 років

Хронічний перебіг ІСС та антибактеріальна терапія (не виключено, що не раціональна, не контрольована та необгрунтована, як приклад – самолікування) у дітей призводять до зменшення чутли-

вості збудників зі зростанням віку обстежених; винятком є лише антибіотик – імipенем, до якого чутливі 100 % штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) (рис. 4).

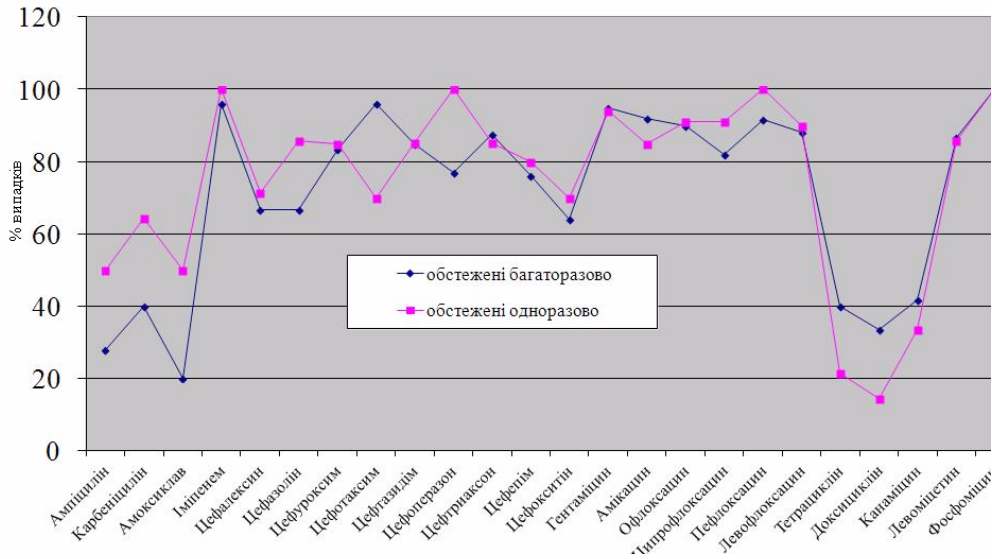


Рис.4. Динаміка антибіотикочутливості штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які були виділені у дівчат з віком

При порівнянні антибіотикочутливості штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які виділені від пацієнток різних вікових груп із гострими ІСС, чітких залежностей антибіотикочутливості від віку не виявлено.

Аналіз антибіотикочутливості штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які ви-

ділені у хлопчиків віком до 3 років із гострими та хронічними ІСС, не виявив статистично достовірних відмінностей у антибіотикочутливості між штамми ентеробактерій. Спостерігається тенденція зниження чутливості ентеробактерій до пеніцилінів, які виділені у хлопчиків із хронічними ІСС (у даному випадку різниця статистично не вірогідна) (рис. 5).

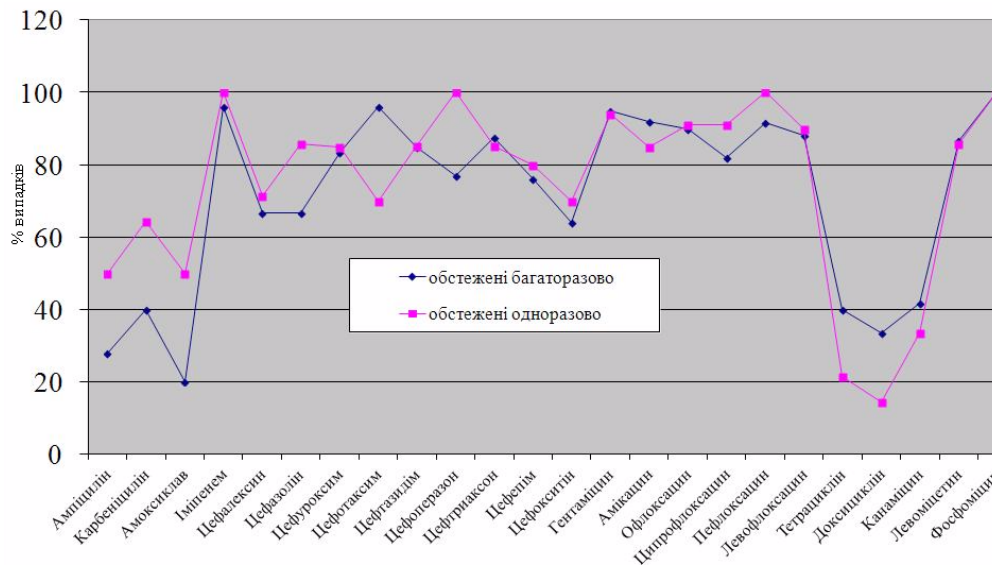


Рис.5. Антибіотикочутливість штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які були виділені у хлопчиків віком до 3 років

Серед хлопчиків у віковій групі 4 - 6 років спостерігається зниження відсотку штамів, які чутливі до цефуросиму та цефотаксиму, у порівнянні з іншими віковими групами, проте різниця статистично не вірогідна. Провести більш детальний аналіз антибіотикочутливості штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які виділені у хлопчиків

із гострим та хронічним перебігом ІСС, було не можливо через малу кількість штамів виділених у окремих вікових групах (табл. 4).

Отримані дані дають підстави вважати, що у випадку, коли етіологічним чинником ІСС є штам родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), то збудником є аутоштам – представник

мікрофлори організму хворого - «хазяїна». Якщо захворювання набуває хронічного перебігу, то у такого аутоштаму починають селекціонуватись фактори, які обумовлюють його антибіотикорезистентність. На нашу думку, головним чинни-

ком зниження чутливості до антибактеріальних препаратів є не раціональна (не контрольована та не обґрунтована, як приклад – самолікування) антибактеріальна терапія, насамперед на до госпітальному (амбулаторному) етапі.

Таблиця 4

Частота виділення штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) серед хлопчиків, як етіологічний чинник інфекції сечової системи

Вікова група дітей	Абсолютні значення, n	% випадків виділення родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей)			
		діти з хронічними інфекціями сечової системи		діти з гострими інфекціями сечової системи	
		n	%	n	%
до 3 років	35	22	62,9 ± 8,17	13	37,1 ± 8,17
4 - 6 років	10	3	30,0 ± 14,49	7	70,0 ± 14,49
7 - 14 років	7	2	28,6 ± 17,07	5	71,4 ± 17,07
15 - 18 років	1	1	100,0 ± 99,38	0	0,0 ± 99,38

На прикладі штамів ентеробактерій можна стверджувати, що у хворих із хронічними формами перебігу ІСС аутоштам-збудник «супроводжує» пацієнта впродовж тривалого часу (можливо і все життя) і нераціональна антибактеріальна терапія пришвидшує його «еволюційну» антибіотикорезистентність. У обстежених пацієнтів жіночої статі виявлено «віковий еволюційний ланцюг» у антибіотикорезистентності аутоштамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей): у віці 0 - 3 роки – зменшується чутливість до пеніцилінів → 4 - 6 років – зниження чутливості до фторхінолонів → 7 - 14 років – збільшення відсотку резистентності до цефалоспоринів.

Перспективи подальших досліджень

Виявлений серед дівчат Чернівецької області «віковий еволюційний ланцюг» зниження антибіотикочутливості штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) констатує «вибіркове зниження» чутливості до фторхінолонів, проте необхідні подальші дослідження в цьому напрямі.

Висновки

1. У дитячого населення Чернівецької області домінуючим етіологічним чинником інфекцій сечової системи є аутоштами представників родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які чутливі (у порядку зменшення) до іміпенему, фосфоміцину, фторхінолонів, амікацину, цефалоспоринів 2–4-го покоління.

2. Антибіотикочутливість збудників родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) при гострих інфекціях сечової системи не залежить від віку пацієнта на момент захворювання.

3. В обстежених дітей жіночої статі із хронічними інфекціями сечової системи виявлено «віковий ланцюг» у набутті антибіотикорезистентності аутоштамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей): у віці 0 - 3 роки – зменшується чутливість до пеніцилінів → 4 - 6 років – зниження чутливості фторхінолонів → 7 - 14 років – збільшення відсотку резистентності штамів збудника до антибіотиків цефалоспоринового ряду.

4. Виявлені вікові та гендерні особливості антибіотикочутливості збудників родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) серед дітей у залежності від перебігу інфекцій сечової системи необхідно враховувати фахівцям (педіатрам, лікарям загальної практики – сімейної медицини, нефрологам) щодо вибору емпіричної етіотропної терапії даної патології.

Література

1. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. Офіційне вид. – К.: МОЗ України, 2007. – 79 с.
2. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.uazakon.com/documents/date_3e/pg_gnwfsc.htm. (15.06.15). – Назва з екрану.
3. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Фещенко Ю.І., Гуменюк М.І., Денисов О.С. // Український хіміотерапевтичний журнал.-2010.-Т.23, №1-2.-С.4-10.
4. Guidelines on urological infections / [S. Tekgul, H. Riedmiller, H.S. Dogan et al.] // European Society for Paediatric Urology / European Association of Urology. – 2012. – 109 p.
5. Rosner B. Fundamentals of biostatistics / B. Rosner. – [6-th ed.]. – Belmont: Duxbury Press, 2003. – 682 p.

**ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ
У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВОЗРАСТА
И ПОЛА РЕБЕНКА**

V.V. Bezruk

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

Резюме.

Цель. Установить взаимосвязи чувствительности к антибиотикам среди основной группы возбудителей инфекций мочевой системы – энтеробактерий (за исключением протей) с возрастом и полом пациентов среди детского населения Черновицкой области.

Пациенты и методы. На протяжении 2009 - 2013 гг. проведено бактериологическое исследование 2432 образцов мочи детей-пациентов лечебных учреждений г. Черновцы и области с целью верификации диагноза «инфекция мочевой системы» (ИМС). Выделено 446 штаммов бактерий семейства Eterobacteriaceae (за исключением протей) в этиологически значимых количествах. Изучена чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам.

Результаты. Установлена зависимость антибиотикочувствительности основной группы возбудителей ИМС – энтеробактерий (исключая протей) от возраста пациентов при хронических формах инфекционного процесса и отсутствие такой зависимости среди штаммов, выделенных при острых формах.

Выводы. Снижение чувствительности к антибиотикам происходит в определенной последовательности: среди детей до 3 лет наблюдается снижение чувствительности выделенных возбудителей к пенициллинам, в возрасте 4-6 лет зафиксировано начало снижения чувствительности к фторхинолонам, а в возрастной группе 7-14 лет – цефалоспорином.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы; энтеробактерии; антибиотикочувствительность.

**THE RATIONAL CHOICE OF
ANTIBACTERIAL THERAPY OF URINARY
TRACT INFECTION IN CHILDREN
DEPENDING
ON THE DISEASE, AGE AND SEX OF THE
CHILD**

V.V. Bezruk

Higher State Educational Establishment
of Ukraine
“Bukovinian State
Medical University”
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Objective. To establish the relationship of sensitivity to antibiotics among the core group of pathogens of urinary system infections of Enterobacteriaceae (except Proteus) with age and gender of patients among children of Chernivtsi region.

Patients and methods. During 2009 – 2013 bacteriological examination of 2432 urine samples received from children, patients of medical institutions in Chernivtsi and the region, was conducted for the purpose to verify the diagnosis of «urinary tract infection» (UTI). 446 strains of bacteria of the family Eterobacteriaceae (except Proteus) were identified in etiologically significant quantities. The sensitivity of the isolated strains to antibiotics was studied.

Results. The dependence of antibiotic sensitivity of the major group of UTI pathogens – enterobacteria (except Proteus) on the age of patients in case of chronic forms of the infection process, and the absence of such dependence among the strains isolated in acute forms.

Conclusion. Decreased sensitivity to antibiotics occurs in a certain sequence: among children under 3 years there is a decrease in their susceptibility to penicillins, at the age of 4-6 years the beginning of reduces sensitivity to fluoroquinolones is found, and in the age group of 7-14 years – to cephalosporins.

Key words: urinary tract infection; enterobacteria; sensitivity to antibiotics.

УДК: 618.4 -036 :612.017.3:616-008.

ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ НА ТЛІ
АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ**І.Б. Венцківська, В.В. Біла*,
Я.М. Вітовський, С.Ст. Леуш,
О.Б. Маланчук*, О.С. Загородня**Національний медичний
університет ім.О.О.Богомольця,
Перинатальний центр м.Києва*
(м. Київ, Україна)

Резюме. Частота антифосфоліпідного синдрому (АФС) серед пацієнток акушерських відділень стрімко зростає, у тому числі, внаслідок успішного його лікування під час вагітності. Репродуктивні втрати в анамнезі таких пацієнток, тривалий прийом препаратів, що прямим шляхом впливають на процеси згортання крові, автоматично вносять цих жінок до групи підвищеного ризику ускладнень в пологах.

Метою дослідження було вивчення особливостей перебігу пологів на тлі антифосфоліпідного синдрому.

Матеріал і методи. Вивчено тривалість перебігу пологів, необхідність оперативних втручань в пологах, а також частоту післяпологових ускладнень. Методом імуно-ферментного аналізу (ІФА) вивчено концентрацію про- та протизапальних цитокінів у цервікальному слизі як здорових роділь, так і роділь із АФС.

Результати досліджень. Серед основних результатів – вкорочення I періоду пологів у роділь із АФС при порівнянні із здоровими родільями, вірогідне зменшення частоти передчасного розриву плодових оболонок, слабкості пологової діяльності та необхідності використання епідуральної анестезії для знеболення пологів. Незважаючи на тривалий прийом препаратів антикоагулянтної дії, не виявлено зростання частоти патологічної кровотечі в III періоді пологів. При лабораторному дослідженні у роділь, що мали критерії АФС, у цервікальному слизі виявлено високі концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 та знижені – протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10.

Висновки. Застосування загальноприйнятої схеми лікування АФС не лише сприяє фізіологічному перебігу вагітності після повторних репродуктивних втрат, але й не підвищує ризик ускладнень у пологах та післяпологовому періоді. Особливості локального цитокінового балансу цервікального слизу сприяють швидкому та менш болісному розкриттю шийки матки.

Ключові слова: перебіг пологів; антифосфоліпідний синдром; інтерлейкіни 1, 4, 6, 10.

Вступ

Антифосфоліпідний синдром (АФС) - мульти-системне захворювання, якому властива циркуляція антифосфоліпідних антитіл (АФА), артеріальні та/або венозні тромбози, тромбоцитопенія та звичне невиношування вагітності [1]. Тривалий час симптомокомплекс мав паралельну назву синдрому G.Hughes, який разом із співавторами вперше описав його 1986 року [2]. З.С.Баркаган та співав. (2005) визначають АФС як групу автоімунних розладів, що характеризуються наявністю в крові у високому титрі антитіл до негативно заряджених мембранних фосфоліпідів та зв'язаних із ними глікопротеїнів, а також порушенням параметрів зсідання крові у фосфоліпідзалежних тестах. У 2002 році в рамках Міжнародної конференції в м. Терміна (Італія), АФС надано статус системного процесу, оскільки у його основі полягає утворення автоантитіл до фосфоліпідних детермінант більшості органів та тканин. За думкою деяких дослідників, АФС є більш системним захворюванням, ніж системний червоний вовчак (СЧВ) [4].

Вперше АФА були виявлені у 1952 році в хворих на СЧВ. При дослідженні крові таких пацієнтів С.Conley та R.Hartmand виявили подовження активного парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ), що дозволило їм передбачити наявність фактору, який виступає в ролі інгібітору зсідання крові, а в 1972 році субстанція отримала назву вовчакового антикоагулянту (ВА). При подальших дослідженнях було показано, що наявність фактору лише in vitro зумовлює подовження часу зсі-

дання, у той час як хворі, навпаки, страждають на тромбози різноманітної локалізації, тому назва речовини не відображає суті змін гемостазу. Зв'язок між виявленням ВА та звичними втратами вагітності вперше описаний 1954 року J.Beamont [5].

За даними R.Gomes-Puerta et al. (2014), розповсюдженість АФС у популяції коливається від 0 до 14%, що відповідає виявленню АФА серед здорових людей, високий титр антитіл виявляється у 0,2%. Показник зростає серед хворих на запальні, автоімунні та інфекційні захворювання, онкологічних хворих, на фоні прийому лікарських препаратів, тобто у випадках вторинного АФС. Захворювання частіше розвивається у молодому віці, описані випадки розвитку його серед новонароджених, що свідчить за можливість трансплацентарної передачі АФА. У загальній популяції АФС частіше розвивається в жінок, однак при первинній формі захворювання статеві відмінності нівелюються. Клінічні прояви розвиваються у 30% хворих, в яких виявляють ВА, та у 30-50% хворих, що мають високий титр антикардіоліпінних (АКА) Ig G. АФА виявлені у 21% хворих молодого віку, що перенесли інфаркт міокарду та у 18% хворих, що перенесли інсульт.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження є вивчення особливостей перебігу своєчасних пологів у роділь із встановленим діагнозом АФС.

Для виконання вище вказаної мети передбачено наступні завдання:

1. Вивчити клінічні особливості перебігу пологів у роділь із АФС.

2. Дослідити концентрацію основних класів про- та протизапальних інтерлейкінів в цервікальному слизі роділь із АФС.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у 35 першороділь із доведеним АФС та спонтанним своєчасними розродженням. Групу порівняння склали 40 першороділь без обтяженого з точки зору тромбофілії соматичного та акушерського анамнезів, яких було госпіталізовано до Перинатального центру в І періоді своєчасних пологів.

У всіх роділь проаналізовано тривалість І та ІІ періодів пологів, механізм відділення посліду, фізіологічну кровотрату в ІІІ періоді пологів та частоту післяпологових кровотеч різного генезу, пов'язаних із залишками тканини плаценти у порожнині матки та зниженою скоротливою активністю матки, частоту патологічних кровотрат, особливості перебігу післяпологового періоду. Також у всіх роділь у І періоді пологів вивчено концентрацію прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 та ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-4 та ІЛ-10) у цервікальному слизові, який для цього набирали у спеціальний фіксуєчий розчин та досліджували методом імуноферментного аналізу.

Статистичну обробку отриманих значень проводили із застосуванням критерію кутового перетворення Фішера та коефіцієнта Стьюдента.

Отримані результати та їх обговорення

Незважаючи на невисоку частоту АФС у популяції, серед пацієнок Перинатального центру м. Києва цей діагноз є більш поширеним. Пояснення тому полягає у спеціалізації Центру на веденні передчасних пологів, що часто у своєму патогенезі мають саме стан вродженої або набутої тромбофілії. Нами було проведено дослідження, що вивчило поширеність тромбофілічних станів, а саме – АФС, серед вагітних, госпіталізованих з приводу передчасних пологів на різних їх стадіях – від хибних перейм або передчасного розриву плодових оболонок та тлі недоношеної вагітності до активної фази першого періоду передчасних пологів [7].

У результаті цього дослідження було показано, що близько 30% всіх вагітних, госпіталізованих із різними стадіями передчасної пологової діяльності, мали циркуляцію у сироватці одного або більше субтипів АФА. Втім, більш притаманним носійства АФА є тим роділлям, у яких передчасна пологова діяльність розвивається на тлі цілого плодового міхура (56%), ніж тим, у яких ініціатором передчасної пологової діяльності був передчасний розрив плодових оболонок (12%). Розглянуто було також поширеність носійства АФА серед тих вагітних, у яких було виконано хірургічну корекцію істміко-цервікальної недостатності у першій половині гестації та яких було госпіталізовано до Перинатального центру з приводу передчасної пологової діяльності. Було з'ясовано, що в такій групі вагітних понад 40% є носіями різних класів АФА. Враховуючи жорсткі критерії встановлення діагнозу АФС (згідно до наказу МОЗ

№ 626 від 8.10.2007 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з антифосфоліпідним синдромом») лабораторним критерієм встановлення діагнозу є виявлення АФА тричі, що його офіційно визначають лікарі-імунологи, юридично важко говорити про переконаливу наявність у таких вагітних набутого тромбофілічного стану. Втім, отримання такої інформації на етапі пролонгування вагітності дозволяє нам додати до традиційної токолітичної терапії патогенетичне стосовно тромбофілії лікування – ацетилсалцилолу кислоти в дозі 75 мг один раз на добу.

Вагітні з доношеною вагітністю у переважній більшості мали обтяжений репродуктивний анамнез (34,3% із них мали один або більше мимовільних викиднів, 37,1% - вагітності, що не розвивалися, у контрольній групі - не більше 7,5%). Відповідно, більше половини вагітних із АФС мали в анамнезі втручання в порожнину матки, спричинені перериванням вагітності. Значна частина вагітних основної групи перенесли також малі операції з приводу патології цервікального епітелію (40%). Таким чином, у більшості роділь із діагностованим АФС були передумови для рубцевих деформацій шийки матки та її змін запального характеру.

Після встановлення діагнозу АФС всім вагітним основної групи було призначено лікування відповідно наказу № 626 - з першого дня вагітності або з моменту підтвердження діагнозу – аспірин в дозі 75 мг до 37 тижнів щоденно та тижневі курси низькомолекулярного гепарину в профілактичній дозі від 10 до 34 тижня раз на місяць.

Передчасний розрив плодових оболонок зареєстровано у 2 (5,7%), така частота є значно меншою, ніж в контрольній групі (12,5%) та в популяції (за даними В.Радзинського(2011) – 10-15% при доношеній вагітності). Незважаючи на порушену архітектуру шийки матки, можливості для хронічного запального процесу в порожнині матки та в шийці матки, допологовий розрив плодових оболонок не є типовим ускладненням для роділь із АФС. У більшості із них розрив плодових оболонок відбувався спонтанно в І періоді пологів при розкритті маткового зіву не менше 6 см.

Тривалість І періоду пологів визначали анамнестично – від часу реєстрації роділлему перших перейм до повного розкриття маткового зіву. Згідно із класичними поглядами, тривалість першого періоду пологів у першороділь складає 10-12 годин, у повторнороділь – 8-10 годин. Роділлі контрольної групи мали середню тривалість першого періоду пологів 8,6±1,3 години. Роділлі із АФС мали значно меншу середню тривалість першого періоду пологів – 5,7±0,9 години. Особливістю пологів була також майже відсутня латентна фаза – всіх роділь основної групи було госпіталізовано до пологового відділення через 2-3 години від реєстрації регулярних перейм з розкриттям маткового зіву 5 см та більше.

Процес розкриття шийки визначається комплексом чинників, з-поміж яких провідну роль відіграє скоротлива активність матки та стан сполучної тканини цервікального каналу. Дозрівання шийки матки – тобто її вкорочення, розм'якшення та розташування паралельно до провідної осі тазу – залежить

від активності колагеназ, що, крім інших чинників, забезпечується співвідношенням локальних цитокінів про- та протизапальної спрямованості. Саме така концепція полягає в основі застосування місцевих препаратів простагландинів для стимуляції дозрівання шийки матки при необхідності індукції пологів. Підвищені цервікальні концен-

трації прозапального ІЛ-8 при недоношеній вагітності є етіологічним чинником вкорочення шийки матки – прогностичного маркера передчасних пологів. Саме пригнічення локального утворення ІЛ-8 є механізмом сприятливого ефекту від призначення саме вагінальних форм натурального прогестерону [9].

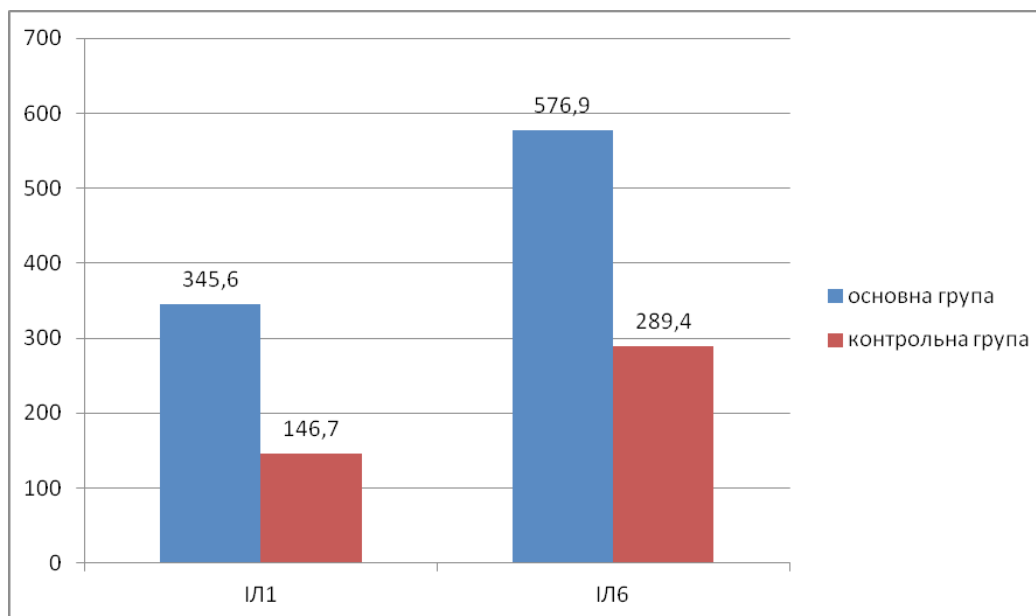


Рис.1. Середні концентрації прозапальних ІЛ в цервікальному слизові обстежених роділь, пг/мл.

Визначення концентрацій прозапального ІЛ-6 та ІЛ-1 (рис.1) цервікального слизу демонструє значно більші їх значення, притаманні роділлям основної групи. Співставляючи ці дані з клінічними даними перебігу першого періоду пологів, слід зазначити, що високі цервікальні концентрації ІЛ прозапальної спрямованості у роділь із АФС можуть бути причиною швидкого та менш болісного розкриття шийки матки у них, незважаючи на несприятливий репродуктивний анамнез.

Проте більш вираженими були відмінності між

групами за концентрацією протизапальних ІЛ. Саме тривале збереження високих концентрацій протизапальних ІЛ є причиною затримки пологової діяльності при передчасному розриві плодових оболонок. Роль протизапальних ІЛ при вагітності, крім пригнічення клітинної ланки імунної, полягає ще й у антагонізмі з прозапальними ІЛ стосовно сполучнотканинних компонентів шийки матки. Роділлі з АФС мали вірогідно менші концентрації протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10, ніж пацієнтки контрольної групи (рис. 2).

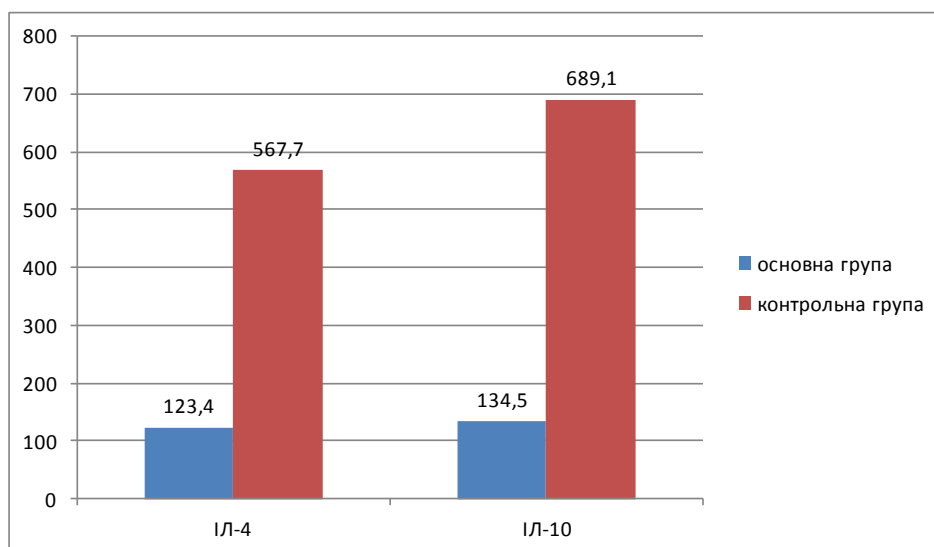


Рис.2. Концентрація протизапальних ІЛ в цервікальному слизові обстежених роділь, пг/мл.

Згідно до сучасних уявлень про патогенез АФС, його клінічні прояви, пов'язані із вагітністю, можуть бути реалізованими не лише через надлишкове тромбоутворення. Фіксація антифосфоліпідних антитіл до поверхні ендотеліальної клітини, крім активації факторів тромбоутворення, пригнічує синтез ендотелієм протизапальних інтерлейкінів [6]. Патогенетично обґрунтована терапія, що включає в себе аспірин, дозволяє доносити вагітність до терміну фізіологічних пологів, у тому числі, і шляхом блокади тром-

боксанового каскаду та оптимізації цитокінового балансу. А вже з настанням фізіологічної пологової діяльності саме таке співвідношення цитокінів, що їх продукує цервікальний епітелій, виявляється сприятливим для швидкого дозрівання шийки матки.

У жодному випадку не виникло необхідності застосування медикаментозного знеболення у роділь основної групи, у контрольній групі в 18 випадках (45%) з цією метою було призначено епідуральну анестезію.

Таблиця 1

Перебіг пологів у обстежених роділь

Ускладнення або втручання	Основна група (35 роділь)	Контрольна група (40 роділь)
Епідуральна анестезія	-	18 (45%)
Слабкість пологової діяльності	1 (2,9%)	9 (22,5)
Передчасний розрив плодових оболонок з інтервалом до початком пологів понад 24 години	2 (5,7%)	7 (17,5%)

Приєм препаратів антикоагулянтної дії протягом вагітності автоматично підвищував теоретичний ризик геморагічних ускладнень пологів у роділь основної групи. Лише одна пацієнтка основної групи мала патологічну кровотрату в III періоді пологів, спричинену гіпотонічною матковою кровотечею, з приводу чого було виконано ручну ревізію стінок порожнини матки, застосовано утеротоніки. У контрольній групі 3 пацієнтки мали кровотечу в III періоді пологів, 2 пацієнтки - спричинену дефектом плацентарної тканини, 1 пацієнтка – гіпотонічною кровотечею. Тобто, тривалий прийом препаратів антикоагулянтної дії вагітними із АФС не збільшує ризику післяпологової маткової кровотечі.

Висновки

Таким чином, застосування загальноприйня-

тої схеми лікування АФС не лише сприяє фізіологічному перебігу вагітності після повторних репродуктивних втрат, але й не підвищує ризик ускладнень у пологах та післяпологовому періоді. Перебігу пологів на тлі АФС властива менша тривалість першого періоду пологів, менша частота типових ускладнень, серед яких – передчасний розрив плодових оболонок, слабкість пологової діяльності. Особливості локального цитокінового балансу цервікального слизу сприяють швидкому та менш болісному розкриттю шийки матки.

Перспективи подальших досліджень

Поглиблення знань про особливості цитокінової регуляції при АФС може дозволити удосконалити підходи до профілактики втрат вагітності при цьому захворюванні.

Література

1. Суханова Г.А. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика и лечение/Г.А.Суханова, С.А.Васильев, В.Л.Виноградов и др.//Лабораторная диагностика. – 2006. – №3. – С.64-70.
2. Ziakas P, Pavlou M, Voulgarelis M.(2010) Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.Vol.* – 2010- 115(6) p.1256-62.
3. Основы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома/З.С.Баркаган, А.П.Момот, Л.П.Цывкина и др.//Клиническая гемостазиология. – 2005. – №5. – С.43-46.
4. Giannokopolous B, Krilis S. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 03/13. 368:1033-1044.
5. Макацария А.Д.,Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: Russo,2002. – 285с.
6. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar. 48-49:20-5.
7. Передчасні пологи: патогенез, прогнозування та профілактика (методичні рекомендації) 11.14/239.14. Венцківська І.Б., Подольський В.В., Біла В.В., Загородня О.С.-Київ, Науковий світ, 2014 – 22с.
8. Радзинский В.Е. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо/Под.ред. В.Е.Радзинского, И.М.Ордянец. – М.,Медиабюро Status praesens. – 2011. – 20с.
9. Liong S.Prediction of spontaneous preterm labour in at-risk pregnant women/S.Liong, M.Di Quinzio, G.Fleming et al.// *Reproduction.* - 2013. - N 146. – p.335-345.

**ТЕЧЕНИЕ РОДОВ НА ФОНЕ
АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА**

И.Б.Венцковская, В.В.Белая, Я.М.Витовский,
С.С.Леуш, О.Б.Маланчук*, А.С.Загородняя*

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

Резюме. Частота антифосфолипидного синдрома возрастает среди пациенток акушерских отделений, в том числе и вследствие его успешного лечения во время беременности. Репродуктивные потери в анамнезе таких пациенток, длительный прием препаратов, прямым путем влияющих на процессы свертывания крови, автоматически относят этих женщин к группе повышенного риска осложнений в родах.

Целью исследования стало изучение особенностей течения родов на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС).

Материал и методы. Изучены длительность родов, необходимость оперативных вмешательств в родах, а также частота послеродовых осложнений. Методом иммуноферментного анализа изучены концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в цервикальной слизи как здоровых рожениц, так и рожениц с АФС.

Результаты исследований. Среди основных результатов - укорочение I периода родов у рожениц с АФС в сравнении со здоровыми роженицами, достоверное уменьшение частоты преждевременного разрыва плодных оболочек, слабости родовой деятельности и необходимости применения эпидуральной анестезии с целью обезболивания родов. Несмотря на длительный прием препаратов антикоагулянтного действия, не обнаружено роста частоты патологического кровотечения в III периоде родов. На лабораторном уровне у рожениц, имевших критерии АФС, в цервикальной слизи обнаружены высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 и сниженные - противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10.

Выводы. Таким образом, применение общепринятой схемы лечения АФС не только способствует физиологическому течению беременности после повторных репродуктивных потерь, но и не повышает риск осложнений в родах и послеродовом периоде. Особенности локального цитокинового баланса цервикальной слизи способствуют быстрому и менее болезненному раскрытию шейки матки.

Ключевые слова: течение родов; антифосфолипидный синдром; интерлейкины 1, 4, 6, 10.

**THE LABOUR COURSE AGAINST
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME**

I. B. Ventskovska, V.V. Bila, Y. M. Vitovskiy,
S.S. Leush, O.B. Malanchuk*, O.S. Zagorodnia*

**O. Bogomolets National
Medical University,
Kyiv Perinatal Center*.
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. The frequency of antiphospholipid syndrome among obstetric department patients grows including also successful treatment during pregnancy. Reproductive losses in the anamnesis of these patients, prolonged use of drugs influencing directly upon blood clotting automatically bring these women to a high risk group of labour complications.

The **objective** of the study was to learn the labour course peculiarities against antiphospholipid syndrome. Duration of labor, the need for surgery in childbirth, and the frequency of obstetric complications were studied. By means of immunoenzyme analysis the concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines in cervical mucus of healthy women and patients with antiphospholipid syndrome was examined.

Results. Shortening of I labour period in women with antiphospholipid syndrome as compared to healthy women, reliable reduction of the frequency of premature rupture of membranes, weakness of labor activity and the need for epidural anesthesia in order to relieve pain in delivery were the main result found. Despite the prolonged use of anticoagulant drugs no increase in the frequency of bleeding in the third stage of labor was found. Laboratory tests of women with antiphospholipid syndrome found high concentrations of pro-inflammatory cytokines IL-1 and IL-6 and reduced - anti-inflammatory IL-4 and IL-10 in the cervical mucus.

Conclusions. Thus, the use of conventional treatment regimens for antiphospholipid syndrome not only promotes physiological pregnancy after repeated reproductive losses, but does not increase the risk of complications in childbirth and the postpartum period. Peculiarities of the local cytokine balance in the cervical mucus facilitate more rapid and less painful dilatation of the cervix.

Key words: labour course; antiphospholipid syndrome; interleukins (IL) - 1, 4, 6, 10.

УДК: 618.146-008.64 -003.218:612.017.1

В.В. Камінський, Н.М. Колесник*

Національна медична академія
післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика
Перинатальний центр м.Києва*
(м.Київ, Україна)

ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРВІКАЛЬНОГО ЦИТОКІНОВОГО БАЛАНСУ ПРИ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Резюме. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) наразі є однією з основних причин переривання вагітності в II та III триместрах. Сучасні погляди на її патогенез свідчать, що не менше половини всіх випадків недостатності затульної функції шийки матки не пов'язані з механічним ушкодженням цервікального каналу, а спричинені порушенням морфології сполучної тканини. У системі цитокінової регуляції цервікального матриксу інтерлейкіни прозапальної спрямованості відіграють одну із провідних ролей.

Метою дослідження стало порівняння цервікальних концентрацій прозапальних ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю органічного та функціонального походження, а також здорових вагітних. Методом імуноферментного аналізу вивчено вміст вказаних цитокінів в цервікальному слизі.

Результати дослідження. У пацієток із ІЦН функціонального походження виявлено в десятки разів підвищені концентрації всіх вивчених цитокінів прозапальної спрямованості у цервікальному слизі, що є свідченням активного запального процесу, який на цьому етапі обмежено лише активацією колагеназ шийкового матриксу, простагландинів класу E, а пізніше матиме наслідком ініціацію пологової діяльності міометрію. На відміну, пацієнтки з ІЦН органічного походження мають нормальний вміст прозапальних цитокінів у цервікальному слизі, що не відрізняються від показників здорових вагітних.

Висновки. Таким чином, вагітні з ІЦН органічного та функціонального походження мають різні концентрації прозапальних цитокінів у цервікальному слизі, а саме надто високі значення властиві пацієнткам із функціональною ІЦН. Такі дані варто враховувати при виборі методу лікування шийкової недостатності.

Ключові слова: прозапальні інтерлейкіни; істміко-цервікальна недостатність.

Вступ

Серед етіологічних факторів передчасних пологів (ПП) особливе місце займає істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) як одна з частих причин переривання вагітності у другому та третьому триместрах [1]. ІЦН є причиною 15-40% пізніх мимовільних викиднів та 15% ПП [3,4]. Частота ІЦН у популяції коливається в межах 5-10%, в когорті вагітних із звичним невиношуванням в анамнезу сягає 18,7-34% [4].

В основі структурних змін шийки матки, що обумовлюють її дозрівання, лежить активний метаболічний процес, який стосується компонентів позаклітинного матриксу шийки і характеризується зниженням загальної кількості колагену, збільшенням швидкості його деградації і підвищенням активності колагенолітичних ферментів в шийці матки [5].

Дослідженнями Василенка В.А. та співав. (2008) було показано, що функціональна ІЦН є наслідком порушення співвідношення між м'язовою та сполучною тканинами шийки матки, а також виникає в результаті патологічної реакції її структурних елементів на нейрогуморальні подразники. Під час гістологічного дослідження тканини шийки матки при функціональній ІЦН виявляють збільшення кількості м'язової тканини (до 50% проти 15% в нормі), що є одним із факторів передчасного розм'якшення, вкорочення та розкриття шийки матки.

Протягом останніх років, поряд із визначенням сироваткової концентрації про- та протизапальних цитокінів, увагу приділяють вмісту чинників у складі цервікального слизу. Так, зростання рівня ІЛ-8 – одного з провідних прозапальних субкласів ІЛ локальної дії – у складі цервікального слизу є прогностичним чинником ПП. S.Liong et al. (2013), вивчивши чутливість різних прогностичних методів, які базуються на визначенні мо-

лекулярних маркерів у складі цервікального слизу, відмічають, що найбільш перспективні з точки зору прогнозування ПП є зниження рівня антагоністу рецептора ІЛ1 (чутливість 96,4%) та тиреодоксину (чутливість 95,7%), а також підвищення концентрації інтерлейкіну -8 (ІЛ-8) (чутливість 91,7%) [3].

Сучасні методи лікування ІЦН включають накладання циркулярного шва на шийку матки, застосування акушерського пессарію в різних модифікаціях, а також призначення вагінальних форм натурального прогестерону. Дослідженнями Conde – Agudelo A. (2013) було показано відсутність статистично вірогідних відмінностей в ефективності між ізолюваним використанням акушерського пессарію та застосуванням вагінальних форм натурального прогестерону. При цьому одним із патогенетичних впливів натурального прогестерону є саме блокада утворення локальних форм прозапального ІЛ-8 - потужного активатора колагенолізу, синтезу простагландинів, серед біологічних ефектів яких є деградація сполучнотканинного матриксу шийки матки.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було вивчити особливості локального цитокінового балансу при істміко-цервікальній недостатності. Завданням дослідження - дослідити концентрацію прозапальних цитокінів ІЛ-1, 6 та 8 у цервікальному слизі вагітних із встановленим діагнозом ІЦН.

Матеріал та методи

Вивчено акушерсько – гінекологічний анамнез 78 вагітних, госпіталізованих до Перинатального центру м.Києва з діагнозом ІЦН протягом 2014-2015 рр. Залежно від етіологічних чинників ІЦН - мимовільні викидні та аборти, що не відбулися,

передчасні пологи, пологи великим плодом, інструментальні вагінальні пологи, а також втручання у порожнину матки, не асоційовані з вагітністю, - вагітних розподілено на дві групи. I групу (45 вагітних) склали пацієнтки з органічною ІЦН, II група включала 33 вагітних із функціональною ІЦН. До III (контрольної) групи увійшли 35 вагітних із необтяженим перебігом вагітності, що перебували на обліку в жіночій консультації Голосіївського району.

У всіх вагітних визначено цервікальну концентрацію ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8. Для цього до проведення пальпаторного дослідження шийки матки стерильною щіточкою набирали цервікальний слиз, розчиняли його у буферному розчині, за необхідності зберігали в замороженому за температури -40°C стані, та визначали вміст ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 за допомогою методу імуноферментного аналізу.

Статистичну обробку результатів виконано із застосуванням критерію кутового перетворення Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення

ІЦН ускладнює до 20% всіх вагітностей, виступаючи причиною 15% всіх передчасних пологів [Сидельникова, 2007]. Незважаючи на доступний на сучасному етапі розвитку ультразвуковий метод діагностики, що дозволяє виявляти ІЦН вже з терміну 14-15 тижнів, до 30% всіх госпіталізованих до відділень невиношування вагітності пацієнток з гестаційним терміном 24-34 тижні мали клінічні та ультразвукові прояви ІЦН. Понад половини таких пацієнток не мали в анамнезі обтяжуючих чинників, що могли б спричинити порушення нормальної анатомії цервікального каналу (штучне переривання вагітності, оперативні втручання в матку, передчасні пологи тощо).

Вивчення концентрації прозапальних ІЛ у складі цервікального слизову в таких вагітних показало, що вона є більш високою, ніж у вагітних при такому ж терміні гестації, але без ІЦН (табл.1).

Таблиця 1

Концентрація прозапальних інтерлейкінів у складі цервікального слизу

Підклас ІЛ	Група I	Група II	ГК
ІЛ 1, пг\мл	45,3±23,5	120,4±34,5*	34,2±12,7
ІЛ6, пг\мл	48,9±19,7	150,0±24,7**	38,9±13,6
ІЛ8, пг\мл	24,9±3,4	220,0±32,1*	67,9±17,8

Примітка: * - $p \leq 0,05$ при порівнянні із контрольною групою

Пацієнтки групи II мали високі цервікальні концентрації прозапальних ІЛ. У першу чергу це стосується ІЛ -1, що є провідним маркером цитокінової регуляції. Експресуючись у перші хвилини запальної стимуляції, цей цитокін стимулює інші ланки імунної системи до виділення решти класів біологічних месенджерів. Підвищення концентрації ІЛ-1 у складі цервікального слизу вагітних із ІЦН функціонального походження є свідченням активного запального процесу, який на цьому етапі обмежено лише активацією колагеназ шийкового матриксу, простагландинів класу E, що впливають на переважно на процеси дозрівання шийки матки [4].

Подальший перебіг системного запального процесу призводить до експресії ІЛ- 6, який в свою чергу має одним з ефектів активне утворення інших класів простагландинів, у тому числі – класу F, представник якого простагландин F2 є потужним стимулятором скоротливої активності тіла матки [12]. Варто підкреслити, що якщо ІЛ-1 є одним із перших клітинних месенджерів, що з'являються в системному кровоплинні, та період його напіввиведення обчислюється 1-2 годинами, то ІЛ- 6, пік експресії якого спостерігають пізніше, циркулює значно довше. Високий вміст ІЛ-6 свідчить за давність процесів, що відбуваються в шийці матки та провокують формування її функціональної недостатності.

ІЛ-8 є специфічним прозапальним цитокіном, синтез якого має переважно локальне походження. Саме високі значення цього ІЛ, за умов функціонального характеру ІЦН, є свідченням складної взаємодії різних ланок імунної системи, що реалізується в шийці матки. Підвищену концентрацію прозапального ІЛ- 8 у складі цервікального слизу S.Gandevani et al. (2011) описали як один з доступ-

них і чутливих маркерів ризику передчасних пологів, підкресливши низьку його інформативність до 28 гестаційних тижнів.

E.Fronseca et al. (2007) на високому доказовому рівні показали залежність між вкороченням шийки матки та ризиком передчасних пологів та ефективність вагінальних форм натурального прогестерону відносно попередження передчасних пологів у таких випадках. Одним із механізмів позитивного впливу препаратів натурального прогестерону є пригнічення утворення цервікальним слизом прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-8. Насамкінець варто підкреслити, що цервікальний слиз пацієнток із ІЦН органічного походження містить нормальні концентрації прозапальних цитокінів, які не відрізняються від даних контрольної групи. Отримані результати, з теоретичної точки зору, обґрунтовують відмінності патогенезу функціональної та органічної ІЦН та, відповідно, необхідність диференційованого підходу до їх лікування.

Висновки

Вагітні з ІЦН органічного та функціонального походження мають різні концентрації прозапальних цитокінів у складі цервікального слизу, а саме надто високі значення властиві пацієнткам із функціональною ІЦН. Такі дані варто враховувати при виборі методу лікування шийкової недостатності.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення динаміки цитокінового дисбалансу при застосуванні різних методів лікування ІЦН, а саме – цервікального шву, акушерського пессарію та вагінального призначення натурального прогестерону, що дозволить сформулювати чіткі критерії для вибору методу корекції.

Література

1. Чайка В.К. Невынашивание беременности: Проблемы и тактика лечения / В.К. Чайка, Т.Н. Демина. – Донецк: ООО «Норд Пресс», 2006. – 321 с.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М.Сидельникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, №2. – С. 62.
3. Edlow A.G. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? / A.G. Edlow, S.K. Srinivas, M.A. Elovitz // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, №6. – P. 581 -6.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова – М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
5. Bittar R.E Risk predictors for preterm birth / R.Bittar, M.Zugaib // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2009. - Vol. 31, №4. – P. 203-9.
6. Василенко В. А. Стан шийки матки у вагітних жінок з ризиком формування істміко-цервікальної недостатності і невиношування вагітності: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 “Акушерство і гінекологія” / В. А. Василенко. – К., 2008. – 21 с.
7. Prediction of spontaneous preterm labour in at-risk pregnant women [Электронный ресурс] / S.Liong, M.Di Quinzio, G.Fleming [et al.] // Reproduction . – 2013.– Vol.146. – P. 335-345.–Режим доступа: doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.877.
8. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis / A.Conde-Agudelo, R. Romero, K. Nicolaides [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol.– 2013. – №1. – P.42.-48.
9. Сидорова И.С. Эффективность различных методов подготовки шейки матки к родам при перенашивании беременности / И. С. Сидорова А. П. Габриелян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004.– №6. – С.14-18.
10. The value of interleukin – 8 and interleukin -6 in cervical secretion as predictors of preterm delivery / S.Gandevani, A.Garshisbi, S.Faghih-Zadeh [et al.] // Iranian Journal of Pathology – 2011. – №6. – P.20-26.
11. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix / E.Fronseca, E.Celik, M.Parra [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol.357. – P.462-469.
12. Molecular epidemiology of preterm delivery: methodology and challenges / X.Wang, B.Zuckermann, G.Kaufman [et al.] // Paediatr. Penn Epidemiol. – 2001. – Suppl.2 – P.63-77.

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*В.В. Каминский, Н.Н. Колесник**

**Национальная медицинская академия
последипломного образования
Перинатальный центр г. Киева ***
(Киев, Украина)

Резюме. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) в настоящее время является одной из основных причин прерывания беременности во II и III триместрах. Современные взгляды на ее патогенез свидетельствуют, что не менее половины всех случаев недостаточности запирающей функции шейки матки не связаны с механическим повреждением цервикального канала, а вызваны нарушением морфологии соединительной ткани. В системе цитокиновой регуляции цервикального матрикса интерлейкины провоспалительной направленности играют одну из ведущих ролей.

Целью исследования стало сравнение цервикальных концентраций провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью органического и функционального происхождения, а также здоровых беременных. **Материалы и методы.** Методом иммуноферментного анализа изучено содержание указанных цитокинов в цервикальной слизи.

Результаты исследований. У пациенток с ИЦН функционального происхождения обнаружено в десятки раз более высокие концентрации всех изученных цитокинов провоспалительной направленности в цервикальной слизи, что является свидетельством активного воспалительного процесса, который на этом этапе ограничен лишь активацией коллагеназ шеечного матрикса, простагландинов класса E, что позже приведет к инициации родовой деятельности миометрия. В отличие от этого, пациентки с истмико-цервикальной недостаточностью органического происхождения имеют нормальное содержание провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи, что не отличается от показателей здоровых беременных.

Выводы. Таким образом, беременные с ИЦН органического и функционального происхождения имеют различные концентрации провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи, а именно слишком высокие значения свойственны пациенткам с функциональной ИЦН. Такие данные следует учитывать при выборе метода лечения шейной недостаточности

Ключевые слова: провоспалительные интерлейкины; истмико-цервикальная недостаточность.

PECULIARITIES OF CERVICAL CYTOKINE BALANCE IN CASE OF ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY

*V.V. Kaminskiy, N.N. Kolesnyk**

**Shupyk Medical Academy
of Postgraduate Education,
Kyiv Perinatal Center***
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Isthmic-cervical incompetence (ICI) is now the major cause of pregnancy loss in the second and third trimesters. Current views on its pathogenesis suggests that at least half of all cases of failure of the cervical obturator function are not associated with cervical mechanical damage but caused by morphological disorders of the connective tissue. Pro-inflammatory interleukins play one of the leading roles in the cytokine regulation system of the cervical matrix. The objective of the study was the comparison of cervical concentrations of pro-inflammatory IL-1, IL-6 and IL-8 in pregnant women with cervical incompetence of organic and functional origin and healthy pregnant women.

Materials and methods. The method of immune-enzyme analysis studied the content of these cytokines in cervical mucus.

Results of the study. In patients with cervical incompetence of functional origin the concentrations of all the pro-inflammatory cytokines studied in the cervical mucus were found to be ten times higher, which is indicative of active inflammation, limited at this stage only by the activation of collagenase of the cervical matrix, class E prostaglandins, and later will result in initiation of labor activity of the myometrium. On the contrary, patients with cervical incompetence of organic origin have a normal content of pro-inflammatory cytokines in the cervical mucus, which does not differ from that of healthy pregnant women.

Conclusions. Thus, pregnant women with cervical incompetence of organic and functional origin have different concentrations of pro-inflammatory cytokines in the cervical mucus, that is, too high values are peculiar for the patients with functional ICI. These data should be considered while choosing the method of treatment of cervical insufficiency.

Key words: pro-inflammatory interleukins; isthmic-cervical incompetence.

УДК: 618.177-089.888.11: 618.145: 618-7

ПІДГОТОВКА ЕНДОМЕТРІЮ
ДО ІМПЛАНТАЦІЇ В ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**М.О. Щербина, О.В. Ткачова,
О.І. Скорбач**Харківський національний медичний
університет МОЗ України
(м. Харків, Україна)**Резюме.**

Вступ. Незважаючи на успіхи, досягнуті завдяки широкому застосуванню методів допоміжних репродуктивних технологій, безпліддя у шлюбі залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. На думку фахівців, провідне місце в структурі жіночого безпліддя займає трубно-перитонеальна форма (60-70%). Друге місце займає ендокринна форма безпліддя (20-25%). У 5-7% випадків причину інфертильності визначити не вдається - це так зване «ідіопатичне безпліддя». Це пов'язано з неможливістю виявити всі порушення репродуктивної системи сучасними методами діагностики. Щодо підготовки ендометрію до імплантації, єдиної думки поки не існує. Більшість авторів пропонують використання естрогенів і прогестерону в циклічному режимі у якості основної терапії-реабілітації, яка впливає абсолютно на всі функції ендометрію від проліферації до модулювання імунної відповіді. Але в деяких випадках ендометрії неадекватно відповідає на гормональну стимуляцію або навіть є резистентним, що пояснює причини самовільних абортів, невдалих циклів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), відсутності вагітності після лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) шляхом лапароскопії.

Метою дослідження була розробка оптимального методу підготовки ендометрію до імплантації у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 60 жінок репродуктивного віку, які звернулися з проблемою безпліддя. Всі обстежені жінки, з «неадекватним» ендометрієм, були розділені на дві групи I і II, залежно від проведеної підготовки ендометрію до імплантації. I групу (основну) склали 30 жінок, яким застосовувалася вакуумна аспірація порожнини матки. II групу (порівняння) склали 30 жінок, яким проводилася гормональна (естрадіолу валерат) підготовка ендометрію.

Для визначення критеріїв включення і виключення «неадекватного» ендометрію проводили загальносоматичне та гінекологічне обстеження жінок, ультразвукове дослідження органів малого тазу, аспіраційну пайпель-біопсію з наступним гістологічним дослідженням матеріалу, визначення вмісту гормонів в крові: фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, естрадіолу, прогестерону, пролактину, тестостерону, кортизолу.

Результати дослідження. Порушення менструального циклу спостерігалися в 56,6% жінок у I гр. і 63,3% у II гр.; невиношування вагітності - у 26,7% і 33,3%, повторні невдали спроби ЕКЗ - у 16,7% і 23,3%, ендоскопічні оперативні втручання на внутрішніх статевих органах (сальпінголізіс, сальпінгостомія, сальпінгопластика, фімбріопластика, резекція яєчників, феністрація капсули яєчників, міомектомія) - у 33,3% і 26,7% відповідно.

У крові пацієнток з «неадекватним» ендометрієм було виявлено статистично значуще збільшення вмісту естрадіолу ($p < 0,01$). Достовірних відмінностей у вмісті інших гормонів виявлено не було ($p > 0,05$). Результати гістологічного дослідження показали, що в I гр. у 15 (50%), а в II гр. у 17 (56,6%) жінок ендометрії відповідає фазі менструального циклу; у 12 (40%) в I гр. і у 10 (33,3%) в II гр. було виявлено залозисту гіперплазію ендометрію і у 3 (10%) в I гр. і 3 (10%) в II гр. - поліп ендометрію. Таким чином, у 53,3% жінок були відсутні гістологічні зміни в ендометрії.

З 30 жінок I групи, яким проводилася вакуумна аспірація, вагітність протягом 6 місяців настала у 25 (83,3%) жінок, і в 23 (92%) випадках вагітність завершилася народженням доношених дітей з оцінкою за шкалою Апгар 7-9 балів із масою тіла $3150,0 \pm 240,0$ г, у 2 (8%) - мали місце передчасні пологи, що достовірно відрізнялося від II групи жінок, яким проводилася гормональна підготовка ендометрію - вагітність протягом 6 місяців наступила в 10 (33,3%) жінок, у 8 (80%) випадках вагітність закінчилася пологами на 37 тижні гестації і в 2 випадках вагітність завершилася самовільним абортим ($p < 0,01$).

Висновки. У ході дослідження було встановлено, що достовірно частіше спостерігається настання вагітності у пацієнток з «неадекватним» ендометрієм, яким проводилася підготовка ендометрію до імплантації шляхом використання вакуумної аспірації, порівняно з жінками, яким була проведена гормональна підготовка ендометрію.

Ключові слова: безпліддя; ендометрій; підготовка до імплантації; вакуум аспірація.

Вступ

Безпліддя в шлюбі – одна з найбільш актуальних проблем суспільства та сучасної медицини, незважаючи на успіхи, досягнуті широким застосуванням методів допоміжних репродуктивних технологій [1]. За даними ВООЗ, частота безплідних шлюбів складає 10-15% і не має тенденції до зниження. Частота неплідності серед всіх по-

дружніх пар на території України коливається від 15 до 25%, що перевищує критичний рівень 15%, вказаний групою експертів ВООЗ (1993), коли безпліддя виступає як фактор, що значно впливає на демографічні показники в країні та являє собою державну проблему [2, 6].

Комплексне застосування сучасних діагностичних методів (ендоскопічних, ультразвукових, гормональних, імунологічних, генетичних) на ета-

пі обстеження подружньої пари дозволяє встановити основні причини інфертильності. На думку фахівців, провідним фактором жіночого безпліддя залишається трубно-перитонеальний, обумовлений непрохідністю чи відсутністю маткових труб, або вираженим злуквим процесом у малому тазу (60-70 %). Друге місце посідає ендокринна форма безпліддя, яке пов'язано з ановуляцією (20-25 %). У 5-7% випадків причину інфертильності визначити не вдається – це так зване «ідіопатичне безпліддя». Дана ситуація пов'язана із неможливістю виявити всі порушення репродуктивної системи сучасними методами діагностики [1].

Здоровий ендометрій є одним із найважливіших факторів успішної імплантації та виношування вагітності. До питання підготовки або реабілітації ендометрію у своїй клінічній практиці неминуче звертається кожен акушер-гінеколог, оскільки проблема стосується питання безпліддя, стимуляції овуляції, екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), звичного невиношування, попередження ектопічної вагітності [3, 5].

Ендометрій є багатокомпонентною системою, що складається з базального та функціонального шарів, клітинні елементи якої знаходяться у складному взаємозв'язку, але незважаючи на те, що він є однією з найбільш доступних для дослідження тканин, а також був і залишається об'єктом численних різнобічних досліджень, багато що в його фізіології та патології, особливо те, що пов'язане з підготовкою його до імплантації бластоцисти, до цих пір залишається неясним і викликає суперечки. Класичні та сучасні дослідження показали, що для імплантації необхідна ендокринна регуляція ендометрію гормонами яєчника. Недостатній розвиток слизової тіла матки, тобто порушення секреторної трансформації ендометрію («неадекватний» ендометрій) можуть бути обумовлені низькою секрецією естрогенів у фолікулярну фазу циклу, низькою секрецією прогестерону або підвищеною секрецією естрогенів при нормальному рівні прогестерону в крові у лютеїнову фазу циклу. Також все більше фактів накопичується на користь існування додаткових процесів регуляції імплантації, які базуються на взаємодії ембріону та ендометрію, що багато в чому визначає комплекс його структурно - функціональних характеристик, або «рецептивність», при цьому у якості маркерів розглядається як велика кількість біологічно активних речовин, так і доплерометричні показники маткової перфузії [4,7,8].

Щодо підготовки ендометрію до імплантації, також єдиної думки поки не існує. Більшість авторів пропонують використання естрогенів і прогестеронів у циклічному режимі як основної терапії-реабілітації, яка впливає абсолютно на всі функції ендометрію: від проліферації до модулювання імунної відповіді. Але в деяких випадках ендометрій неадекватно відповідає на гормональну стимуляцію або навіть є резистентним, що пояснює причини мимовільних абортів, невдалих циклів ЕКЗ [5,8]. Тому пошук оптимального методу підготовки ендометрію до імплантації в жінок репродуктивного віку вимагає подальшого вивчення. Таким чином, усе вище згадане обумовлює актуальність проблеми «неадекватного»

ендометрію на сучасному етапі розвитку репродуктивної медицини та доцільність розробки нових підходів до оптимізації лікувально-діагностичних заходів.

Метою даного дослідження була розробка оптимального методу підготовки ендометрію до імплантації в жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 60 жінок репродуктивного віку, які звернулися з проблемою безпліддя. До дослідження увійшли жінки, яким було виключено такі форми жіночого безпліддя, як трубно-перитонеальне, ендокринне та імунологічне, а також чоловічий фактор безпліддя. Всі обстежені жінки, з «неадекватним» ендометрієм були розподілені на дві групи, у залежності від проведеної підготовки до імплантації. До I групи (основної) було залучено 30 жінок, яким застосовувалася вакуумна аспірація порожнини матки, до II групи (порівняння) увійшли 30 жінок, яким проводилася гормональна (естрадіола валеріат) підготовка ендометрію. Усі жінки надали письмову згоду на участь у дослідженні.

Для визначення критеріїв включення і виключення «неадекватного» ендометрію проводили загальне клінічне й гінекологічне обстеження жінок, ультразвукове та доплерометричне дослідження органів малого тазу проводили на апараті «Medisson Sono Ace 8000 SE» (Корея) конвексним трансабдомінальним датчиком із частотою 3-7 МГц, вагінальним датчиком із частотою 4-9 МГц на 13-15 день та 20-22 день менструального циклу, аспіраційну пайпель-біопсію з наступним гістологічним дослідженням матеріалу.

Визначення вмісту гормонів у крові проводилось за допомогою імуноферментного методу: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (Е2), пролактину (ПРЛ), тестостерону (Т), кортизолу (К) на 5-7 день менструального циклу, прогестерону (П) на 20-21 день із використанням відповідних тест-систем (ELISA KIT, DRG, США) на стріповому імуноферментному аналізаторі «StatFax 303 Plus» (США).

Статистичний аналіз проводився за допомогою пакету прикладних програм «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc., USA).

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні клініко-анамнестичних даних було виявлено, що 22 (73,3%) жінок I групи перебувають у першому шлюбі та 8 (26,7%) – у другому. 21 (70%) пацієнтка II групи знаходиться у першому шлюбі та 9 (30%) мають повторний шлюб.

Всі обстежені жінки мали 1 чи більше невдалу спробу ЕКЗ в анамнезі. Вік пацієнток коливався від 23 до 48 років та в середньому складав $27,5 \pm 3,8$ р., 56,7% страждали на первинне безпліддя, 43,3% - на вторинне безпліддя, тривалість безпліддя складала в середньому $6,2 \pm 1,4$ р.

Середній вік менархе у жінок I гр. становив $13, \pm 0,23$ років, II гр. – $12,7 \pm 0,16$ років. У перші 6 місяців менструальна функція встановилась у 24 (80%) жінок I групи та у 20 (66,7%) пацієнток II

групи; впродовж 1 року – в 6 (20%) жінок I гр. та у 10 (33,3%) пацієнток II гр. Менструальний цикл був регулярним та, у більшості жінок, тривав 27–30 днів.

Порушення менструального циклу спостерігалися у 56,6% жінок I гр. та 63,3% в II гр.; невиношування вагітності у 26,7% та 33,3%, повторні невдалі спроби ЕКЗ – 16,7% та 23,3%, ендоскопічні оперативні втручання на внутрішніх статевих органах (сальпінголізіс, сальпінгостомія, сальпінгопластика, фімбріопластика, резекція яєчників, феністрація капсули яєчників, міомектомія) – у 33,3% та 26,7% відповідно.

У крові пацієнток було виявлено статистично значуще збільшення вмісту естрадіолу порівняно з нормативними показниками ($p < 0,01$) – в I гр. $205 \pm 42,4$ пг/мл, II гр. $227,1 \pm 64,5$ пг/мл. Що стосується рівня П (в I гр. $28,5 \pm 3,27$ нмоль/л, II гр. $31,8 \pm 4,2$ нмоль/л), ПРЛ (I гр. $275 \pm 38,7$ мМЕ/л, II гр. $294 \pm 40,5$ мМЕ/л), Т (I гр. $2,75 \pm 0,16$ нмоль/л, II гр. $3,0 \pm 0,25$ нмоль/л), ЛГ (I гр. $5,8 \pm 0,87$ мМЕ/л, II гр. $6,1 \pm 0,62$ мМЕ/л), ФСГ (I гр. $5,4 \pm 0,27$ мМЕ/л, II гр. $5,8 \pm 0,16$ мМЕ/л), К (I гр. $473,33 \pm 73,03$ нмоль/л, II гр. $507,33 \pm 75,35$ нмоль/л), то достовірних розбіжностей у середніх показниках виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівнянні ехосонографічних показників у групах хворих не виявило достовірної різниці між ними. М-ехо на 13–15 день менструального циклу в I гр. становив $6,4 \pm 0,51$ мм, в II гр. дорівнював $6,2 \pm 0,38$ мм. На 20–22 день – в I гр. був $7,9 \pm 0,61$ мм, в II гр. – $7,6 \pm 0,54$ мм. Що свідчить про неадекватну секреторну трансформацію ендометрія. При УЗ дослідженні яєчників виявлено, що їх розміри не мали достовірних відмінностей по групах. Доплерометричне дослідження маткової перфузії виявило порушення показників маткової гемодинаміки за рахунок підвищення індексів резистентності в маткових та спіральних артеріях у всіх жінок досліджуваних груп.

При аспіраційній пайпель-біопсії атипової гіперплазії ендометрію виявлено не було. Результати гістологічного дослідження показали, що в I гр. у 15 (50%), а в II гр. у 17 (56,6%) жінок ендометрій відповідав фазі менструального циклу; у 12 (40%) в I гр. і у 10 (33,3%) в II гр. було виявлено залозисту гіперплазію ендометрію та у 3 (10%) в I гр. і 3 (10%) в II гр. – поліп ендометрію. Таким чином, у 53,3% жінок були відсутні гістологічні зміни в ендометрії.

Оцінку найближчих результатів проведеного лікування оцінювали за результатами УЗД з доплерометрією маткових судин, віддалені результати оцінювали за частотою настання вагітностей

Література

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.
2. Іванюта Л. І. Неплідність у шлюбі. Здобутки та перспективи / Л.І. Іванюта, С.О. Іванюта // К.: Нова медицина. – 2005. – № 2. – С. 22–25.
3. Келлэт Е.П. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции // Е.П. Келлэт, А.В. Шуршалина, И.Е. Корнеева / Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 16–20.
4. Сучасні погляди на діагностику та корекцію імплантативної рецептивності ендометрію (огляд літератури) / І. Д. Гюльмамедова, О. С. Доценко, І. В. Савченко, О. А. Гюльмамедова // Таврический медико-биологический вестник. – 2013, том 16, №2, ч. 2 (62). – С. 169–175.
5. Шуршалина А.В. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / А.В. Шуршалина, Т.А. Демур // Акушерство и гинекология. – 2011. – №7(2). – С.9–13.
6. Юзько О.М. Клінічно-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для

та пологів. У пацієнток I групи динаміка показників, що вивчались, мала позитивний характер, відзначалось достовірне зниження індексу резистентності та пульсаційного індексу кровотоку в досліджених маткових судинах, що свідчить про зниження судинного опору та підвищення кровотоку по матковим судинам, що пояснює збільшення товщини ендометрію у жінок цієї групи до $9,3 \pm 0,41$ мм.

З 30 жінок I групи, яким проводилась вакуум аспірація, вагітність протягом 6 місяців настала у 25 (83,3%) жінок та у 23 (92%) випадках вагітність завершились народженням доношених дітей з оцінкою за шкалою Апгар 7–9 балів із масою тіла $3150,0 \pm 240,0$ г; у 2 (8%) мали місце передчасні пологи, що достовірно відрізнялося від II групи жінок, яким проводилась гормональна підготовка ендометрію – вагітність протягом 6 місяців настала в 10 (33,3%) жінок, у 8 (80%) випадках закінчилась пологами на 37 тиждень гестації та у 2 випадках вагітність завершилась самовільним викиднем ($p < 0,01$).

Висновки

1. Провідними клініко-анамнестичними ознаками при безплідді у жінок із «неадекватним» ендометрієм є порушення менструального циклу; повторні невдалі спроби ЕКЗ; ендоскопічні оперативні втручання на внутрішніх статевих органах.

2. Важливою діагностичною ознакою для оцінювання найближчих результатів ефективності підготовки ендометрію до імплантації є доплерометрична оцінка кровотоку маткових судин, нормалізація гемодинамічного забезпечення ендометрію призводить до відновлення його функціональної повноцінності.

3. Настання вагітності у пацієнток з «неадекватним» ендометрієм з використанням вакуумної аспірації достовірно вище, ніж з гормональною підготовкою ендометрію (83,3% в I гр. проти 33,3% у II гр.).

4. Вакуумна аспірація в якості передгравідарної підготовки жінок з неповноцінною рецептивністю ендометрію є клінічно ефективним та обґрунтованим методом, завдяки якому можна покращити репродуктивні наслідки.

Перспективи подальших досліджень

У той час, як імплантація в людини поки не може вивчатися безпосередньо, є надія, що по мірі накопичення інформації цей процес стане більш підвладним лікарському контролю щодо таких аспектів гінекологічної практики, як лікування безпліддя й попередження ектопічної вагітності.

лікування безпліддя / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Том 15, № 3 (59). – С. 135-137.

7. Achache H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation / H. Achache, A. Revel // Hum. Reprod. Update. 2006. – №12(6). – P.731-746.

8. Dastidar K.G. Dynamics of endometrial thickness over time: a reappraisal to standardize ultrasonographic measurements in an infertility program / K.G. Dastidar, S.G. Dastidar // Fertil. Steril. – 2003. – Vol.80, N1. – P.213-215.

ПОДГОТОВКА ЭНДОМЕТРИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Н.А. Щербина, О.В. Ткачѳва, Е.И. Скорбач

Харьковский национальный медицинский
университет МЗ Украины
(г. Харьков, Украина)

Резюме. Несмотря на успехи, достигнутые широким применением методов вспомогательных репродуктивных технологий, бесплодие в браке остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. По мнению специалистов, ведущее место в структуре женского бесплодия занимает трубно-перитонеальная форма (60-70%). Второе место занимает эндокринная форма бесплодия (20-25%). В 5-7% случаев причину infertility определить не удастся – это так называемое «идиопатическое бесплодие». Это связано с невозможностью выявить все нарушения репродуктивной системы современными методами диагностики. По подготовке эндометрия к имплантации единого мнения пока не существует. Большинство авторов предлагают использование эстрогенов и прогестеронов в циклическом режиме в качестве основной терапии-реабилитации, которая влияет на все функции эндометрия от пролиферации до модулирования иммунного ответа. Но в некоторых случаях эндометрий неадекватно отвечает на гормональную стимуляцию или даже является резистентным, что объясняет причины самопроизвольных абортов, неудачных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), отсутствия беременности после лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) путем лапароскопии.

Целью исследования была разработка оптимального метода подготовки эндометрия к имплантации у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведено обследование 60 женщин репродуктивного возраста, обратившихся с проблемой бесплодия. Все обследованные женщины с «неадекватным» эндометрием были разделены на две группы - I и II, в зависимости от проведенной подготовки эндометрия к имплантации. I группу (основную) составили 30 женщин, которым применялась вакуумная аспирация полости матки. II группу (сравнения) составили 30 женщин, которым проводилась гормональная (эстрадиола валерат) подготовка эндометрия.

Для определения критериев включения и исключения «неадекватного» эндометрия проводили общесоматическое и гинекологическое обследование женщин, ультразвуковое исследование органов малого таза, аспирационную пайпель-би-

PREPARATION OF THE ENDOMETRIUM FOR IMPLANTATION IN WOMEN OF THE REPRODUCTIVE AGE

M.O. Scherbina, O.V. Tkacheva, O.I. Skorbach

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. Despite the success achieved by the use of assisted reproductive technologies, infertility remains one of the main problems of the present day medicine.

The experts in this field consider that the tubal-peritoneal form of female infertility is the most leading form of infertility (60-70%). The second most important form is the endocrine form of infertility (20-25%). In 5-7% cases the cause of infertility remains unknown and it is considered to be idiopathic infertility. Idiopathic infertility is connected with inability to detect any dysfunctions of the reproductive system using the current diagnostics methods. Today there is no general consensus concerning the question how to prepare the endometrium for implantation. The majority of researchers suggest that the use of estrogens and progesterones in the cyclic regime as the main therapy-rehabilitation influences upon all the functions of the endometrium including proliferation and immune response modulation. In some cases, however, the endometrium abnormally responds to hormonal stimulation and can even show resistance, which explains spontaneous abortions and unsuccessful cycles of the extracorporeal fertilization (ECF), the absence of pregnancy after laparoscopic treatment of ovarian polycystic syndrome (OPCS).

The **objective** of the study was to develop the optimal method to prepare the endometrium for implantation in women of the reproductive age.

Materials and methods. The study involved 60 women of the reproductive age who were consulted concerning the problem of infertility. All the women examined with "inadequate" endometrium, were divided into two groups I and II, depending on the method of preparation of the endometrium for implantation. Group I (basic) included 30 women who underwent vacuum aspiration of the uterus. Group II (comparison) consisted of 30 women who underwent hormone (estradiol valerate) preparation of the endometrium.

To determine the inclusion and exclusion criteria of "inadequate" endometrium the following examinations and tests were performed: somatic and gynecological examination of women, ultrasound investigation, aspiration paypel-biopsy followed by histological examination of the

опсию с последующим гистологическим исследованием материала, определение содержания гормонов в крови: фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, прогестерона, пролактина, тестостерона, кортизола.

Результаты исследования. Нарушения менструального цикла наблюдались в 56,6% женщин в I гр. и 63,3% во II гр.; невынашивание беременности в 26,7% и 33,3%, повторные неудачные попытки ЭКО 16,7% и 23,3%, эндоскопические оперативные вмешательства на внутренних половых органах (сальпинголизис, сальпингостомия, сальпингопластика, фимбриопластика, резекция яичников, фенистрация капсулы яичников, миомэктомия) - 33,3% и 26,7% соответственно.

В крови пациенток с «неадекватным» эндометрием было обнаружено статистически значимое увеличение содержания эстрадиола ($p < 0,01$). Достоверных различий в содержании других гормонов выявлено не было ($p > 0,05$).

Результаты гистологического исследования показали, что в I гр. у 15 (50%), а во II гр. у 17 (56,6%) женщин эндометрий соответствовал фазе менструального цикла; у 12 (40%) в I гр. и у 10 (33,3%) во II гр. было обнаружено железистую гиперплазию эндометрия и у 3 (10%) в I гр. и 3 (10%) во II гр. - полип эндометрия. Таким образом, в 53,3% женщин отсутствовали гистологические изменения в эндометрии.

Из 30 женщин I группы, которым проводилась вакуумная аспирация - беременность в течение 6 месяцев наступила у 25 (83,3%) женщин, и в 23 (92%) случаях беременность завершились рождением доношенных детей с оценкой по шкале Апгар 7-9 баллов с массой тела $3150,0 \pm 240,0$ г, в 2 (8%) - имели место преждевременные роды, что достоверно отличалось от II группы женщин, которым проводилась гормональная подготовка эндометрия - беременность в течение 6 месяцев наступила у 10 (33,3%) женщин, в 8 (80%) случаях беременность закончилась родами на 37 неделе гестации и в 2 случаях беременность завершилась самопроизвольным абортом ($p < 0,01$).

Выводы. В ходе исследования было установлено, что достоверно чаще наблюдается наступления беременности у пациенток с «неадекватным» эндометрием, которым проводилась подготовка эндометрия к имплантации путем использования вакуумной аспирации, по сравнению с женщинами, которым была проведена гормональная подготовка эндометрия.

Ключевые слова: бесплодие; эндометрий; подготовка к имплантации; вакуум аспирация.

material, determination of blood hormone: follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, progesterone, prolactin, testosterone, cortisol.

Results of the study. Menstrual cycle disorders were observed in 56.6% of women in the I gr. and 63.3% in gr. II; miscarriage in 26.7% and 33.3%, repeated unsuccessful attempts of ECF in 16.7% and 23.3%, endoscopic surgery on the internal genital organs (salpingolysis, salpingostomy, salpingoplastic, fimbrioplastic, resection of the ovaries, fenestration of the ovarian capsule, myomectomy) - 33.3% and 26.7%, respectively.

In the blood of patients with "inadequate" endometrium a statistically significant increase of estradiol ($p < 0.01$) was found. No significant differences in the content of other hormones were identified ($r > 0,05$).

The results of histological studies have shown that in the I gr. 15 (50%) and in gr. II in 17 (56.6%) women the endometrium corresponded to the phase of the menstrual cycle; in 12 (40%) in I gr. and in 10 (33.3%) in gr. II glandular hyperplasia of the endometrium was found and in 3 (10%) in I gr. and 3 (10%) in gr. II - endometrial polyp diagnosed. Thus, 53.3% of women have not had any histological changes in the endometrium.

Out of 30 women of gr. I, who underwent vacuum aspiration - pregnancy occurred within 6 months in 25 (83.3%) women and in 23 (92%) cases the outcome of pregnancy was the birth of term infants with Apgar scores of 7-9 points with body weight $3150,0 \pm 240,0$ g; 2 (8%) women - had premature labour, which was significantly different from group II (women who underwent hormonal preparation of the endometrium). Pregnancy occurred within 6 months in 10 (33.3%) women, in 8 (80%) cases the outcome of pregnancy was the birth at 37 weeks of gestation and in 2 cases the pregnancy resulted in miscarriage ($p < 0.01$).

Conclusion. The study performed has found that significantly more frequently pregnancy occurred in patients with «inadequate» endometrium who underwent endometrial preparation for implantation by using vacuum aspiration, than women with hormonal preparation of the endometrium.

Keywords: infertility, endometrium, preparation for implantation, vacuum aspiration.

УДК: 575.191:616-053.31-08-039.72-02:612.015.348

**ГЕНЕТИЧНО ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯ
ФОЛАТНОГО ОБМІНУ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ
З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ
АСФІКСІЄЮ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ****З.І. Россоха^{1,2}, Н.Г. Горovenko²,
В.І. Похилько³, С.П. Кир'яченко^{1,2},
Н.В. Ольхович²**ДЗ «Референс-центр з молекулярної
діагностики МОЗ України»¹

(м.Київ, Україна)

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної
медицини НАМН»²

(м.Київ, Україна)

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія»³

(м. Полтава, Україна)

Резюме. Стаття присвячена вивченню впливу генетичного поліморфізму на особливості фолатного обміну та антиоксидантного захисту у новонароджених з перинатальною асфіксією тяжкого ступеня.

Метою дослідження було вивчення змін показників фолатного обміну, антиоксидантного захисту та їх взаємозв'язку з генетичним поліморфізмом для з'ясування внеску генетично обумовлених порушень фолатного обміну в розвитку перинатальної асфіксії тяжкого ступеня. Матеріали і методи. Для виконання роботи обстежено 45 новонароджених (гестаційний вік 38-40 тижнів) з перинатальною асфіксією тяжкого ступеня (основна група) та 30 новонароджених (гестаційний вік 38-40 тижнів) з фізіологічним перебігом раннього неонатального періоду (група порівняння). Обстежені діти перебували у післяпологових та відділеннях інтенсивної терапії новонароджених обласного та міського пологових будинків міста Полтави. Виявлено значимі відмінності показників гомоцистеїну, фолатів у сироватці крові та активності глутатіонтрансферази у новонароджених обстежених груп впродовж перших трьох днів життя, для яких встановлено різної сили кореляцію. Динаміка зміни показників фолатного обміну на третю добу життя, порівняно з першою добою, достовірно відрізнялася у групах обстежених новонароджених та корелювала з показниками антиоксидантного захисту. Визначені особливості динаміки показників фолатного обміну характеризують фолатзалежні й антиоксидантні метаболічні процеси перинатального періоду. Аналіз впливу міжгенної взаємодії на розвиток порушень фолатного обміну та перинатальної асфіксії тяжкого ступеня встановив асоціацію з поліморфізмом генів *GSTT1*, *GSTM1*, *MTHFR*, *ACE*, *TNF-α*, *AT2R1*. Була з'ясована синергічна взаємодія між поліморфними варіантами генів *GSTT1* та *GSTM1*, *MTHFR* та *ACE*. Поліморфні варіанти перерахованих генів асоціювалися з динамікою змін показників фолатного обміну. При виконанні роботи було встановлено найкращу прогностичну модель міжгенної взаємодії у розвитку перинатальної асфіксії та генетично обумовлених порушень фолатного обміну у новонароджених (прогностична цінність – 91,47%). Комплексний аналіз несприятливих поліморфних варіантів генів *GSTT1*, *GSTM1*, *MTHFR*, *ACE*, *TNF-α*, *AT2R1* є перспективним для прогнозування несприятливого перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених у клінічній практиці.

Ключові слова: фолатний обмін; поліморфізм генів; перинатальна асфіксія новонароджених.

Вступ

Вивченню генетичних детермінант у розвитку порушень фолатного обміну в жінок із репродуктивними розладами було присвячено чимало робіт, у яких було з'ясовано, що підвищення гомоцистеїну та певні поліморфні варіанти гена *MTHFR* є несприятливими прогностичними чинниками [1-4]. На основі отриманих даних було розроблено клінічні протоколи, за якими впродовж останніх десяти років у розвинених країнах рекомендується визначати генетично обумовлені порушення фолатного обміну в жінок. У окремих протоколах було зазначено, що необхідно аналізувати генетичний поліморфізм, а не рівень гомоцистеїну в периферичній крові, бо останній виявлявся рідше у обстежених жінок з репродуктивними розладами порівняно з частотою виявлення 677TT та 677CT генотипів за геном *MTHFR* [5]. В останніх метаоглядах підтверджено вагому роль С677Т поліморфізму за геном *MTHFR* у різноманітних репродуктивних розладах, як за рахунок порушень фолатного обміну, так і у зв'язку зі зростанням ризику тромбофілії, особливо за наявності інших

несприятливих перинатальних чинників ризику [4]. Останнім часом зростає увага до дослідження ролі фолатного обміну та генів, що контролюють розвиток різноманітних критичних станів у новонароджених різного гестаційного віку [2, 6, 7], що на нашу думку є надзвичайно важливим, оскільки дані гени починають функціонувати з ранніх термінів гестації і фетальний та неонатальний генотип (порівняно з материнським) може мати не менший вплив на переривання вагітності та формування критичних станів у новонароджених. У попередніх роботах нами було показано асоціації генотипів 677TT та 677CT за геном *MTHFR* зі скороченням гестаційного віку та критичними станами у новонароджених [5]. Але подальшого дослідження потребують питання, яким чином реалізуються генетичні порушення на метаболічному рівні, і які інші гени, окрім генів фолатного обміну, впливають на динаміку біохімічних показників.

Зниження антиоксидантного захисту та делеційний поліморфізм *GSTT1*, *GSTM1* генів сімейства глутатіон-S-трансфераз відіграють важливу роль у розвитку критичних станів новонародже-

них в ранньому неонатальному періоді, а визначення загальної активності ферменту глутатіон-трансферази (ГТ) та його ізомерів використовують для оцінки прооксидантних зсувів і стану антиоксидантного захисту, особливо за впливу несприятливих чинників [8]. Тому визначення загальної активності ГТ у поєднанні з біохімічними показниками фолатного обміну є перспективним для оцінки того, за яких умов відбувається реалізація генетично обумовлених порушень у розвиток критичних станів в ранньому неонатальному періоді. Варто зазначити, що вплив міжгенної взаємодії на схильність до розвитку критичних станів у ранньому неонатальному періоді в новонароджених та динаміка показників фолатного обміну залежно від генетичного поліморфізму мало досліджені, що й зумовило необхідність виконання даної роботи.

Мета дослідження

Вивчити зміни показників фолатного обміну, антиоксидантного захисту та їх взаємозв'язок з генетичним поліморфізмом для визначення внеску генетично обумовлених порушень фолатного обміну у розвиток перинатальної асфіксії новонароджених тяжкого ступеня

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 45 новонароджених (гестаційний вік 38-40 тижнів) з перинатальною асфіксією тяжкого ступеня (основна група) та 30 новонароджених (гестаційний вік 38-40 тижнів) з фізіологічним перебігом раннього неонатального періоду (група порівняння). Обстежені діти перебували у післяпологових відділеннях та відділеннях інтенсивної терапії новонароджених обласного та міського пологового будинків міста Полтави. Діагноз перинатальної асфіксії у обстежених дітей встановлювали відповідно до МКЗ 10 Всесвітньої організації охорони здоров'я (<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>) та діючого Наказу МОЗ України. Критеріями включення були клінічні симптоми перинатальної асфіксії тяжкого ступеня, гестаційний вік 38-40 тижнів. Критеріями виключення були вроджені вади розвитку, хромосомна патологія, внутрішньоутробне інфікування, гестаційний вік менше 38 тижнів, вага менше 2500 г.

У основній групі було 23 хлопчика, 22 дівчинки, а у групі порівняння - ±15 хлопчиків та 15 дівчаток. Середня вага пацієнтів основної групи складала $3312,2 \pm 0,52$ г, зріст - $50,1 \pm 0,42$ см, а новонароджених групи порівняння - $3270 \pm 0,55$ г та $50,3 \pm 0,43$ см. Новонароджені обстежених груп достовірно не відрізнялися щодо статі, антропометричних показників та гестаційного віку. У новонароджених були проведені загальні, інструментальні та лабораторні методи досліджень. Батьки усіх дітей надали письмову згоду на участь у дослідженні. На проведення дослідження було отримано дозвіл етичного комітету.

Матеріалом для дослідження слугувала пуповинна або периферійна кров новонароджених. Забір матеріалу здійснювали на першу та третю добу життя. Біохімічними методами досліджували показники фолатів у сироватці крові (ФК), сумарну активність глутатіонтрансферази (ГТ), а також

рівень гомоцистеїну в плазмі крові (ГЦ). Молекулярно-генетичними методами досліджували делеційний поліморфізм генів GSTT1, GSTM1 та поліморфні варіанти генів ACE (I/D), AT2R1(A1166C), TNF- α (G308A), MTHFR(C677T).

Дані досліджень підлягали статистичній обробці з використанням програм SPSS17.0, MDR2.0.

Результати досліджень та їх обговорення

У обстежених нами новонароджених обох груп з гестаційним віком 38-40 тижнів рівень ГЦ не був сталим впродовж перших трьох діб після народження. У новонароджених групи порівняння спостерігалось вірогідне підвищення ГЦ ($p < 0,05$) на третю добу життя ($6,64 \pm 1,34$ мкмоль/л) на відміну від першої доби життя ($2,8 \pm 0,01$ мкмоль/л). Серед новонароджених основної групи рівень ГЦ був вірогідно вищим ($p < 0,05$) в першу добу життя ($5,24 \pm 0,52$ мкмоль/л) у зіставленні з новонародженими групи порівняння ($2,8 \pm 0,01$ мкмоль/л), а в подальшому спостерігалось невірогідне зниження його рівня у хворих на 3 добу ($5,05 \pm 0,63$ мкмоль/л). Рівень ГЦ на третю добу у новонароджених основної групи вірогідно не відрізнявся від новонароджених групи порівняння (рис.1).

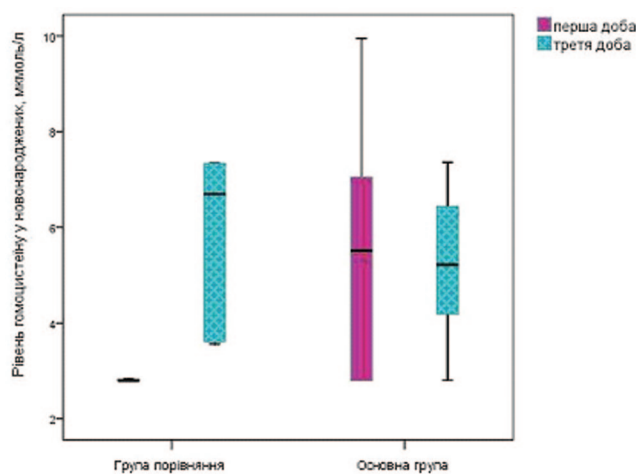


Рис.1. Показники рівня ГЦ у новонароджених на першу та третю добу

Отже нами виявлено зростання ГЦ у новонароджених групи порівняння впродовж перших трьох діб, що непрямим чином свідчить за інтенсивність процесів фолатного обміну в цей період, та зв'язок зростання рівня ГЦ із нормальним перебігом раннього неонатального періоду, для якого характерна інтенсифікація окислювальних процесів у відповідь на пологовий стрес та утилізація накопичених у внутрішньоутробний період нутрієнтів [3,6,7]. Новонароджені основної групи народилися з достовірно підвищеним рівнем гомоцистеїна на відміну від групи порівняння, отже зростання рівня гомоцистеїну у них було інтенсивнішим та без особливої динаміки впродовж трьох діб, що можна розглядати, як виснаження фолатзалежних процесів. Підтвердженням цього стало дослідження рівня ФК у новонароджених обох груп.

Рівень ФК у новонароджених основної групи ($740,4 \pm 47,95$ нг/мл) був вірогідно зниженим при зіставленні його з рівнем у новонароджених

групи порівняння ($1069,25 \pm 46,06$ нг/мл) на першу добу (рис.2). На третю добу рівень ФК достовірно не відрізнявся у обстежених дітей обох груп, але порівняно з першою добою життя, рівень фолатів вірогідно знизився у групі порівняння ($682,5 \pm 36,53$ нг/мл), а у хворих дітей залишився незмінним ($743,14 \pm 59,61$ нг/мл), ($p < 0,05$).

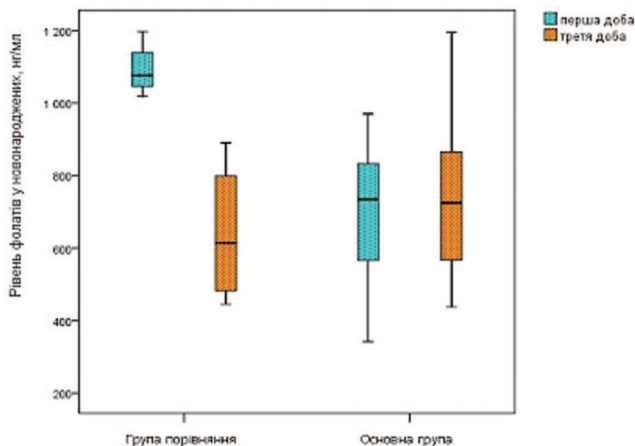


Рис.2. Показники рівня ФК у новонароджених на першу та третю добу

Новонароджені основної групи мали зменшений та сталий впродовж трьох діб рівень ФК, отже нутрієнт не тільки не був достатньо накопиченим у внутрішньоутробний період, але й не утилізувався в ранньому неонатальному періоді, що могло бути пов'язано з наявністю більшого числа генотипів 677СТ та 677ТТ за геном МТНFR, які асоційовані із продукцією метилентетрагідрофолатредуктази зі зниженою ферментативною активністю [3,7]. Як видно з отриманих нами результатів, при зниженні ФК у новонароджених групи порівняння спостерігалось підвищення рівня гомоцистеїну, а у новонароджених групи порівняння рівень ГЦ, підвищений при народженні, залишався незмінним. Для вирішення питання, чи супроводжувалися вказані зміни показників фолатного обміну впродовж перших трьох діб прооксидантним зсувом, нами було досліджено активність ГТ у новонароджених обох груп.

У новонароджених основної групи на третю добу (рис.3) було вірогідне підвищення ($p < 0,05$) сумарної активності ферменту ГТ ($51,45 \pm 7,41$ мкмоль/мл) на відміну від цього показника у новонароджених групи порівняння ($10,93 \pm 3,39$ мкмоль/мл).

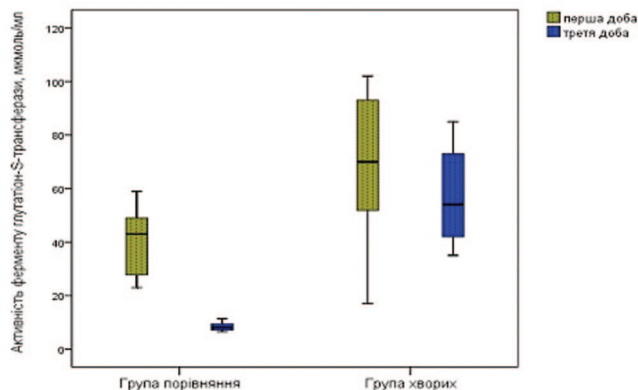


Рис.3. Активність ферменту ГТ у новонароджених на першу та третю добу

Якщо порівнювати з першою добою життя, то хворі новонароджені (рис.3) мали більшу активність ферменту ($69,87 \pm 18,26$ мкмоль/мл) на відміну від новонароджених групи порівняння ($42,50 \pm 13,23$ мкмоль/мл). На третю добу у дітей групи порівняння спостерігалось вірогідне зниження активності ферменту, порівняно з першою добою, а у хворих новонароджених активність ферменту знижувалась не вірогідно і залишалась високою, що засвідчило про напругу процесів антиоксидантного захисту в новонароджених основної групи.

При статистичному аналізі кореляційного зв'язку між показниками фолатного обміну було встановлено значимі різної сили та спрямованості зв'язки. Рівень ГЦ на першу добу значимо корелював із рівнем ФК на першу та третю добу. А рівень ГЦ на третю добу був також пов'язаним із рівнем ФК, а окрім цього, з рівнем сумарної активності ГТ на першу добу. Отже надмірний прооксидантний зсув у першу добу життя внаслідок пологового процесу та розвитку тяжких проявів перинатальної асфіксії був пов'язаний з рівнем ГЦ на третю добу.

Таблиця 1

Кореляції між досліджуваними показниками фолатного обміну та антиоксидантного захисту впродовж трьох діб життя у обстежених новонароджених

Кореляція між досліджуваними показниками	г-значення	р-значення
Рівень ГЦ 1 доба / Рівень ФК 1 доба	-,676	,000
Рівень ГЦ 1 доба / Рівень ФК 3 доба	-,532	,050
Рівень ГЦ 3 доба / Рівень ФК 1 доба	-,801	,001
Рівень ГЦ 3 доба / Рівень ФК 3 доба	-,833	,000
Рівень ГЦ 3 доба / Рівень ГТ 1 доба	-,569	,034

Примітка: г- коефіцієнт кореляції, р- статистична значущість

Процеси фолатного обміну підлягають впливу генетичних чинників. Загальновідомо, що за наявності несприятливих генотипів за геном MTHFR знижується активність ферменту та погіршується метаболізм фолатів [1, 2, 7]. У попередніх роботах нами було показано, що розвиток критичних станів у новона-

роджених відбувається за умов міжгенної взаємодії, комбінованого впливу несприятливих поліморфізмів декількох генів [5]. Тому результати міжгенної взаємодії досліджених генів у розвитку перинатальної асфіксії тяжкого ступеня в новонароджених аналізували з використанням програми MDR 2.0 (табл.2).

Таблиця 2

Моделі ген-генної взаємодії у розвитку перинатальної патології за допомогою програми MDR 2.0 в режимі всебічного пошуку

Число генів у моделі	Комбінації генів в прогностичній моделі	Відтворюваність моделі	Точність моделі, %
1	ACE	10/10	68,06
2**	GSTT1 / GSTM1	10/10	84,38
3**	GSTT1 / GSTM1 / ACE	9/10	82,29
4*	GSTT1 / GSTM1 / MTHFR / ACE	8/10	82,16
5***	GSTT1 / GSTM1 / MTHFR / ACE / AT2R1	9/10	88,54
6***	GSTT1 / GSTM1 / MTHFR / ACE / TNFa /AT2R1	10/10	91,47

Примітка: *- визначена найкраща модель ($p < 0,05$) серед n - генних моделей
 ** - визначена найкраща модель ($p < 0,01$) серед n - генних моделей
 *** - визначена найкраща модель ($p < 0,001$) серед n - генних моделей

Коефіцієнт перехресної перевірки був найвищим та визначив статистичну вірогідність для найкращих моделей, якими були двох-та шестилокусні моделі (табл.1) зі 100% відтворюваністю (10/10) та високою точністю передбачення ризику розвитку патології в новонароджених. Точність моделі була найвищою 91,47 при моделі, яка включала всі досліджувані гени. Побудована нами модель дозволила оцінити вплив міжгенної взаємодії на розвиток перинатальної асфіксії у обстежених новонароджених (рис.4). Як видно з графічного зображення, тісний взаємозв'язок (синергічну взаємодію) встановлено для генів GSTT1 та GSTM1, а також генів ACE та MTHFR. При проведенні розрахунків встановлено, що за сукупного впливу цих пар генів показники ентропії зростали - на 44,19% для генів GSTT1 та GSTM1, а на 10,81% для генів ACE та MTHFR.

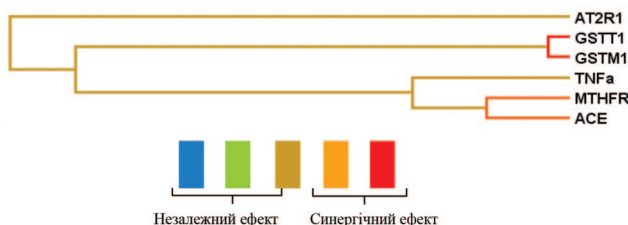


Рис.4. Дендрограма ген-генної взаємодії у розвитку критичних станів у новонароджених з порушеннями фолатного обміну

При аналізі впливу гена GSTT1 на рівень фолієвої кислоти у загальній групі новонароджених нами виявлено достовірне підвищення рівня ФК на першу добу життя при алейному поліморфізмі гена GSTT1 (859,20+46,00 нг/мл) у порівнянні з новонародженими з делеційним поліморфізмом гена GSTT1 (603,20+102,80 нг/мл). Рівень

ГЦ на третю добу життя підвищувався у новонароджених з генотипом 677СТ за геном MTHFR (6,34+0,80 мкмоль/л) порівняно з дітьми, що мали генотип 677СС (4,24+0,67 мкмоль/л). У новонароджених з 677СС генотипом був достовірно підвищений рівень ФК як на 1 добу (933,18+62,81 нг/мл) так і на третю добу (868,50+85,60 нг/мл) життя порівняно з генотипом СТ (678,46+53,05 та 618,46+53,05 нг/мл, відповідно). Показники ГЦ та ФК у обстежених новонароджених також значимо змінювалися залежно від поліморфних варіантів за геном ACE. Нами було виявлено достовірно значиме підвищення рівня ГЦ на 1 добу при генотипі DD (6,20+0,96 мкмоль/л) порівняно з генотипом II (3,62+0,46 мкмоль/л). Рівень ФК на першу (928,86+78,06 нг/мл) та третю добу (842,86+98,73 нг/мл) був підвищеним при наявності II генотипу порівняно з DD генотипом (662,50+95,30 та 557,75+75,52 нг/мл, відповідно). Виявлені закономірності вказують на генетичну обумовленість стану фолатного обміну в перинатальному періоді, який підлягає впливу генів MTHFR, ACE, GSTT1, GSTM1, тобто тісно пов'язаний із станом ендотеліальної функції та антиоксидантного захисту. Саме тому заходи щодо лікування та профілактики перинатальної асфіксії у новонароджених повинні враховувати потребу у нормалізації показників фолатного обміну шляхом своєчасної корекції порушень за рахунок призначення необхідних вітамінів та нутрієнтів.

Потреба особливих заходів для новонароджених основної групи ґрунтується на встановлених у них відмінностях. Рівень ГЦ на першу добу в дітей з критичними станами був значимо вищим при генотипі DD (6,69+0,95 мкмоль/л) за геном ACE порівняно з генотипом II (3,94+0,58 мкмоль/л). А рівень ФК був значимо підвищеним серед новонароджених основної групи на пер-

шу та третю добу за наявності генотипу II (899+109,5 та 903,8+137,3 нг/мл) порівняно з носіями генотипу DD (586,14+65,85 та 557,75+75,52 нг/мл, відповідно). Поліморфізм гена MTHFR значимо впливав на рівень ФК в першу та третю добу. За наявності генотипу 677CC рівень ФК складав 872,00+74,10 та 895,17+91,12 нг/мл, відповідно, а за наявності генотипу 677CT – 652,67+ 50,40 та 629,13+52,58 нг/мл, відповідно. Отже у носіїв генотипу DD за геном ACE та 677CT за геном MTHFR знижений рівень ФК може непрямим чином свідчити про їх активну утилізацію в метаболічних процесах у перинатальному періоді та підвищену потребу щодо їх відновлення.

У якості біохімічних показників фолатного обміну здебільшого вивчають рівень фолатів, вітаміну B12 у сироватці крові та гомоцистеїну в плазмі крові. Подібні дослідження були проведені і в нашій роботі. Дані показники досліджувалися іншими авторами у новонароджених різного гестаційного віку та було показано динаміку їх змін зі зростанням рівня ГЦ за наявності 677CT та 677TT генотипів за геном MTHFR у передчасно народжених дітей. Більшість наукових джерел з приводу порушень фолатного обміну стосуються здебільшого передчасно народжених дітей, для яких виявлено достовірний вплив поліморфізму C677T гена MTHFR на поглиблення гіпоксичного ураження ЦНС та розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів [2], а виявлені нами особливості вказують на важливість лікування та профілактики порушень у доношених новонароджених для зменшення або профілактики клінічних проявів перинатальної асфіксії.

Література

1. Guerra-Shinohara E.M. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12 / E.M. Guerra-Shinohara, A.A. Paivab, H.C. Rondo // BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology.– 2002.– Vol.109. – P.784-791.
2. Gene-environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates / L.R. Ment, U. Adén, A. Lin [et al.] // *Pediatr Res.* – 2014. – Vol.75. – P.241-250.
3. Scholl T.O. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy / T.O. Scholl, W.G. Johnson // *Am J Clin Nutr.* – 2000. – Vol.71. – P.1295S-1303S.
4. Fekete K. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation / K. Fekete, C. Berti, M. Trovato // *Nutrition Journal.* – 2012. – Vol. 11. – P.75.
5. Горovenко Н.Г. Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов ACE (I/D), AT2R1 (A1166C), TNF-a (G308A), MTHFR (C677T) и их комбинаций с риском развития перинатальной патологии и сокращением сроков гестации / Н.Г. Горovenко, С.П. Кирьяченко, З.И. Россоха // *Биополимеры и клетка.* – 2011.– №3(27). – С.206-213.
6. Janet S. Sinsheimer Gene-Gene Interaction in Maternal and Perinatal Research [Електронний ресурс] / Janet S. Sinsheimer, Robert C. Elston, Wenjiang J. Fu // Hindawi Publishing Corporation Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2010. – Режим доступу: doi:10.1155/2010/853612
7. Homocystinuria due to deficiency of N(5,10)-methylenetetrahydrofolate reductase activity [Електронний ресурс].–Режим доступу: <http://omim.org/>
8. Роль генетичних та середовищних факторів у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу [Електронний ресурс].– Режим доступу: <http://referat.co/ref/111365>

Висновки

1. У новонароджених основної групи виявлено значимі, на відміну від групи порівняння, відхилення показників фолатного обміну (зростання рівня гомоцистеїну та зниження рівня фолатів у сироватці крові на першу добу життя), що мали сталий характер впродовж трьох діб та корелювали між собою та загальною активністю глутатіонтрансферази.

2. Зміни показників фолатного обміну в новонароджених впродовж перших трьох діб життя достовірно відрізнялися у групах обстежених (у основній групі не було достовірного зниження рівня гомоцистеїну та фолатів у сироватці крові, а у групі порівняння достовірно знижувався рівень фолатів та зростав рівень гомоцистеїну у сироватці крові) та корелювали із загальною активністю глутатіонтрансферази.

3. Динаміка зміни біохімічних показників фолатного обміну на першу та третю добу були асоційовані з впливом поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1, MTHFR та ACE, для яких було з'ясовано синергічну взаємодію у розвитку перинатальної асфіксії тяжкого ступеня в новонароджених.

4. Побудовано шестилокусну прогностичну модель міжгенної взаємодії GSTT1/ GSTM1/ MTHFR/ACE/TNF-a/ AT2R1 у розвитку перинатальної асфіксії тяжкого ступеня та супутніх генетично обумовлених порушень фолатного обміну у новонароджених (прогностична цінність – 91,47%).

5. Комплексний аналіз несприятливих поліморфних варіантів генів GSTT1, GSTM1, MTHFR, ACE, TNF-a, AT2R1 є перспективним для прогнозування несприятливого перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених у клінічній практиці.

**ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ
НАРУШЕНИЯ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
АСФИКСИЕЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ**

*З.И. Россоха^{1,2}, Н.Г. Горовенко², В.И. Похилько³,
С.П. Кирьяченко^{1,2}, Н.В. Ольхович²*

ГУ «Референс-центр по молекулярной
диагностике МЗ Украины»¹

(г. Киев, Украина)

ГУ «Институт генетической и регенеративной
медицины НАМН»²

(г. Киев, Украина)

ВГУЗ «Украинская медицинская
стоматологическая академия»³

(г. Полтава, Украина)

**GENETICALLY SPECIFIED DISORDERS
OF FOLATE METABOLISM
IN NEONATES WITH
CRITICAL CONDITIONS**

*Z.I. Rossokha^{1,2}, N.G. Gorovenko², V.I. Pokhilko³,
S.P. Kyriachenko^{1,2}, N.V. Olkhovych²*

SI «Reference-Centre on Molecular Diagnostics
of the Ministry of Public Health of Ukraine»¹

(Kyiv, Ukraine),

SI «Genetic and Regenerative Medicine Institute, the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine»²

(Kyiv, Ukraine)

Higher Medical Educational Institution «Ukrainian
Medical Stomatological Academy»³

(Poltava, Ukraine)

Резюме. Статья посвящена изучению влияния генетического полиморфизма на особенности фолатного обмена и антиоксидантной защиты у новорожденных с перинатальной асфиксией тяжелой степени.

Целью исследования было изучение изменений показателей фолатного обмена, антиоксидантной защиты и их взаимосвязи с генетическим полиморфизмом для определения вклада генетически обусловленных нарушений фолатного обмена в развитие перинатальной асфиксии тяжелой степени. Для выполнения работы обследовано 45 новорожденных (гестационный возраст 38-40 недель) с перинатальной асфиксией тяжелой степени (основная группа) и 30 новорожденных (гестационный возраст 38-40 недель) с физиологическим течением раннего неонатального периода (группа сравнения). Обследованные дети находились в послеродовых отделениях и отделениях интенсивной терапии новорожденных областного и городского родильного дома города Полтавы. Выявлены значимые различия показателей гомоцистеина, фолатов в сыворотке крови и активности глутатионтрансферазы у новорожденных обследованных групп в течение первых трех суток жизни, для которых установлено различной силы корреляцию. Динамика изменений показателей фолатного обмена на третьи сутки жизни, по сравнению с первыми сутками, достоверно отличалась в группах обследованных новорожденных и коррелировала с показателями антиоксидантной защиты. Были определены особенности динамики показателей фолатного обмена, характеризующие фолатзависимые и антиоксидантные метаболические процессы перинатального периода. Анализ влияния межгенного взаимодействия на развитие нарушений фолатного обмена и перинатальной асфиксии тяжелой степени установил ассоциацию с полиморфизмом генов GSTT1, GSTM1, MTHFR, ACE, TNF- α , AT2R1. Было установлено синергическое взаимодействие между полиморфными вариантами генов GSTT1 и GSTM1, MTHFR и ACE. Полиморфные варианты перечисленных генов ассоциировались с динамикой изменений показателей фолатного обмена. При выполнении работы было установлено лучшую прогностическую модель межгенного взаимодействия в развитии перинатальной асфиксии тяжелой степени и генетически обусловленных нарушений фолатного обмена у новорожденных (прогностическая ценность - 91,47%). Анализ неблагоприятных полиморфных вариантов генов GSTT1, GSTM1, MTHFR, ACE, TNF- α , AT2R1 является перспективным для прогнозирования неблагоприятного течения раннего неонатального периода у новорожденных в клинической практике.

Ключевые слова: фолатный обмен; полиморфизм генов; перинатальная асфиксия.

Summary. The paper deals with the influence of genetic polymorphisms on the features of folate metabolism and antioxidant protection in newborns with critical conditions in neonatal period.

The **objective** of the study was to examine changes in folate metabolism, antioxidant defense indicators and their relationship with genetic polymorphism to determine the contribution of genetically determined folate metabolism disorders in the development of critical conditions in newborns. To perform the work 45 infants were examined (gestational age 38-40 weeks) with critical conditions of the early neonatal period (the main group) and 30 infants (gestational age 38-40 weeks) with physiological early neonatal period (the comparison group). Examined children were in obstetric and neonatal intensive care units of the Regional Maternity Hospital in Poltava. There were significant differences in the indices of homocysteine, folate and serum glutathione transferase activity in newborns of the examined groups during the first three days of life, with varying strength correlation found. Dynamics of the indices of folate metabolism on the third day of life as compared to the first day was significantly different in the newborns from the main groups and correlated with the indices of antioxidant protection. The peculiarities of the dynamics of folate metabolism indices, characterizing antioxidant and folate dependent metabolic processes in the perinatal period, were determined. The analysis of the intergenic interaction impact on the development of folate metabolism disorders and critical conditions revealed association with polymorphisms of GSTT1, GSTM1, MTHFR, ACE, TNF- α , AT2R1 genes. Synergistic interaction between polymorphic variants of genes GSTT1 and GSTM1, MTHFR and ACE was found. Polymorphic variants of these genes associated with changes in the dynamics of folate metabolism indicators. In the course of the study the best predictive model of intergenic interaction in the development of critical conditions and genetically determined folate metabolism disorders in newborns was found (predictive value - 91.47%). Analysis of unfavorable polymorphic variants in GSTT1, GSTM1, MTHFR, ACE, TNF- α , AT2R1 genes is a perspective one to predict unfavourable early neonatal period in newborns in clinical practice.

Key words: folate metabolism; gene polymorphism; critical conditions of newborns.

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

УДК: 616.34-002-071-07-053.3

**Ю.Д.Годованец, А.С.Годованец,
Т.А.Дроник**Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»
(г.Черновцы, Украина)**АСПЕКТЫ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ
СИНДРОМА РАЗДРАЖЁННОГО
КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО
ВОЗРАСТА**

Резюме. В статье представлены современные представления о синдроме раздражённого кишечника (СРК) у детей грудного возраста. СРК – функциональное кишечное расстройство, при котором абдоминальная боль или дискомфорт ассоциируются с актом дефекации или изменением деятельности кишечника и особенностями акта дефекации. Это единое заболевание с разными вариантами течения, причинно связанное с нарушением регулирующей роли центральной нервной системы (ЦНС) и вегетативными дисфункциями, что приводит к развитию прежде всего двигательных расстройств со стороны толстой кишки и проявляется нарушениями акта дефекации, изменением частоты и качества стула, сопровождается абдоминальной болью.

Основные аспекты этиопатогенеза патологии: отягощенная наследственность, повышенная чувствительность толстой кишки к растяжению, ферментативная недостаточность и дисбаланс нейроэндокринных механизмов, расстройства эндокринной системы кишечника, что приводит к усилению кишечной моторики, секреции, активации кининовой системы, возникновению болевой импульсации, нарушению регуляции психических и сенсорных функций. Основные факторы, играющие роль в патогенезе СРК: нарушение регулирующей роли ЦНС и развитие вегетативных дисфункций; нарушения моторики и кишечного биоценоза, что может рассматриваться как пусковой механизм СРК и/или как следствие этого заболевания.

Оцениваются диагностические критерии, подходы к трактовке результатов исследования и принципы лечения СРК у детей. Предварительный диагноз СРК устанавливается на основании клинических данных, окончательный диагноз — на основании сочетанной оценки клинических и параклинических исследований. Обязательным исследованием, к которому необходимо прибегнуть при постановке или исключении диагноза СРК, является ректороманоскопия.

Представлены результаты клинико-параклинического исследования у детей с клиническими проявлениями СРК в возрасте 3-4 лет, в испражнениях которых отмечался значительно более высокий уровень альбумина, А1-АТ, кальпротектина и sIgA по сравнению с детьми контрольной группы, что свидетельствует о наличии местного воспаления, повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника и местной аллергической реакции, что может быть предиктором развития в дальнейшем у детей атопического дерматита. Вышеуказанные изменения сопровождаются значительными изменениями микробиоценоза кишечника, что проявляется сниженным содержанием физиологической микрофлоры с преобладанием колоний условно-патогенных микроорганизмов. Диагноз СРК – это диагноз исключения, он может быть верифицирован лишь при условии исключения других заболеваний (прежде всего воспалительных заболеваний кишечника).

Лечение СРК требует комплексной терапии с применением препаратов сочетанного регулирующего действия, должно быть строго дифференцированным с учетом клинического варианта течения и индивидуальной реакции больного, обоснованного и продуманного назначения лекарственных препаратов, соблюдения необходимых сроков лечения для предупреждения рецидива симптомов.

Ключевые слова: кишечника раздраженного синдром; диагностические методы пищеварительные; клиническое исследование; младенец, питания расстройства.

Синдром раздражённого кишечника (СРК) – один из наиболее частых диагнозов в практической гастроэнтерологии у детей всех возрастных категорий. Синонимами СРК являются: дискинезия кишечника, дискинезия толстой кишки, функциональная колопатия, спастическая толстая кишка, невроз кишки, психогенный понос, психогенный метеоризм, синдром психогенного беспокойства кишок, синдром раздраженной толстой кишки и т.д.

В МКБ-Х СРК классифицирован под рубрикой К58. От СРК следует отличать соматогенную вегетативную дисфункцию нижней части желудочно-кишечного тракта (F45.3.32), представляющую собой неврогенное расстройство, характеризующееся полисистемностью поражения, а не только дисфункцией толстой кишки, и заболевания (симптомы),

объединенные в рубрике К59 – «констипация», «функциональная диарея», «летучая прокталгия».

Согласно Римским критериям III (2003–2005 гг.), СРК определяют как функциональное кишечное расстройство, при котором абдоминальная боль или дискомфорт ассоциируются с актом дефекации или изменением деятельности кишечника и особенностями акта дефекации. Общепринятым определением СРК является «комплекс кишечных расстройств, вызванных преимущественно нарушением двигательной функции без морфологических изменений слизистой оболочки» либо «дисрегуляторное общее заболевание, дистальными проявлениями которого являются патологические изменения секреции и в большей степени моторики, продолжительностью более 3 месяцев».

Следует упомянуть высказывание В.Т. Ивашкина и А.А. Шептулина (2001): «Очень вероятно, что СРК является и не патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и не заболеванием центральной нервной системы или психической сферы, а скорее всего, это некое новое бионейропсихосоциальное состояние человека, формирующееся в экстремальных социальных условиях и проявляющееся гипервосприятием и гиперреактивностью организма».

Однако, с клинической точки зрения, следует считать, что СРК – это, безусловно, не группа заболеваний, а единое заболевание с разными вариантами течения, причинно связанное с нарушением регулирующей роли центральной нервной системы и вегетативными дисфункциями, что приводит к развитию прежде всего двигательных расстройств со стороны толстой кишки и проявляется нарушениями акта дефекации, изменением частоты и качества стула, сопровождается абдоминальной болью. Иными словами, СРК представляет собой типичное психосоматическое заболевание.

Среди этиологических факторов, приводящих к развитию СРК, наиболее значимыми являются: отягощенная наследственность, повышенная чувствительность толстой кишки к растяжению, ферментативная недостаточность и дисбаланс нейроэндокринных механизмов, расстройства эндокринной системы кишечника – дисбаланс пептидных гормонов и биогенных аминов (серотонин, субстанция P, мотилин) приводит к усилению кишечной моторики, секреции, активации кининовой системы, возникновению болевой импульсации, нарушению регуляции психических и сенсорных функций.

Развитию заболевания с момента рождения ребёнка способствуют такие факторы, как:

- неблагоприятный акушерский анамнез матери,
- ранний перевод на искусственное вскармливание,
- аллергические реакции на продукты питания,
- гипотрофия на первом году жизни,
- перенесенные кишечные инфекции, гельминтозы лямблиоз,
- нарушения режима питания,
- недостаток пищевых волокон,
- злоупотребление углеводами,
- недостаток белка в пище,
- гипоксически-ишемические изменения нервной системы, перенесенные внутриутробно или в процессе родов.

В патогенезе СРК играют роль три основных фактора: нарушение регулирующей роли ЦНС и развитие вегетативных дисфункций; нарушения моторики и нарушения кишечного биоценоза.

Следует различать кратковременный и отсроченный механизмы нарушения регулирующей роли нервной системы. Моментальный механизм: стресс → выброс нейромедиаторов → нарушение кишечной моторики → изменение состава химуса → нарушение состояния слизистой оболочки (СО) → дисбиоз толстой кишки. Отсроченный механизм: хронический стресс → нарушения кишечного биотопа → расстройства моторики. Вегетативные расстройства проявляются гиперреактивностью обоих отделов вегета-

тивной нервной системы.

Механизм моторных нарушений может быть представлен следующим образом: нарушение взаимоотношений центральной регуляции с энтеральной нервной регуляцией → повышенная возбудимость и сократительная активность кишечной мускулатуры → ускоренный пассаж кишечного химуса → нарушение расщепления углеводов → микробное сбраживание углеводов → развитие дисбактериоза → усиление бродильных процессов → скопление органических кислот и осмотически активных веществ → раздражение кишечной стенки → увеличение объема содержимого → раздражение кишечной стенки → избыточное газообразование → увеличение объема содержимого → растяжение стенки кишки → усиление перистальтики (гиперкинезия кишки) → диарея → чередование с запором вследствие периодической дисрегуляторной гипокинетической дискинезии кишечника.

Нарушение кишечного биоценоза может рассматриваться как пусковой механизм СРК и/или как следствие этого заболевания. Как пусковой механизм, дисбиоз кишечника может быть представлен следующим образом: изменение количественного и качественного состава кишечной флоры → нарушение процессов метаболизма → дефицит микронутриентов → снижение иммунитета → стрессовое воздействие на кишечный эпителий → переключение метаболизма колонцитов с цикла Кребса на анаэробный вариант гликолиза → изменение порога чувствительности рецепторов → нарушения моторики.

Однако дисбиоз кишечника может явиться и следствием СРК, что обусловлено: нарушением центральной регуляции кишечной перистальтики (стресс, нерациональное питание, повторные заболевания) → дискинезией кишечника → нарушениями микробного гомеостаза → дисбактериозом → нарушениями микроциркуляции и трофики тканей кишечной стенки → активацией свободнорадикального окисления → нарушением функции биомолекул (разрывы нуклеиновых кислот, полимеризация углеводов, активация перекисного окисления липидов, дегградация молекул соединительной ткани).

Римские критерии III предлагают следующую классификацию СРК:

- СРК с запором – твердый или шероховатый стул > 25 % и расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул < 25 % из числа опорожнений кишечника.
- СРК с диареей – расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул > 25 % и твердый или шероховатый стул < 25 % из числа опорожнений кишечника.
- Смешанный СРК – твердый или шероховатый стул > 25 % и расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул > 25 % из числа опорожнений кишечника.
- Неклассифицированный СРК – недостаточная выраженность отклонений консистенции стула для перечисленных вариантов.

Клинические проявления СРК в свете Римских критериев III также расширены и уточнены. Они разделены на основные и подтверждающие кли-

нические критерии, которые имеют диагностическое значение.

Рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца при СРК должны ассоциироваться с 2 или 3 следующими признаками:

- начало, ассоциирующееся с изменением частоты стула;
- начало, ассоциирующееся с изменением формы (внешнего вида) стула;
- улучшение после акта дефекации.

Подтверждающими критериями СРК являются:

- ненормальная частота стула – меньше 3 в неделю или больше 3 в день;
- неправильная форма кала – шероховатый, твердый, расслабленный, водянистый;
- натуживание при дефекации;
- безотлагательность акта дефекации или чувство неполного опорожнения кишечника, наличие слизи и вздутие живота.

Подтверждающие критерии, по мнению авторов Римских критериев III, не являются частью диагностических критериев. Иными словами, обязательные критерии всегда должны присутствовать у больных СРК, а подтверждающие могут быть или не быть, но при отсутствии обязательных критериев диагностического значения они не имеют.

При постановке клинического диагноза СРК авторы критериев предлагают ориентироваться на так называемую Бристольскую шкалу формы стула:

- отдельные твердые глыбки подобно орехам (пассаж затруднен);
- имеющий форму колбаски, шероховатый;
- подобный колбаске, но с трещинами на ее поверхности;
- мягкие комочки с четкими гранями (пассаж легкий);
- пушистые комочки с рваными гранями, кашицеобразный стул;
- водянистый, никаких твердых частей, полностью жидкий.

Безусловно, Римские критерии III, характеризующие СРК с клинической точки зрения, должны учитываться при постановке клинического диагноза заболевания. Однако при этом не следует забывать, что диагноз СРК может быть установлен лишь при отсутствии так называемых симптомов «тревоги», или «красных флагов», выделенных еще Римскими критериями II (1999 г.). Среди этих симптомов прежде всего необходимо обратить внимание на немотивированную потерю массы тела; наличие симптоматики в ночное время, что нехарактерно для функциональной патологии; преобладание постоянной интенсивной боли в животе как ведущего, а иногда и единственного симптома поражения ЖКТ; температурную реакцию; увеличение паренхиматозных органов; лейкоцитоз, анемию, увеличение СОЭ; примесь крови к калу. Наличие хотя бы одного из перечисленных симптомов «тревоги» делает диагноз СРК весьма сомнительным и определяет необходимость дальнейшего тщательного исследования больного, так как диагноз СРК – это диагноз исключения уже на этапе клинического исследования больного.

Предварительный диагноз СРК, как отмечен-

но выше, безусловно, устанавливается на основании клинических данных, объединенных Римскими критериями III. Однако это именно предварительный диагноз, так как окончательное суждение о сущности патологического процесса (верификации заболевания) следует составить на основании сочетанной оценки клинических и параклинических исследований. Диагноз СРК, как уже отмечалось выше, – это диагноз исключения, он может быть верифицирован лишь при условии исключения других заболеваний (прежде всего воспалительных заболеваний кишечника).

Обязательным исследованием, к которому необходимо прибегнуть при постановке или исключении диагноза СРК, является ректороманоскопия. Этот метод в педиатрической гастроэнтерологии следует предпочесть колоноскопическому, так как последний инвазивен, требует специальной аппаратуры, проводится, как правило, под общей анестезией в специализированных учреждениях и необходим лишь в отдельных случаях, преимущественно при подозрении на неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Для подтверждения или исключения СРК вполне достаточно ректороманоскопии. Необходимо лишь правильно подойти к оценке результатов исследования.

Ректоскопически диагноз СРК может быть установлен лишь при отсутствии воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки или, как считают преимущественно зарубежные исследователи, также при наличии поверхностных катаральных, обратимых, переходящих изменений. С точки зрения классической патоморфологии последнее утверждение, безусловно, неверно, поскольку даже поверхностные катаральные, обратимые, переходящие изменения все-таки являются отражением и следствием воспалительного процесса. Это подтверждается многочисленными гистологическими исследованиями, проведенными как у взрослых, так и у детей, которые свидетельствуют о том, что даже при отсутствии каких-либо изменений ректороманоскопически морфологическое исследование нередко выявляет четкие признаки наличия поверхностного или даже атрофического процесса, не говоря уже о случаях, когда ректоскопически выявляются поверхностные катаральные изменения. Отсюда следует вывод, что даже отрицательный результат ректороманоскопического исследования (отсутствие визуальных изменений СО) отнюдь не исключает возможности воспалительного процесса.

Многие авторы, изучавшие заболевания кишечника, говорят о том, что клиническая симптоматика СРК обусловлена прежде всего двигательными нарушениями кишок вследствие расстройств регулирующих функций ЦНС и вегетативных дисфункций. Именно нарушения моторики, а не минимальные морфологические изменения (поверхностные катаральные, обратимые, переходящие) обуславливают клинические проявления заболевания. Поэтому при проведении терапии СРК не так уж важно, имеются или отсутствуют поверхностные изменения слизистой оболочки толстой кишки. Противовоспалительной терапии они, как правило, не требуют, и лечение должно

быть в первую очередь направлено на восстановление нарушенных функций ЦНС, восстановление моторики и ликвидацию проявлений кишечного дисбиоза.

Макроскопически в стуле у детей, как правило, отмечается слизь и непереваренные остатки пищи. Копрограмма характеризуется повышенным содержанием нейтрального жира, большим количеством эпителия и лейкоцитов.

Результаты дополнительных методов исследования свидетельствуют о наличии признаков местного воспаления. В испражнениях детей, имевших клинические признаки СРК, наблюдается высокий уровень альбумина, α 1-антитрипсина (А1-АТ), кальпротектина и sIgA по сравнению со здоровыми детьми. Высокие показатели уровней альбумина, кальпротектина и А1-АТ свидетельствуют также о повышении проницаемости слизистой оболочки кишечника. Кроме того, высоким уровнем А1-АТ можно объяснить снижение активности ряда протеолитических ферментов - химотрипсина, трипсина, эластазы, гиалуронидазы, протеаз лейкоцитов. Высокий уровень sIgA в испражнениях у детей свидетельствует о наличии местной аллергической реакции слизистой кишечника, что может быть одним из компонентов нарушения местного иммунитета как одного из звеньев патогенеза воспаления слизистой оболочки кишечника. Факт высокого уровня sIgA может быть одним из предикторов развития в дальнейшем проявлений atopического дерматита.

Вышеуказанные изменения копрофильтра сопровождаются также значительными изменениями микробиома кишечника, а именно, сниженным содержанием физиологической микрофлоры с преобладанием колоний условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) – пептококков, пептострептококков, кишечной палочки, стафилокока, протей и грибов рода *Candida*. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, известный в англоязычной литературе как «bacterial overgrowth», вероятно, является одной из причин нарушений кишечного всасывания. Согласно литературных данных, синдром избыточного роста микрофлоры может быть обусловлен, в частности, нарушением так называемого «клиренса кишечника», то есть, ослабленными свойствами кишечника элиминировать патогенные или УПМ. При этом отмечается снижение активности защитных механизмов, поддерживающих постоянство микробиома, в том числе, отмечается снижение фагоцитарной функции макрофагов, синтеза бактерицидных веществ, который в норме блокирует адгезию микроорганизмов на слизистой оболочке кишечника. Таким образом возникает ситуация, когда с одной стороны, микробиологический дисбаланс вызывает развитие местного воспаления, с другой стороны, - воспаление с аллергическим компонентом поддерживает стойкие клинические проявления и резидивы СРК.

Учитывая тот факт, что уточнённые клинические проявления СРК обусловлены комплексом этиопатогенетических факторов и механизмов, принципы лечения патологии должны основываться на нормализации деятельности

центральной и вегетативной нервной системы, нормализации нарушенной моторики кишечника, уменьшении местного воспаления и восстановлении кишечного биоценоза.

Лечение пациентов с СРК должно быть строго дифференцировано с учетом клинического варианта течения. Первичный курс продолжается не менее 6–8 недель, последующий – не менее 1–3 месяцев. Лечение следует индивидуализировать, учитывая личностные особенности ребенка.

Очень важна рациональная организация гигиенического и диетического режима, элементы психотерапии, создание психологического микроклимата в социальном окружении, регулярные прогулки, водные процедуры, занятия ЛФК, выработку навыков ежедневной регулярной дефекации.

Диетический режим при СРК предусматривает ограничение или исключение животных жиров, цитрусовых, шоколада, бобовых, капусты, молока, черного хлеба, газированных напитков, кваса, изюма, винограда. При диарее ограничиваются продукты, содержащие лактозу и фруктозу, назначается диета, соответствующая типу дисфункции кишечника. Пища дается небольшими порциями, 5–6 раз в сутки.

При недостаточной эффективности перечисленных методов следует использовать ряд медикаментозных средств, назначение которых базируется на этиопатогенетических механизмах СРК. Для нормализации нарушенных функций ЦНС и вегетативной нервной системы, кроме психорелаксотерапии, используют седативные препараты. Для коррекции нарушенной моторики назначают прокинетики - при гипокинезии кишок, М-холиноблокаторы - при гиперкинетической дискинезии. При склонности к запорам обычно назначают препараты лактулозы, при поносе – вяжущие средства. Для нормализации кишечного биоценоза целесообразно использование пробиотических препаратов. Безусловно, выбор того или иного лекарственного средства должен определяться показаниями и личным опытом лечащего врача.

Следует отметить, что лечение СРК – это сложная и требующая длительного времени задача. Однако применение комплексной терапии с учётом индивидуальной реакции больного, дифференцированный подход к назначению лекарственных препаратов в каждом конкретном случае, соблюдение необходимых сроков лечения, максимально доверительный контакт с больным ребенком и его родителями в большинстве случаев позволяют достичь удовлетворительных результатов.

Однако, принимая во внимание многофакторность природы СРК, целесообразность комплексного подхода к терапии данной патологии, необходимо, наряду с существующими рекомендациями, дальнейшее совершенствование программы лечения и реабилитации данной группы пациентов. Подтверждением этому является сочетанный характер нарушений функций кишечника с так называемыми стойкими «реактивными» изменениями моторики и абсорбционной функции кишечника, которые приводят к недостаточности процессов внутриполостного пищеварения, дисбиотическим сдвигам, что в

свою очередь усугубляет местную иммунологическую реакцию. В связи с вышеизложенным, приоритетом в назначении, с нашей точки зрения, должны быть препараты, имеющие комплексное нормализующее действие на биологические регуляторные системы, способные корректировать патологию на её функциональном этапе, не допуская развития стойких органических изменений.

зующее действие на биологические регуляторные системы, способные корректировать патологию на её функциональном этапе, не допуская развития стойких органических изменений.

Література

1. Абатуров А. Е. Эффективность М-холинолитических средств при лечении кишечной колики у детей / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко // Современная педиатрия. – 2008. – №1. – С. 57-62.
2. Александрова В.А. Критерии дифференциальной диагностики синдрома раздраженной кишки в детском возрасте / В.А. Александрова, С.В. Рычкова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – 2005. – С. 20-29.
3. Аряев Н.Л. Клиническое значение препарата Риабал при кишечных коликах и синдроме регургитации у детей первых месяцев жизни / Н.Л. Аряев, Л.В. Васильченко // Здоровье ребенка. – 2011. – №5(32). – С.49–52.
4. Белоусова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника в детском возрасте: особенности формирования, клинической симптоматики, диагностики и дифференциальной диагностики / О.Ю. Белоусова // Врачебная практика. – 2003. – №6. – С. 57-63.
5. Белоусов Ю.В. Синдром раздраженного кишечника у детей – диагноз исключения или диагноз компромисса? / Ю.В. Белоусов, О.Ю. Белоусова // Здоровье ребенка. – 2008. – №6. – С. 106-109.
6. Бельмер С.В. Микробиология кишечника и основные направления коррекции ее нарушений. *Consilium medicum* / С.В. Бельмер, А.В. Малоч // Педиатрия. – 2009. – №2. – С.4-7.
7. Бельмер С.В. Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии / С.В. Бельмер, А.А. Коваленко, Т.В. Гасилина // Лечащий врач. – 2012. – №2. – С. 68-72.
8. Вакуленко Л.А. Использование метода биопунктуры при лечении болевых синдромов различной этиологии / Л.А. Вакуленко // Биологическая медицина. – №3. – 2010. – С. 32-34.
9. Дорофеев А. Э., Рассохина О. А. Синдром раздраженного кишечника – современный взгляд на проблему / А. Э. Дорофеев, О. А. Рассохина // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 358. – С. 10 - 21.
10. Кюстерман К. Антигомотоксическая терапия заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы / К. Кюстерман // Биологическая медицина. – №2. – 2010. – С. 33-37.
11. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника / Н.А. Агафонова, Э.П. Яковенко, А.С. Прянишникова и др. // Лечащий врач. – 2011. – № 7. – С.10–14.
12. Смит А. Антигомотоксическая терапия и женское здоровье / А. Смит // Биологическая медицина. – №1. – 2009. – С. 63-64.
13. Самсонов А. А. Синдром раздраженного кишечника — болезнь со многими неизвестными, некоторые терапевтические аспекты / А. А. Самсонов, Е. Ю. Плотникова, Н. Г. Андреев и др. // Лечащий врач. – 2012. – №2. – С.34-46.
14. Современные аспекты дифференциальной диагностики синдрома раздраженного кишечника / В.Г. Передерий, К.С. Пучков, В.В. Чернявский [и др.] // Мистецтво лікування. – 2010. – №4. – С. 64-66.
15. Харченко Н.В. Особенности лечения больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами / Н.В. Харченко., Н.Д. Опанасюк // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 1 (69). – С.105-110.
16. Шадрін О. Г. Фактори ризику та прогнозування розвитку синдрому подразненого кишечника у дітей / О. Г. Шадрін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 1. – С. 13-16.
17. Щербак И.Б. Рациональная спазмолитическая терапия абдоминального болевого синдрома / И.Б. Щербак // Укр. мед. часопис. – 2012. – №2 (88). – С. 94-99.
18. Bassett J.T. A review of irritable bowel syndrome and an update on therapeutic approaches / J.T. Bassett, B.D. Cash // *Expert Opin Pharmacother.* – 2008. – №9 (7). – P.1129-43.
19. Camilleri M. Current medical treatments of dyspepsia and irritable bowel syndrome/ M. Camilleri, J.F. Tack // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2010. – № 3 (39). – P. 481-93.
20. Caplan A. Validation of the pediatric Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders using the questionnaire on pediatric gastrointestinal symptoms/ A. Caplan, L. Walker, A. Rasquin // *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 2005. — V. 41, № 3. — P. 305–316.
21. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ C. Di Lorenzo, R.B. Colletti, H.P. Lehmann [et al.]// *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2005. – V. 40, № 3. – P. 249–261.
22. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies/ Drossman D.A. et al. // *Aliment. Pharmacol.* – 2009. – № 29. –P. 329–341.
23. Costs of health care for irritable bowel syndrome, chronic constipation, functional diarrhea and functional abdominal pain / K.A. Nyrop, O.S., Pallsson R.L. Levy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – V. 26, № 2. – P. 237-242.
24. Di Lorenzo C. Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ C. Di Lorenzo, R.B. Colletti, H.P. Lehmann [et al.]// *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2005. – V. 40, № 3. – P. 245-248.
25. Dong L. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in China: a schoolbased study / L. Dong, L. Dingguo, X. Xiaoxing, L. Hanming // *Pediatrics.* – 2005. – V. 116, № 3. – P. 393–396.
26. Eamonn M. M. What we have learned about colonic motility: normal and disturbed/ M. M. Eamonn // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – № 26. – P. 53 - 60.
27. Ford A. C. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* – 2008. – № 337. – P. 2313.
28. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Feb. 881 p. (Clinical guideline; no. 61)
29. Nijevitch A.A. Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in school children in Russia/ A.A. Nijevitch, P.L. Shcherbakov // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – V. 19, № 5. – P. 490–496.
30. Reshetnikov O.V. Prevalence of dyspepsia and irritable bowel syndrome among adolescents of Novosibirsk, western Siberia/ O.V. Reshetnikov, S.A. Kurilovich, D.V. Denisova [et al.] // *Int. J. Circumpolar Health.* – 2001. –V. 60, № 2. – P. 253–257.
31. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management /Spiller R. et al. // *Gut.* – 2007. – №56. – P. 1770–1798.
32. Weydert J.A. Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain/ Weydert J.A. Weydert, T.M. Ball, M.F. Davis // *Pediatrics.* – 2003. – V. 111, № 1. – P. e1–11.
33. Yang Y.J. Shortterm recurrent abdominal pain related to Helicobacter pylori infection in children/ Y.J. Yang, B.S. Sheu, S.C. Lee, J.J. Wu // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – V. 20, № 3. – P. 395–400.

**АСПЕКТИ КЛІНІКИ І ДІАГНОСТИКИ
СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА
У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ**

Ю.Д.Годованець, О.С.Годованець, Т.А.Дроник

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

Резюме. У роботі висвітлені сучасні уявлення щодо синдрому подразненого кишечника (СПК) у дітей. СПК - функціональний кишковий розлад, при якому абдомінальний біль або дискомфорт асоціюються з актом дефекації або зміною діяльності кишечника та особливостями акту дефекації. Це єдине захворювання з різними варіантами перебігу, що причинно пов'язане з порушенням регулюючої ролі центральної нервової системи (ЦНС) і вегетативними дисфункціями, що призводить до розвитку насамперед рухових розладів з боку товстої кишки і проявляється порушеннями акту дефекації, зміною частоти і якості стільця, супроводжується абдомінальним болем. Основні аспекти етіопатогенезу: обтяжена спадковість, підвищена чутливість товстої кишки до розтягнення, ферментативна недостатність і дисбаланс нейроендокринних механізмів, розлади ендокринної системи кишечника, що призводить до посилення кишкової моторики, секреції, активації кінінової системи, виникненню больової імпульсації, порушенню регуляції психічних і сенсорних функцій. Основні фактори, що відіграють роль у патогенезі СПК: порушення регулюючої ролі ЦНС і розвиток вегетативних дисфункцій; порушення моторики і порушення кишкового біоценозу, яке може розглядатися як пусковий механізм СПК та / або як наслідок цього захворювання.

Оцінюються діагностичні критерії, підходи до трактування результатів дослідження та принципи лікування СПК у дітей. Попередній діагноз СПК встановлюється на підставі клінічних даних, остаточний діагноз - на підставі поєднаної оцінки клінічних та параклінічних досліджень. Обов'язковим дослідженням, до якого необхідно вдаватися при постановці або виключення діагнозу СПК, є ректороманоскопія.

Представлені результати клініко-параклінічного дослідження у дітей з клінічними проявами СПК у віці 3-4 років, у випорожненнях яких відзначався значно вищий рівень альбуміну, А1-АТ, кальпротектину та sIgA в порівнянні з дітьми контрольної групи спостереження, що свідчить про місцеве запалення з підвищенням проникливості слизової оболонки кишечника, а також, наявність місцевої алергічної реакції слизової кишечника, що може бути предиктором розвитку у подальшому atopічного дерматиту. Вищевказані зміни супроводжуються значними змінами мікробіоценозу кишечника, що проявляється зменшеним вмістом фізіологічної мікрофлори з переважанням колоній умовно-патогенних мікроорганізмів.

Діагноз СПК - це діагноз виключення, він може бути верифікований лише за умови виключення інших захворювань (насамперед запальних захворювань кишечника).

Лікування СПК вимагає комплексної терапії із застосуванням препаратів поєднаного регулюючого впливу, має бути суворо диференційованим з урахуванням клінічного варіанту перебігу та індивідуальної реакції хворого, обгрунтованого і продуманого призначення лікарських препаратів, дотримання необхідних термінів лікування для попередження рецидиву симптомів.

Ключові слова: кишечника подразненого синдрому; діагностичні методи травні; клінічне дослідження; немовля, харчування розлади.

**THE ASPECTS OF CLINICAL MANIFESTATION
AND DIAGNOSTICS OF IRRITABLE BOWEL
SYNDROME IN INFANTS**

Yu. D. Hodovanets, A.S. Godovanets, T.A. Dronyk

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary. The work deals with the present conceptions concerning irritable bowel syndrome (IBS) in infants. IBS is a functional intestinal disorder when abdominal pain or discomfort are associated with defecation, or changes of the intestinal function and peculiarities of defecation. It is the only disease with various variants of the course connected with disorders of a regulating role of the central nervous system and vegetative dysfunctions resulting, first of all, in the development of motor disorders of the large intestine and is manifested by defecation disorders, changes of frequency and quality of stools, and is accompanied by abdominal pain. The main aspects of etiopathogenesis are: compromised heredity, increased sensitivity of the large intestine to extension, enzymatic insufficiency and imbalance of neuroendocrine mechanisms, disorders of the intestinal endocrine system, leading to the intensification of the intestinal motor function, secretion, activation of the kinin system, occurring of pain impulses, regulative disorders of psychic and sensory functions. The main factors playing their role in IBS pathogenesis are: disorders of a regulating role of the CNS and development of vegetative dysfunctions; motor disorders and disorders of intestinal biocoenosis, which can be treated as a target mechanism of IBS and/or as the consequence of the disease.

Diagnostic criteria, approaches to interpret the findings of the study and the principles of IBS treatment in infants are estimated. The initial diagnosis of IBS is made on the basis of clinical signs, the final diagnosis – on the basis of a combined estimation of clinical and paraclinical examinations. Proctosigmoidoscopy is a compulsory examination which should be performed to make or exclude the diagnosis of IBS.

The results of clinical-paraclinical examinations of infants with clinical signs of IBS, aged 3-4 years, are presented. Much more considerable level of albumin, A1-AT, calprotectin and sIgA were found in their evacuations as compared to the infants of the control group which is indicative of a local inflammation, increased permeability of the intestinal mucus and local allergic reaction, which can be a predictor to develop further atopic dermatitis. The changes mentioned above are accompanied by considerable alterations of intestinal microbiocoenosis, which is manifested by a decreased content of physiological microflora with prevailed colonies of opportunistic microorganisms.

The diagnosis of IBS is the diagnosis of exclusion, it can be verified only in case other diseases are excluded (first of all, inflammatory intestinal diseases).

The treatment of IBS requires a comprehensive therapy with the use of medicines of a combined regulation action, it should be accurately differentiated considering a clinical variant of its course and individual reaction of the patient, substantiated and well-considered administration of medicines, keeping to the essential period of treatment to prevent relapsed signs.

Keywords: irritable bowel syndrome; digestive diagnostic methods; clinical research; infant feeding disorder.

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК: 618.34.36-008.64:616-053.31

А.О. Біволяріу, І.В. Каліновська

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

**ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ РОЗВИТКУ
ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
ТА ПОРУШЕНЬ СТАНУ ПЛОДА
ПРИ ПЕРЕНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Резюме. У статті представлені дані щодо механізмів патогенезу розвитку плацентарної недостатності та порушення стану плода при перенесеній вагітності. Дана характеристика порушень, які виникають у плода та новонароджених в ранньому неонатальному періоді.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність; плід; перенесена вагітність.

Перенесена вагітність відноситься до розряду проблем, які традиційно викликають значний науково-практичний інтерес, обумовлений насамперед несприятливими перинатальними результатами. Частота перенесеної вагітності коливається у межах від 3,5% до 16,0% [1,2].

У вітчизняному акушерстві вважається, що перенесена вагітність - це вагітність, що продовжується більш 287-290 днів, супроводжується внутрішньоутробним стражданням плоду і закінчується народженням дитини з ознаками біологічної незрілості, що і визначає високий ризик формування анти/інтранатального дистрес-синдрому та утрудненої неонатальної адаптації [1,2]. Частота перенесеної вагітності в Україні складає від 1,4 % до 16% (у середньому 8-10%) і не має тенденції до зниження [3,4]. За даними Т.Ф. Тимохиной (2013) частота перенесеної вагітності складає 6,9%.

Перенесена вагітність є чинником, що впливає на збільшення частоти ускладнень пологів, а також призводить до збільшення показників перинатальної захворюваності та смертності [3]. Найбільш характерними перинатальними ускладненнями перенесеної вагітності є мертвородження, асфіксія і родова травма [5,6]. При перенесеній вагітності основним фактором, що ушкоджує, для плода є внутрішньоутробна гіпоксія. Відомо, що навіть при нормально протікаючій вагітності забезпечення плода киснем є значно гіршим, ніж в організмі дорослої людини [4,5]. При перенесеній вагітності характерно потенціювання двох основних патогенетичних ланок розвитку внутрішньоутробної гіпоксії - це підвищена зрілість структур головного мозку плода і морфофункціональні інволютивні зміни у плаценті [7,8].

Першим механізмом генезу перинатальних ускладнень при перенесеній вагітності є зрілість плода і, особливо його ЦНС, на що вказують багато авторів [6,7]. Зрілі структури ЦНС відчувають потребу в кисні [9,10]. Плацента при перенесеній вагітності володіє рядом макро- і мікроскопічних, гістологічних і біохімічних особливостей [8]. Макроскопічно плацента характеризується щільною консистенцією з ділянками відкладення солей кальцію, дрібними сплюсненими часточками [11,12]. При мікроскопічному дослідженні виявляються наступні ознаки інволюції плаценти: фіброз строми великих і середніх ворсин; кола-

генізація строми термінальних ворсин із загибеллю синцитію і значною кількістю ворсин, позбавлених епітелію, з відкладенням фібрину навколо них; потовщення стінок судин великих і дрібних ворсин; периваскулярний склероз; проліферація ендотелію з облітерацією просвіту судин; підвищене випадання солей кальцію з відкладенням їх у вигляді «грудок» і «пилоподібних» скупчень; масивні поля фібриноїду в міжворсинчатому просторі; потовщення перетинок котиледонів, які доходять до базального прошарку, що свідчить про розвиток плацентарної недостатності [13,14].

Морфологічні зміни стосуються і спіральних артерій матки, при цьому виявляється звуження їхнього просвіту в децидуальному і міометральному сегменті за рахунок стовщення інтими. У просвіті судин виявляються множинні тромби, у середньому шарі - великі маси фібриноїда [14]. Перераховані зміни у плаценті обумовлюють знижене надходження кисню до плоду і порушення виведення вуглекислого газу. Таким чином, на тлі зростаючої потреби тканини головного мозку плода в кисні при перенесеній вагітності внаслідок інволютивних змін у плаценті розвивається плацентарна недостатність [11].

Одночасно, приєднується універсальний механізм захисту головного мозку плода «brain-sparing phenomenon» - синдром захисту головного мозку [13]. Він полягає у посиленні кровопостачання і підтриманні необхідного рівня оксигенації головного мозку. В основі цього механізму полягає зниження симпатичної інервації судинної стінки, що призводить до розширення просвіту мозкових судин [12].

Надалі, вазоконстрикція приймає більш розповсюджений характер із залученням судин шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок і легень [11]. Гіпоксія шлунково-кишкового тракту призводить до розслаблення його сфінктерів і виділення меконію у навколоплідні води, що часто спостерігається при перенесеній вагітності [13]. За даними літератури, частота меконіальних вод у популяції складає від 4,5 до 20% (у середньому 10%) [1,2]. Основним значимим фактором, що викликає перистальтику кишечника і пасаж меконію, є гіпоксія. Традиційно механізм виділення меконію при гіпоксії пояснюється централізацією кровообігу, станом гіпоксемії нежиттєво важливих органів, у тому числі, кишечника, що, у свою чергу при-

зводить до гіпоксії й ваготонії черевної області плода і посиленню перистальтики, зниженню тонуусу або паралічу сфінктеру заднього проходу і виділенню меконію у навколоплідні води [10,11].

Асфіксія плода і зв'язаний з нею пасаж меконію у більшості спостережень викликає легенево-вазоконстрикцію зі зниженням легеневого кровотоку. Вдруге стосовно зниження легеневого кровотоку відбувається порушення відтоку легеневої рідини, секреція і екскреція якої складає механізм функції, що самоочищується, трахеобронхіального дерева [14]. Таким чином, внаслідок переваги інспіраторного компонента дихальної активності плода аспірований меконій залишається в трахеї та більш низьких повітроносних шляхах. Спочатку централізація кровообігу підтримує необхідну оксигенацію головного мозку, забезпечуючи його виживання в несприятливих умовах. Крім того, що виникає централізація плодового кровотоку, активація функції кори наднирників призводить до ініціації плодом пологів за рахунок посилення синтезу і викиду простагландинів під впливом власного гемоглобіну. Пролонгована централізація призводить до підвищення серцевого переднавантаження.

Високе переднавантаження, у сполученні з порушеннями мікроциркуляції в міокарді і виснаженням запасів глікогену, викликають порушення його скорочувальної функції. Цей етап супроводжується значними метаболічними порушеннями. В умовах зниженого парціального тиску кисню в артерії пуповини (гіпоксемія) у тканинах паренхіматозних органів переважають гліколітичні процеси [14].

Наслідком описаних порушень гемодинаміки плоду є перинатальні ушкодження ЦНС: внутрішньошлуночкові крововиливи, обумовлені розривом капілярів у місці їхнього переходу у венули, або деструкція мозкової тканини геморагічного (унаслідок підвищеної проникності судинної стінки, гіпокоагуляції) або ішемічного генезу+ '1= а також порушення діяльності серця, нирок, шлунково-кишкового тракту, аспірація меконіальних навколоплідних вод.

Таким чином, при переношеній вагітності у відповідь на внутрішньоутробну гіпоксію відбувається послідовна, етапна зміна плодової гемодинаміки з різною здатністю до компенсації, що відображає зростаючий ризик несприятливих перинатальних результатів: перинатального ураження ЦНС, порушення серцевої діяльності, аспірації навколоплідних вод.

На підставі описаних механізмів розвитку порушень стану плода при переношеній вагітності стає зрозумілим, що істотне значення для діагностики, визначення ступеня інтранатального ризику і вибору акушерської тактики має оцінка його стану. У даний час для виявлення переношеної вагітності і зв'язаним з даною патологією порушеннями стану плода найбільш широко використовується ультразвукова діагностика. Оскільки гемодинамічні порушення є ведучими в патогенезі погіршення стану плода при переношеній вагітності, доплерометричне дослідження кровотоку здобуває важливе практичне значення. Даний метод дозволяє діагностувати патологічні зміни на ранніх етапах розвитку. Антенатальна кардіотокографія з використанням нестресового тесту

дозволяє знайти зниження варіабельності серцевого ритму плода, появою децелерацій, що поєднується з розвитком гіпоксії в родах і народженням дітей з глибоким ацидозом. При переношеній вагітності, на відміну від недоношеної та доношеної, частіше зустрічаються варіабельні (55%), пізні (17%) децелерації, а також тахікардія (26%), монотонний (8%) і сальтаторний (17%) ритм. У той же час, автори відзначають, що в деяких спостереженнях народилися діти у важкій асфіксії, тоді як за даними кардіотокографії не було ознак, що вказували б на погіршення стану плода.

Таким чином, кардіотокографічне дослідження, застосовуване як окремий метод, також не здатно повною мірою прогнозувати несприятливий результат при переношеній вагітності. При переношеній вагітності у відповідь на внутрішньоутробну гіпоксію відбувається послідовне, етапне погіршення плодової гемодинаміки, що відбиває зростаючий ризик несприятливих перинатальних результатів: перинатального ураження ЦНС, порушення серцевої діяльності, аспірації навколоплідних вод. Тому доплерометричне вивчення артеріального, венозного і внутрішньо-серцевого (черезклапанного) кровотоку плода допомагає правильно оцінити його стан і визначити акушерську тактику. Морфологічні зміни в плаценті обумовлюють підвищення резистентності в термінальних ділянках артерії пуповини і спіральних артерій.

Разом з тим, результати доплерометричних досліджень кровотоку в артерії пуповини не дозволяють зробити однозначного висновку про можливість даного дослідження в діагностиці порушень плодового стану при даній патології. Більшість авторів вважають, що погіршення плацентарного кровотоку не призводить до підвищення судинної резистентності в артерії пуповини.

При переношеній вагітності у відповідь на внутрішньоутробну гіпоксію в організмі плода включається універсальний захисно-приспосувальний механізм централізації кровообігу. При цьому в судинах резистентність кровоносних судин зростає, а кровопостачання головного мозку підсилюється. В основі цього механізму полягає зниження симпатичної інервації судинної стінки в головному мозку і зростання її у периферичних органах. При доплерометричному дослідженні це виявляється зниження судинної резистентності в середній мозковій артерії та зростання резистентності в артеріях шкіри, підшкірно-жирової клітковини, травній системі, печінці, нирках і легенях. На думку багатьох дослідників, при переношеній вагітності знижується індекс резистентності в середній мозковій артерії і виявляється його позитивна кореляція з дистресом плода в родах. Однак, деякі автори не підтверджують такої закономірності. Ряд дослідників вважають більш інформативними показниками не абсолютні значення кровотоку в середній мозковій і пупочній артеріях, а їх співвідношення - церебро-плацентарний коефіцієнт. Так, С. Battaglia, С. Artini, (2012), В. Selam, К. Koksal (2013) відзначали зниження відношення пульсаційного індексу в середній мозковій артерії до пульсаційного індексу в пупочній артерії (ПІ СМА / ПІ АП) при

переношуванні і його позитивну кореляцію з дистресом плода в родах і асфіксією при народженні. Р.А. Devine, L.A. Вгасего (2012) вважають значення цього коефіцієнта менш 1,05 кращим прогностичним критерієм несприятливого перинатального результату при перенесеній вагітності з чутливістю 80%, специфічністю 95%. Як прояв централізації кровообігу в плода варто розглядати підвищення індексу резистентності в ниркових судинах, відзначене багатьма авторами. Підвищена резистентність у ниркових судинах призводить до зниження ниркового кровотоку і перфузії, у результаті чого знижується продукція сечі й розвивається маловоддя. Однак, навіть при маловодді не було виявлено підвищення резистентності в нирковій артерії. Зниження ниркової перфузії і продукції сечі вважається наслідком зниження серцевого викиду. Стан гемодинаміки в аорті плода визначається як резистентністю периферичного судинного русла, так і насосною функцією серця, тобто величиною серцевого викиду. При перенесеній вагітності в умовах гіпоксії плода розвивається централізація кровообігу з підвищенням судинного опору периферичного русла і, відповідно, аорти. У той же час, внаслідок гіпоксії міокарда знижується ударний викид серця і, відповідно, зменшується об'ємна швидкість кровотоку в аорті. Тому при доплерометричному дослідженні аорти при перенесеній вагітності виявляється зниження максимальної швидкості кровотоку і підвищення індексу резистентності, хоча Р. Oloffson, Р. Saldeen (2011) реєстрували збільшення швидкості кровотоку в аорті плода при терміні вагітності 42 тижні.

Характер зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки тісно зв'язаний з погіршенням функціонального стану плода і ступенем хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, що спостерігається при перенесеній вагітності. У ситуації централізації плодової гемодинаміки, порушеннях тканинної перфузії і метаболічних процесів при перенесеній вагітності має змінюватися і венозний кровотік плода. При перенесеній вагітності, за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, дослідження венозного повернення має велике значення в оцінці ступеня централізації кровообігу плода і порушення гемодинаміки в цілому. При централізації кровообігу виникає спазм периферичних судин плода, що призводить до перерозподілу артеріального кровотоку і викликає збільшення серцевого постнавантаження. Високе

серцеве постнавантаження, у свою чергу, збільшує кінцевий діастолічний тиск у шлуночках серця, внаслідок чого змінюється характер кровотоку у фазу пізньої діастолі в нижній порожнистій вені і венозній протоці. Вивченням венозного кровотоку при перенесеній вагітності займалися Selam B., Koksall R. (2012). Вони виявили збільшення резистентності та реверсного кровотоку в нижній порожнинній вені плода, але показали, що у венозній протоці кровотік не змінюється. Доплерометричне дослідження плодового кровотоку дозволяє прогнозувати зміни газового складу крові плода, що відображають важкість його стану і визначають перинатальний прогноз. G. Rizzo, D. Arduini, A. Capponi (2013) досліджували кровотік в артерії пуповини, середній мозковій артерії, нижній аорті, легеневої, ниркової артерії, нижній порожнистий вені й венозній протоці і порівнювали доплерометричні показники в цих судинах з параметрами газового складу крові. Регресійний аналіз показав, що найбільшу прогностичну значимість відносно гіпоксемії має пульсаційний індекс середньої мозкової артерії (чутливість 92%, специфічність 70%) і S/A відношення у венозній протоці.

Встановлена також чітка позитивна кореляція між збільшенням реверсного кровотоку в нижній порожнистий вені та ацидемією і гіперкапнією плода (чутливість 95%, специфічність 75%).

Таким чином, у літературі є дані про різні методи функціональної оцінки стану плода і прогнозування перинатального ризику при перенесеній вагітності. Тим часом, відсутні дані щодо комплексного вивчення артеріальної, венозної та внутрішньосерцевої гемодинаміки при перенесеній вагітності, а також послідовність виникнення даних порушень, їх взаємозв'язок зі змінами газового складу крові немовлят і перинатальними результатами. Крім того, до теперішнього часу можливість медикаментозної корекції порушень стану плода при перенесеній вагітності зводиться переважно до стандартних методів профілактики і лікування хронічної гіпоксії (введення розчину глюкози, кокарбоксілази, інгаляції кисню), що для даної патології є малоефективною. Таким чином, при перенесеній вагітності питання своєчасної діагностики порушень стану плода, можливість медикаментозної корекції, прогнозування перинатальних результатів, а також вибір раціонального методу родорозршення залишається не до кінця вирішеними.

Література

1. Кулавский В.А. Оценка состояния кровотока в артерии пуповины у беременных высокого риска / В.А.Кулавский, А.А. Певцова // Ультразвук, диагностика.—2012.—№3.—С.45-47.
2. Кулаков В.И. Роль новых технологий в акушерстве, гинекологии и перина-тологии / В.И.Кулаков, В.А. Голубев // Акушерство и гинекология.—2011.—№ 2.—С.3-6.
3. Лизин А.М. Гістологічна структура плаценти у жінок із синдромом затримки росту плода / А.М. Лизин // Український медичний альманах.—2011.—№1.—С.112-113.
4. Луценко Н.С. Клінічна оцінка фетоплацентарної недостатності при ускладненому перебігу вагітності / Н.С. Луценко, І.О. Гераскіна, В.П.Євтерева // Віс-ник наукових досліджень.—2012.—№1.—С.74-76.
5. Макаров И.О. Об интерпретации кардиотокограмм во время беременности при фетоплацентарной недостаточности / И.О. Макаров, И.С. Сидорова, М.И. Кузнецов // Акушерство и гинекология.—2012.—№ 2.—С.23-27.
6. Манасова Г.С. Нові аспекти патогенетичних механізмів фетоплацентарної недостатності / Г.С.Манасова, А.І. Гоженко, О.О. Зелінський // Одеський ме-дичний журнал.—2012.—№4(54).—С.53-56.

7. Маркін Л.Б. Комплексна оцінка стану функціональної системи мати – плацента – плід при фетоплацентарній недостатності / Л.Б. Маркін, К.Л.Шатилевич // Вісник наукових досліджень.–2013.–№4.–С.58-61.
8. Мартин Т.Ю. Профілактика ретардації плода: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 "Акушерство і гінекологія" / Т.Ю. Мар-тин.–К.,2011.–20с.
9. Медведев М.В. Изучение особенностей кровотока в аорте плода и артерии пуповины во II триместре беременности / М.В. Медведев // Акушерство и гинекология.–2012.–№ 1.–С.14-17.
10. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод / Милованов А.П. – М.: Медицина, 2011.–447 с.
11. Милованов А.П. Функциональная морфология и механизмы регуляции пло-дово-плацентарного кровообращения / А.П. Милованов // Вестник Россий-ской ассоциации акушеров-гинекологов.–2011.–№2.–С.15-17.
12. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Митьков В.В., Медведев М.В. – М.: «Видар», 2012.–138с.
13. Мурашко Л.Е. Перинатальные исходы при хронической плацентарной не-достаточности / Л.Е.Мурашко, Ф.С. Бадоева, Г.У. Асымбекова // Акушерство и гинекология.–2013.–№ 4.–С.43-45.
14. Некрасова Е.С. Новый подход к расчету риска при проведении скринингово-го ультразвукового исследования в I триместре беременности/ Е.С.Некрасова, А.Л.Коротеев, Т.В.Кузнецова // Пренатальная диагностика.–2012.–Т4.,№1.–С.22-28.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА ПРИ ПЕРЕНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.О.Биволариу, И. В. Калиновская

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

Резюме. В статье представлены данные о механизмах патогенеза развития плацентарной недостаточности и нарушения состояний плода при переносимой беременности. Дана характеристика нарушений, возникающих у плода и новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность; плод; переносимая беременность.

PECULIARITIES OF PATHOGENESIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY DEVELOPMENT AND DISORDERS OF FETUS STATE IN CASE OF PROLONGED PREGNANCY (REVIEW OF LITERATURE)

A.O.Bivolariu, I. V. Kalinovska

Higher State Educational Establishment
of Ukraine
«Bukovinian State Medical
University»
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. The article presents the data concerning the mechanism of pathogenesis of placenta insufficiency development and disorders of fetus state in case of prolonged pregnancy. The characteristic of disorders occurring in fetus and newborns in early neonatal period is given.

Key words: fetal-placental insufficiency, fetus, prolonged pregnancy.

УДК: 616-053.31-009.7-08:612.648:613.952

**БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У НОВОРОЖДЕННЫХ.
ЧАСТЬ I. ВЛИЯНИЕ БОЛИ НА ДАЛЬНЕЙШЕЕ
РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА.
НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
ОБЕЗБОЛИВАНИЯ****Л.Д. Танцюра**

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

Резюме. В ответ на болевой раздражитель возникает не только эмоциональная, но и поведенческая, физиологическая и эндокринная реакции. Для восприятия боли необходимо функционирование анатомических структур, по которым импульс поступает в центральную нервную систему, и нейроэндокринной системы, которая обеспечивает ответную реакцию организма на боль. У плода до 18 недель гестации в ответ на стимуляцию ноцицептивного рецептора возникает рефлекс мышечного сокращения или спинальный рефлекс, центральная часть рефлекторной дуги которого находится на уровне спинного мозга, то есть рефлекторное действие осуществляется без участия головного мозга. Поэтому считается, что до 18 недель гестации физическая активация ноцицептивного рецептора не сопровождается субъективным восприятием боли. Тогда как уже с 19-20 недель гестации в ответ на раздражение иглой плод реагирует не только отдергиванием конечности, но и гормональной реакцией, а также увеличением уровня нейромедиаторов в активных зонах среднего мозга. Поэтому считается, что плод начинает чувствовать боль (в том понимании, которое существует на сегодняшний день) с 19-20 недель гестации. Диагностика болевого синдрома у новорожденных детей проводится с помощью оценки поведенческой, физиологической и гормональной реакции, возникающей в ответ на болевой раздражитель. Отсутствие терапии боли у новорожденного ребенка способствует увеличению заболеваемости в неонатальном периоде, а также влияет на дальнейшее развитие человека. Для терапии болевого синдрома используется пошаговый подход от профилактических мероприятий по предупреждению возникновения боли к использованию наркотических анальгетиков и регионарных методов обезболивания. При воздействии легких болевых раздражителей рекомендуется пероральное использование сахарозы / глюкозы и создание комфортных условий. Седативные препараты, используемые в отделении интенсивной терапии, не обеспечивают аналгезию и могут вызвать депрессию дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: боль; новорожденные; стресс; аналгезия; сахароза.

В ответ на болевой раздражитель возникает не только эмоциональная, но и поведенческая, физиологическая и эндокринная реакции. Для восприятия боли необходимо функционирование анатомических структур, по которым импульс поступает в центральную нервную систему, и нейроэндокринной системы, которая обеспечивает ответную реакцию организма на боль. У плода до 18 недель гестации в ответ на стимуляцию ноцицептивного рецептора возникает рефлекс мышечного сокращения или спинальный рефлекс, центральная часть рефлекторной дуги которого находится на уровне спинного мозга, т.е. рефлекторное действие осуществляется без участия головного мозга. Поэтому считается, что до 18 недель гестации физическая активация ноцицептивного рецептора не сопровождается субъективным восприятием боли. Тогда как уже с 19-20 недель гестации в ответ на раздражение иглой плод реагирует не только отдергиванием конечности, но и гормональной реакцией, а также увеличением уровня нейромедиаторов в активных зонах среднего мозга. Поэтому считается, что плод начинает чувствовать боль (в том понимании, которое существует на сегодняшний день) с 19-20 недель гестации.

Диагностика болевого синдрома у новорожденных детей проводится с помощью оценки поведенческой, физиологической и гормональной реакции, которые возникают в ответ на болевой раздражитель. Отсутствие терапии боли у новорожденного ребенка способствует увеличению заболеваемости в неонатальном периоде, а также оказывает влияние на дальнейшее развитие че-

ловека. Для терапии болевого синдрома используется пошаговый подход от профилактических мероприятий по предупреждению возникновения боли до использования наркотических анальгетиков и регионарных методов обезболивания. При воздействии легких болевых раздражителей рекомендуется пероральное использование сахарозы / глюкозы и создание комфортных условий. Седативные препараты, используемые в отделении интенсивной терапии, не обеспечивают аналгезию и могут вызывать депрессию дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Международная ассоциация по изучению боли описывает боль как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением ткани или описанные условия такого повреждения [1,2]. Интерпретация боли субъективна. Выражение боли у новорожденных не вписывается в узкие рамки предложенного определения боли, поскольку требует самостоятельного отчета о чувстве боли. Учитывая то, что новорожденные не могут описать свою боль словами, оценка болевого синдрома у данной категории детей проводится по другим признакам: поведенческой и физиологической реакции в ответ на болевой раздражитель.

Для сознательного восприятия боли необходимо функционирование периферических ноцицептивных рецепторов, от которых импульс через афферентные волокна поступает в спинной мозг, затем в таламус и по таламокортикальному пути достигает коры головного мозга [3]. К моменту рождения у детей для передачи болевого импульса уже достаточно развиты нейроанатоми-

ческие структуры и нейроэндокринная система. Формирование боли в ответ на повреждение ткани включает 4 механизма [3]:

1. Трансдукция: функция ноцицепторов, которые трансформируют раздражающую стимуляцию в ноцицептивный сигнал.

2. Трансмиссия: процесс поступления ноцицептивного сигнала по нервным волокнам от места повреждения к ЦНС.

3. Трансформация: механизм, который моделирует ноцицептивный сигнал на уровне синапса и на уровне ЦНС

4. Восприятие: ключевой компонент клинического опыта боли, который объединяет когнитивные и эмоциональные реакции.

Принимая во внимание представление о формировании болевой импульсы, считается, что у плода до начала функционирования таламокортикального пути, т.е. без вовлечения коры головного мозга, отсутствует сознательное восприятие боли [4,5]. До 18 недель гестации физическая активация ноцицептивного рецептора не сопровождается субъективным восприятием боли. В ответ на стимуляцию ноцицептивного рецептора возникает рефлекс мышечного сокращения или спинальный рефлекс [4]. В спинальных рефлексах центральная часть рефлекторной дуги находится на уровне спинного мозга, т.е. рефлекторное действие осуществляется без участия головного мозга. Восприятие тактильной чувствительности, вибрации и температуры происходит на 6 неделе гестации, когда формируются периферические кожные чувствительные рецепторы [6,13]. Однако наличие рецепторов недостаточно для восприятия боли. Рост чувствительных нервных волокон, по которым сигнал поступит в головной мозг, начинается с 8 недель гестации. Именно эти волокна отвечают за контроль движений, реакцию на касание плода, положение конечностей, рефлекторные движения в ответ на внешние раздражители. Но уже с 18-19 недель в ответ на раздражение иглой плод реагирует не только отдергиванием конечности, но и гормональной реакцией, а также увеличением уровня нейромедиаторов в активных зонах среднего мозга [6,7,8]. Это подтверждает поступление сигнала от периферии к головному мозгу. К 20 неделе гестации формируются анатомические структуры для передачи импульса к таламусу, а затем к коре головного мозга. К этому гестационному возрасту у плода начинает регистрироваться активность головного мозга с помощью электроэнцефалографии [6,9]. Кроме этого, в сроке 18-20 недель инвазивные манипуляции вызывают у плода изменение скорости мозгового кровотока [10]. Таким образом, к моменту возможного рождения, когда плод считается жизнеспособным и нуждается в поддержке и проведении интенсивной терапии, т.е. в 23-25 недели гестации, новорожденный уже чувствует боль [6,11,12,13].

Воздействие сильных, повторяющихся патологических импульсов в антенатальном периоде развития плода и в раннем неонатальном периоде могут привести к формированию патологических синапсов. И уже сформированные aberrантные соединения могут сохраняться в дальнейшем периоде жизни и в ответ на умеренное раздраже-

ние вызывать гиперактивную реакцию [14,15]. У глубоко недоношенных детей из-за незрелости соматосенсорной системы дифференцировка прикосания к коже и болевого синдрома происходит в 35-37 неделе. Поэтому многочисленные раздражающие факторы внешней среды, особенно в отделении интенсивной терапии, негативно влияют на развитие ЦНС и стресс-систем недоношенного ребенка [16].

Доказано, что дети, испытывавшие боль в неонатальном периоде, в последующие периоды жизни могут неадекватно реагировать на болевой импульс. Повторные болевые раздражители снижают порог болевой чувствительности и таким образом повышают чувствительность к боли [17,18,19]. Неонатальный опыт боли может способствовать формированию хронического болевого синдрома, нарушениям сна.

В отделении интенсивной терапии при использовании седации недостаточная поведенческая реакция (плачь, двигательная реакция) в ответ на болевой раздражитель не всегда отражает наличие боли и ее реальную степень тяжести. При описании памяти боли у детей в литературе описан так называемый боль-ассоциированный неврологический синдром «pain disability syndrome» [20], включающий когнитивные и неврологические нарушения, которые могут быть вызваны длительно персистирующей, неоднократно повторяющейся болью в неонатальном периоде. Указанный синдром включает в себя: нарушения сна, ухудшение физического состояния, расстройства настроения, страх боли, плохую успеваемость, плохие коммуникативные способности. Влияние на когнитивные функции проявляется нарушением восприятия, обработки информации, обучения, внимания, памяти, способности принимать решения и делать выводы, способности планирования, абстрактного мышления. Функциональные нарушения, возникающие в ответ на длительный персистирующий болевой синдром, сочетаются с морфологическими изменениями в головном мозге. Так, в недавно опубликованном исследовании было показано, что дети в возрасте 7-ми лет, которые в периоде новорожденности часто испытывали боль, имели истончение коры головного мозга в 21-ой из 66-ти зон мозга, преимущественно в лобной и теменной области [21].

В ответ на болевой раздражитель в организме возникает ряд ответных реакций, которые используют в различных шкалах для оценки боли. Так, в ответ на боль новорожденный ребенок реагирует изменением поведения: плачем, мимическими реакциями, движениями тела, раздражительностью, нарушением сна и цикла сон-бодрствование. Физиологический ответ на боль включает изменения частоты сердечных сокращений, артериального и внутричерепного давления, нарушение оксигенации [15,19].

При исследовании метаболического или гормонального ответа на болевой раздражитель зафиксировано увеличение концентрации адреналина, норадреналина, эндорфинов, снижение секреции инсулина, повышение секреции альдостерона, кортизола, глюкагона, что ведет к повышению уровня глюкозы, лактата, кетонов в крови и развитию лактат-ацидоза. Болевой

синдром у недоношенного новорожденного ребенка, которому проводится ИВЛ, способствует нарушению адаптации с аппаратной вентиляцией, что может служить дополнительным фактором развития бронхолегочной дисплазии. Кроме этого, увеличение частоты сердечных сокращений, артериального и внутричерепного давления сопровождается нарушением оксигенации, а при отсутствии ауторегуляции мозгового кровотока болевой синдром может способствовать развитию внутрижелудочковых кровоизлияний. Поэтому, профилактика и лечение боли у новорожденного ребенка необходимы не только по этическим соображениям, но и с целью сокращения осложнений и заболеваемости в неонатальном периоде, а также на этапе формирования нервной системы для предупреждения негативного влияния боли на дальнейшее развитие человека [6,15,18].

Для определения тактики терапии необходимо дифференцировать стресс и боль. Стресс – это физический, химический или эмоциональный фактор, который является причиной телесных повреждений и умственного напряжения и может быть одним из факторов развития заболевания [22]. Ответ на стресс может быть специфическим (особенность действия стрессового фактора) и неспецифическим. Боль всегда является стрессом, но стресс не всегда сопровождается болью. Оба состояния требуют надлежащей оценки и терапии.

Наиболее эффективным подходом терапии боли является ее предупреждение, ограничение воздействия раздражителей и своевременное обеспечение обезболивания. Профилактика болевого синдрома предусматривает минимизацию воздействия раздражающих факторов окружающей среды: звуковых, тактильных, визуальных, вестибулярных. Для обеспечения комфортного состояния используют пеленание, сосание соски, придание удобного положения (при отсутствии противопоказаний). К нефармакологическим методам купирования боли относят пероральное использование сахарозы, кормление грудью, метод кенгуру, поддержание флексорной позы, пеленание, ограничение внешних раздражителей,

положение на боку [23,24]. При воздействии легких болевых раздражителей рекомендуется применять пероральное использование глюкозы / сахарозы, осуществлять забор крови из катетера, а не пункционно [25,26]. Однако эти действия не способны купировать умеренную или тяжелую боль, поэтому в этом случае необходимо использовать анальгетики.

В отделении интенсивной терапии новорожденным детям зачастую назначают седативные и снотворные препараты. Однако на сегодняшний день недостаточно научно обоснованных данных о краткосрочных и каталестических результатах, а также токсических эффектах этой группы препаратов, поэтому решение относительно их назначения должно приниматься индивидуально. При использовании седативных препаратов и транквилизаторов следует помнить о том, что они не обеспечивают аналгезию. Их длительное применение сопровождается риском развития зависимости, нарушением толерантности, синдромом отмены. Кроме этого, указанные препараты могут вызывать депрессию дыхания и сердечно-сосудистой системы [25,26,27]. Поэтому при назначении седативных препаратов необходим мониторинг сатурации гемоглобина кислородом, витальных признаков. Использование комбинированной терапии с применением седативных препаратов и опиоидов требует уменьшения дозы каждого из препаратов. В противном случае существенно увеличивается риск осложнений (угнетение дыхания, артериальная гипотензия) [27,28].

Для оценки боли у новорожденных детей используют индикаторы поведения (выражение лица, движения тела, плач), физиологические индикаторы боли (изменение частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, артериального давления, сатурации гемоглобина кислородом, внутричерепного давления), а также гормональный ответ (изменение концентрации кортизола и катехоламинов, инсулина). Большинство шкал, которые используют у новорожденных для оценки боли, включают в себя индикаторы изменения поведения и физиологические индикаторы боли (табл.1) [29,30].

Таблица 1

Шкалы оценки боли у новорожденных детей (цит. по Walker [30])

Шкала	Параметры	Баллы	Использование
RIPP Болевой профиль недоношенного ребенка	Гестационный возраст, поведение, ЧСС, SpO ₂ , морщинье лба, сжатие глаз, носогубная складка	Общее: 0 – 21 балл. Каждый параметр 0-3 б: ≤ 6 баллов – боль; ≥ 12 баллов – умеренная/ сильная боль	Манипуляции или послеоперационная оценка боли
Comfort (параметры поведения и физиологические реакции)	Напряжение, беспокойство, спокойствие, респираторный дистресс, движения, мышечный тонус, напряженность лица, АД, ЧСС	Общее: 8 – 40 баллов. Каждый параметр 0-5 б: 17-26 – адекватная седация; ≥ 27 – неадекватная седация/аналгезия	Боль и седации в отделении интенсивной терапии
Comfort (шкала поведения)	Беспокойство, спокойствие, респираторный ответ (на ИВЛ), плач (без ИВЛ), движения, мышечный тонус, мимическая мускулатура	Общее: 8 – 30 баллов. Каждый параметр 1-3 б: ≥ 17 – умеренная боль, нуждающаяся в купировании	Послеоперационная оценка боли в отделении интенсивной терапии
FLACC (face, legs, activity, cry, consolability)	Лицо, ноги, активность, плач, возможность успокоить	Общее: 0 – 10 баллов. Каждый параметр 0-2 б: ≥ 4 – умеренная боль ≥ 7 сильная боль	Процедурная и послеоперационная боль

Однако, несмотря на многообразие шкал оценки боли, их внедрение в клиническую практику ограничено, что зачастую связано с трудоемкостью их использования.

Для лечения различной степени интенсивности болевого синдрома у новорожденных детей существует поэтапный подход (рис. 1) [31].



Рис.1.Пошаговый подход к терапии боли

Пероральное использование сахарозы для купирования болевого синдрома у новорожденных использовали давно. Уменьшение боли происходит посредством влияния на опиатную систему. Именно при пероральном приеме сахарозы, когда сладкое включает вкусовые рецепторы языка, происходит влияние на опиатную систему. Именно после перорального, но не интрагастрального приема сахарозы в плазме крови и ликворе увеличивается концентрация бета-эндорфинов [32,33,34]. Доказательством задействования опиатной системы является отсутствие эффекта от перорального приема сахарозы у новорожденных детей, которые внутриутробно подвергались действию метадона, поскольку метадон подавляет действие эндогенных опиоидов [35,36]. Данный метод купирования легкого болевого синдрома имеет возрастзависимое действие, т.е. чем больше ребенок выходит за пределы неонатального возраста, тем менее эффективно применение сахарозы для купирования боли [37]. Согласно результатам современных исследований, использование сладкого вкуса для обезболивания показано при острой процедурной боли, вызванной выполнением подкожных инъекций, пункции пят-

ки при заборе крови, пункции вены, катетеризацией мочевого пузыря, а также при осмотре глаз окулистом [25].

Эффективность перорального введения сахарозы как метода обезболивания доказана путем мониторинга частоты сердечных сокращений и частоты дыхания, уровня кортизола в крови, длительности плача и выражения лица. При этом концентрация сахарозы должна быть более 20% (23-40%) в объеме 0,5-2,0 мл. Раствор сахарозы следует вводить только во время болезненной манипуляции и на протяжении всей процедуры. Не рекомендуется использование данного метода обезболивания более 10 раз в сутки. И кроме этого, не следует использовать раствор сахарозы у раздраженных детей для того, чтобы их успокоить [25]. Пероральный прием сахарозы противопоказан у детей с нестабильным уровнем глюкозы, проблемами со стороны желудочно-кишечного тракта, судорогами или нестабильным неврологическим статусом, кардиореспираторной нестабильностью, в состоянии седации и миорелаксации, с гестационным возрастом менее 31 нед. [38].

Продолжение следует.

Література

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage: recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy / H. Merskey, D.G.Albe-Fessard, J.J.Bonica [et al.] // Pain.–1979.–Vol.6.–P.249–52.
2. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology [Электронный ресурс].– 2004.–Режим доступа: <http://www.iasp-pain.org/terms-p.html>.
3. APM: SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence / P.E.Macintyre, S.A.Schug, D.A. Scott [et al.].– [3rd ed.].– Melbourne: ANZCA & FPM, 2010.
4. Benatar D. A pain in the fetus: toward ending confusion about fetal pain / D. Benatar, M. Benatar // Bioethics.– 2001.– Vol.15.–P.57–76.
5. Glover V. Fetal pain: implications for research and practice / V. Glover, N.M. Fisk // Br. J. Obstet. Gynaecol.– 1999.– Vol.106.–P.881–6.

6. Fetal pain. A systematic multidisciplinary review of the evidence / S.J. Lee, P.H. Ralston, E.A. Drey [et al.] // *JAMA*.– 2005.– Vol.294.–P.947–54.
7. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling / X.Giannakoulouopoulos, W.Sepulveda, P.Kourtis [et al.] // *Lancet*.– 1994.– Vol.344.–P.77–81.
8. Rasmussen N.A. Beta-endorphin response to an acute pain stimulus / N.A. Rasmussen, L.A. Farr // *J. Neurosci. Methods*.– 2009.– Vol.177.–P.285–8.
9. Clancy R.R. Neonatal electroencephalography / R.R.Clancy, A.G.C.Bergqvist, D.J. Dlugos // *Current Practice of Clinical Electroencephalography*; eds. J.S. Ebersole, T.A. Pedley.–[3rd ed.].– Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.–P.160–234.
10. Teixeira J.M. Acute cerebral redistribution in response to invasive procedures in the human fetus / J.M.Teixeira, V.Glover, N.M. Fisk // *Am. J. Obstet. Gynecol*.–1999.– Vol.181.–P.1018–25.
11. Pain behaviours in extremely low gestational age infants / S.Gibbins, B.Stevens, J.Beyene [et al.] // *Early Hum. Dev*.– 2008.– Vol.84.–P.451–8.
12. Bystron I. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited / I. Bystron, C. Blakemore, P. Rakic // *Nat. Rev. Neurosci*.– 2008.–№9.–P.110–22.
13. Neurodevelopmental changes of fetal pain / C.L. Lowery, M.P. Hardman, N. Manning [et al.] // *Semin Perinatol*.– 2007.– Vol.31.–P.275–82.
14. White M.C. Pain and stress in the human fetus / M.C. White, A.R. Wolf // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*.– 2004.– Vol.18.–P.205–220.
15. Anand K.J.S. Pain and its effects in the human neonate and fetus / K.J.S. Anand, P.R. Hickey // *N. Engl. J. Med*.– 1987.– Vol.317.–P.1321–9.
16. Ranger M. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain / M. Ranger, R.E. Grunau // *Pain Manag*.– 2014.– Vol.4(1).–P.57–67.
17. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants / R.E. Grunau, M.F. Whitfield, J. Petrie-Thomas [et al.] // *Pain*.– 2009.– Vol.143.–P.138–46.
18. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm / J.Vinall, S.P. Miller, V. Chau [et al.] // *Pain*.– 2012.– Vol.153.–P.1374–81.
19. Procedural pain and brain development in premature newborns / S. Brummelte, R.E. Grunau, V. Chau [et al.] // *Ann. Neurol*.– 2012.– Vol.71.–P.385–96.
20. Bursch B. Pain-associated disability syndrome / B. Bursch, M.H. Joseph, L.K. Zeltzer // *Pain in Infants, Children and Adolescents*; eds. N.L.Schechter, C.B.Berde, M. Yaster.– [2nd ed.].– Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002.– P.841–8.
21. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm / M. Ranger, C.M.Y. Chau, A. Garg [et al.] // *PLoS ONE*.–2013.– Vol.8(10).–P.e76702.
22. Merriam Webster's Collegiate Dictionary.– [10th ed.].– Springfield, MA: Merriam-Webster Inc, 1994.–1164p.
23. Lago P. Guidelines for procedural pain in the newborn / P. Lago, E. Garetti, D. Merazzi // *Acta Paediatrica*.– 2009.– Vol.98.–P.932–39.
24. Batton D.G. American academy of pediatrics committee on fetus and newborn; American Academy of Pediatrics section on surgery; Canadian paediatric society fetus and newborn committee. Prevention and management of pain in the neonate: an update / D.G. Batton, K.J. Barrington, C. Wallman // *Pediatrics*.– 2006.– Vol.118.–P.2231–41.
25. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures / B. Stevens, J. Yamada, G.Y. Lee [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*.– 2013.– Issue 1, CD001069.
26. Prevention and management of pain and stress in the neonate: an update. Committee on fetus and newborn, committee on drugs, section on anesthesiology. Section on surgery and Canadian paediatric society, fetus and newborn committee // *Pediatrics*.– 2006.– 118.–P.2231–41.
27. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data / X. Durrmeyer, L. Vutskits, J.S. Kanwaljeet [et al.] // *Pediatr Res*.– 2010.– Vol.67.–P.117–27.
28. Hypotension with midazolam and fentanyl in the newborn / P. Burtin, P. Daoud, E. Jacqz-Aigrain [et al.] // *Lancet*.– 1991.– Vol.337.–P.1545–46.
29. Association of paediatric anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd ed. // *Pediatr. Anesth*.– 2012.– Vol.22 (Suppl. 1).–P.1–79.
30. Walker S.M. Neonatal pain / Walker S.M. // *Ped. Anesth*.– 2014.– Vol.24.–P.39–48.
31. Fitzgerald M., Walker S.M. Infant pain management: a developmental neurobiological approach / M. Fitzgerald, S.M. Walker // *Nat. Clin. Pract. Neurol*.– 2009.– Vol.5.–P.35–50.
32. Taddio A. Beta-endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants / A. Taddio, V. Shah, P. Shah // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*.– 2003.– Vol.157(11).–P.1071–74.
33. Czirr S.A. Demonstrating morphine's potentiating effects on sucrose-intake / S.A. Czirr, L.D. Reid // *Brain. Res. Bull*.– 1986.– Vol.17(5).–P.639–42.
34. Yamamoto T. Effects of taste stimulation on beta-endorphin levels in rat cerebrospinal fluid and plasma / T. Yamamoto, N. Sako, S. Maeda // *Physiol Behav*.– 2000.– Vol.69(3).–P.345–50.
35. Marceau J.R. Efficacy of oral sucrose in infants of methadone-maintained mothers / J.R.Marceau, H.Murray, R.K.H.Nanan // *Neonatology*.– 2010.– Vol.97(1).–P.67–70.
36. Plasma opioids in the first hours of life / F. Facchinetti, F. Bagnoli, R. Bracci [et al.] // *Pediatr. Res*.–1982.– Vol.6(2).–P.95–98.
37. Age-dependency of analgesia elicited by intraoral sucrose in acute and persistent pain models / V.C. Anseloni, H.R. Weng, R. Terayam [et al.] // *Pain*.– 2002.– Vol.97(1-2).–P.93–103.
38. Hatfield L.A. The analgesic properties of intraoral sucrose / L.A. Hatfield // *An integrative review advances in neonatal care*.– 2011.– Vol.11.–P.83–92.

**БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ У НОВОНАРОДЖЕНИХ.
ЧАСТИНА I. ВПЛИВ БОЛЮ НА ПОДАЛЬШИЙ
РОЗВИТОК ДИТИНИ.
НЕФАРМАКОЛОГИЧНІ
МЕТОДИ ЗНЕБОЛЕННЯ**

Л.Д. Танцюра

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

Резюме. У відповідь на больовий подразник виникає не тільки емоційна, але й поведінкова, фізіологічна та ендокринна реакції. Для сприйняття болю необхідно функціонування анатомічних структур, за якими імпульс надходить до центральної нервової системи і нейроендокринної системи, яка забезпечує відповідну реакцію організму на біль. У плода до 18 тижнів гестації у відповідь на стимуляцію ноцицептивного рецептору виникає рефлекс м'язового скорочення, або спинальний рефлекс, центральна частина рефлекторної дуги якого знаходиться на рівні спинного мозку, тобто рефлекторна дія здійснюється без участі головного мозку. Тому вважається, що до 18 тижнів гестації фізична активація ноцицептивного рецептору не супроводжується суб'єктивним сприйняттям болю. Тоді як вже з 19-20 тижнів гестації у відповідь на подразнення голкою плід реагує не тільки висмикування кінцівки, але і гормональною реакцією, а також збільшенням рівня нейромедіаторів в активних зонах середнього мозку. Тому вважається, що плід починає відчувати біль (у тому розумінні, яке існує на сьогоднішній день) з 19-20 тижнів гестації. Діагностика больового синдрому в новонароджених дітей проводиться за допомогою оцінки поведінкової, фізіологічної та гормональної реакції, які виникають у відповідь на больовий подразник. Відсутність терапії болю у новонародженої дитини сприяє збільшенню захворюваності в неонатальному періоді, а також впливає на подальший розвиток людини. Для терапії больового синдрому використовується покроковий підхід від профілактичних заходів щодо попередження виникнення болю до використання наркотичних анальгетиків і регіонарних методів знеболення. За умов впливу легких больових подразників рекомендується пероральне використання сахарози / глюкози і створення комфортних умов. Седативні препарати, що використовуються у відділенні інтенсивної терапії, не забезпечують аналгезію і можуть викликати депресію дихання і серцево-судинної системи.

Ключові слова: біль; новонароджені діти; стрес; аналгезія; сахароза.

**PAIN SYNDROME IN NEWBORNS.
PART I. THE IMPACT OF PAIN ON FURTHER
DEVELOPMENT OF A CHILD.
NON-PHARMACOLOGICAL METHODS
OF PAIN RELIEF**

L.D. Tantsiura

**P.L. Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. In response to painful stimulus not only emotional, but also behavioral, physiological and endocrine responses occur. For pain perception the functioning of anatomical structures is essential, by means of which an impulse reaches the central nervous system and the neuroendocrine system providing the organism response to pain. The fetus before 18 weeks of gestation responds to stimulation of nociceptive receptors by muscle contraction, or spinal reflex, the central part of the reflex arch of which is located on the level of the spinal cord, i.e. reflex action is realized without participation of the brain. Therefore, physical activation of nociceptive receptors up to 18 weeks of gestation is believed not to be accompanied by a subjective perception of pain. While from 19-20 weeks of gestation in response to stimulus by a needle the fetus responds not only by twitches of the limb, but hormonal reactions as well, and increased levels of neurotransmitters in the active areas of the midbrain. It is, therefore, considered that the fetus begins to feel pain (in present understanding) beginning from 19-20 weeks of gestation. Pain syndrome in newborns is diagnosed by means of estimation of behavioral, physiological and hormonal reactions occurring in response to pain stimulus. In case pain is not treated in a newborn, it increases neonatal morbidity and has an impact on further human development. For the therapy of pain syndrome in neonates a stepwise approach is introduced from prevention to the use of narcotic analgesics and regional anesthesia. In case of mild painful stimuli the use of oral sucrose/glucose and creation of a comfortable environment are required. Sedatives used in the ICU, do not provide analgesia and may cause depression of breathing and cardiovascular system.

Key words: pain; neonates; stress; analgesia; sucrose.

УДК: 616.33.34-002.4-089-053.31

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ
ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ
НОВОНАРОДЖЕНИХ
(ОГЛЯДОВА СТАТТЯ)

І.О. Македонський, С.О. Яременко

КЗ «Дніпропетровський спеціалізований
клінічний медичний центр матері та дитини
ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР»
(м. Дніпропетровськ, Україна)

Резюме. В останні роки відзначається підвищення кількості новонароджених з низькою масою тіла, а також недоношених дітей, що перенесли антенатальну та інтранатальну гіпоксію, що призводить до збільшення числа важких захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і у важкій формі з ускладненнями у вигляді некрозу кишкової стінки, перитоніту, сепсису, що зумовлює високу летальність. У розумінні патофізіології розвитку НЕК, прийнято вважати мультифакторіальну природу ушкодження кишечника з розвитком надмірної запальної реакції в стінці відносно незрілого кишечника у відповідь на кишкову ішемію. Кінцевим результатом є активація каскаду імунної системи і звільнення прозапальних цитокінів, що призводить до розповсюдженої детермінованої запальної відповіді. У світовій практиці найбільш розповсюдженою є класифікація Walsh M., Kleigman R. (1986), яка враховує стадійні зміни загальноклінічних, гастроентерологічних та рентгенологічних симптомів. Проте, діагностика НЕК ускладнюється неспецифічністю клінічної картини і недостатньою точністю додаткових методів обстеження, відсутністю специфічних маркерів. Діагностичні критерії НЕК базуються на загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методах дослідження. Запропоновано багато серологічних маркерів для діагностики НЕК, зокрема визначення: С-реактивного білку, фактору активації тромбоцитів; білку, зв'язуючого кишкової жирні кислоти, фекального кальпротектину, матриксних металопротеїназ, інгібітору матриксних металопротеїназ, клаудіну-3, ендогенного антимікробного пептиду кателіцидіну, цитруліну, однак немає єдиної думки щодо їх використання з точки зору клінічної користі. Найбільш цінними об'єктивними діагностичними методами, які використовуються у новонароджених під час активної фази НЕК, вважають оглядову рентгенографію органів черевної порожнини та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Застосування рентгенконтрастних досліджень ШКТ, комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії не вважають корисними в клінічній практиці для діагностики НЕК. У своїх дослідженнях автори показали значну користь щодо застосування кольорової доплерографії для оцінки товщини стінки кишечника, ехогенності, перистальтики і перфузії у здорових новонароджених та новонароджених із НЕК. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо застосування неінвазивних методів діагностики церебрального і вісцерального кровотоку за допомогою ближкоінфрачервоної спектрометрії. Серед інвазивних методів діагностики НЕК, які застосовують при важкому стані пацієнта і значному збільшенні об'єму живота, застосовують абдоміноцентез. Лікування терапевтичних стадій НЕК майже у всіх клініках стандартизоване і включає в себе: ентеральну паузу, проведення парентерального харчування, інфузійної, антибактеріальної терапії, введення інотропів, препаратів крові, корекцію електролітів та кислотно-лужного стану крові, динамічне спостереження. Найбільш частими методами хірургічного лікування перфоративних НЕК є лапаротомія, резекція кишечника, виведення ентеростом чи накладання первинного анастомозу або застосування перитонеального дренажу як передопераційна підготовка або як самостійного методу хірургічного лікування. На сьогодні немає переконливих проспективних, контрольованих досліджень щодо впливу застосування певної хірургічної тактики на результати виживання. Серед альтернатив лапаротомії автори пропонують застосовувати лапароскопію, яка може стати корисним інструментом в арсеналі діагностики та хірургічного лікування НЕК, може застосовуватися у немовлят із підозрою на НЕК, щоб уникнути непотрібної лапаротомії, коли немає впевненості у необхідності операції і для того, щоби звести до мінімуму хірургічну травму. Хірургічне лікування при НЕК не стандартизоване. Немає чітких показань для хірургічного лікування, типу операції, технічних моментів. Ведення новонароджених з НЕК є спільною проблемою неонатологів, реаніматологів та дитячих хірургів. На сьогоднішній день не існує єдиного стандарту надання допомоги пацієнтам з цим захворюванням, а запропоновані методи хірургічного лікування мають неоднозначні результати. Незважаючи на значну кількість методів діагностики НЕК, залишаються невідпрацьованими питання ранньої доклінічної діагностики, а також широкого використання лабораторно-інструментальних предикторів НЕК, прогресування перебігу та розвитку ускладнень цієї хвороби.

Незважаючи на значну кількість запропонованих методів хірургічного втручання, оперативне лікування НЕК залишається складною проблемою, є питання щодо можливостей використання цих методів на кожному етапі хірургічної стадії НЕК.

Своєчасна діагностика, уніфікований та одночасно індивідуальний вибір хірургічної тактики на кожному етапі хірургічної стадії НЕК дозволить знизити летальність, ускладнення та інвалідизацію цієї групи хворих.

Метою цієї статті є огляд сучасних можливостей діагностики та хірургічного лікування новонароджених із НЕК.

Ключові слова: некротичний ентероколіт; новонароджені; діагностика; рентген-дослідження; ультразвукове дослідження; лабораторне дослідження.

Вступ

Швидкий розвиток неонатології та інтенсивної терапії новонароджених останніми роками зробив можливим виживання дітей, які народилися глибоко недоношеними, перенесли інтранатальну гіпоксію, мають ознаки внутрішньоутробного або інтранатального інфікування, а також, дітей,

народжених із важкими вродженими вадами розвитку (ВВР) шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або серцево-судинної системи (ССС) [1,2,3].

Відомо, що некротичний ентероколіт новонароджених (НЕК) є одним з найбільш поширених набутих захворювань ШКТ у новонароджених відділень інтенсивної терапії, яке в ряду випадків

вимагає термінового оперативного втручання [4]. Захворюваність на НЕК знаходиться у зворотній залежності від гестаційного віку і діагностується у 4-11 % недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ): у 11,5 % з масою при народженні 401-750 г, у 9 % - з масою 751-1000 г, у 6% - з масою 1001-1250 г, у 4% - з масою 1251-1500 г. [5, 6, 7].

З клінічної точки зору, НЕК має перебіг як в легкій формі, так і у важкій формі з ускладненнями у вигляді некрозу кишкової стінки, перитоніту, сепсису, що зумовлює високу летальність [2,8,9]. Досягнення акушерської та неонатальної допомоги покращили показники виживаності незрілих новонароджених, а враховуючи збільшення народження недоношених дітей з дуже низькою масою тіла, які виживають в неонатальний період, небезпека розвитку НЕК у них значно збільшується [10].

У державах із низьким рівнем народжуваності недоношених дітей (Японія, Швейцарія), НЕК зустрічається рідше - з частотою 2,1 % серед усіх дітей, які надійшли у неонатологічні відділення інтенсивної терапії [11].

Незважаючи на досягнення в неонатальній інтенсивній терапії та збільшення показників виживання недоношених новонароджених у критичному стані, актуальність вивчення НЕК обумовлена тим, що, за даними вітчизняних та зарубіжних авторів, залишається високою летальність серед оперованих новонароджених від 18 до 40%, а при тотальних некрозах кишечника досягає 100% [4, 12].

Етіологія НЕК.

На сьогоднішній день виконано багато досліджень для розуміння виникнення НЕК, але етіологія та патогенез його повністю досі не зрозумілі. За теорією Santulli, НЕК виникає за наявності щонайменше двох з трьох факторів: кишкової ішемії, колонізації кишечника патогенною флорою і надлишку білка в просвіті кишечника, що пов'язано з початком годування [13].

У розумінні патофізіології розвитку НЕК прийнято вважати мультифакторіальну природу ушкодження кишечника з розвитком надмірної

запальної реакції в стінці кишечника у відповідь на кишкову ішемію. Природа цієї ішемії добре не вивчена і може бути різною в залежності від постраждалих дітей. Це може бути ішемічний інсульт, пов'язаний з вродженою вадою серця, інфекційний інсульт, пов'язаний з аномальною колонізацією бактерій або інсульт, пов'язаний з початком годування чи відсутності ентерального годування, чи просто реакція на транслокацію нормальної бактеріальної флори у генетично детермінованих дітей. Всі ці інсульти призводять до ушкодження кишкового епітеліального бар'єру з наступною транслокацією бактерій і розвитком надмірної імунної відповіді в незрілому кишечнику і імунній системі. Кінцевим результатом є активація каскаду імунної системи і звільнення прозапальних цитокінів, що призводить до розповсюджені детермінованої запальної відповіді [14, 15].

Класифікація некротизуючого ентероколіту новонароджених.

Першою класифікацією, що враховує ступінь системних, кишкових та рентгенологічних ознак за стадіями НЕК запропонував Bell зі співавторами (1978р.) [16].

У вітчизняній практиці виділяють 4 стадії НЕК. Відмінністю від класифікації Bell є виділення стадії продромального періоду хвороби, коли немає ще достовірних ознак НЕК.

Хоча запропоновані критерії досить суб'єктивні й неспецифічні, але саме виділення цієї стадії знижує ризик несвочасної діагностики і дозволяє вчасно розпочати адекватну терапію хворого. Іноді діагностування I стадії НЕК є результатом гіпердіагностики, тобто випадки, масковані під НЕК, коли вони не є НЕК. Тим не менш, такі пацієнти потребують більшої уваги та динамічного спостереження. У світовій практиці найбільш розповсюджена класифікація, що враховує стадійні зміни загальноклінічних, гастроентерологічних і рентгенологічних симптомів [17]. Ця класифікація є модифікованою класифікацією Bell, але кожна стадія розбита на дві підкатегорії, щоб краще розрізнити більш м'який і більш важкий перебіг захворювання.

Таблиця 1

Класифікація (Walsh M., Kleigman R., 1986)

Стадії перебігу НЕК		Симптоми		
		Загальні	З боку ШКТ	Рентгенологічні
Підозрюваний НЕК	1А	Нестійка Т, апное, брадикардія, млявість.	Незначне здуття живота	Кишкові петлі звичайні або розширені, можлива, поява горизонтальних рівнів рідини.
	1Б	Ті ж	Ті ж + домішок крові у калі	Ті ж
Явний НЕК	2А зворотна стадія	Ті ж	Ті ж + парез кишечника з або без реакції на пальпацію живота	Розширення кишко-вих петель з численними горизонтальними рівнями, пневматоз кишкової стінки.
	2Б незворотна стадія	Ті ж + помірно виражений ацидоз і тромбоцитопенія	Ті ж	Ті ж + газ у ворітній вені, асцит.
Прогресуючий НЕК	3А Загроза перфорації	Ті ж + змішаний ацидоз, тромбоцитопенія, нейтропенія, артеріальна гіпотензія, коагуляційні порушення	Разлитий перитоніт, різке здуття живота, кроваві випорожнення, парез кишечника з реакцією на пальпацію живота	Розширення кишко-вих петель, численні горизонтальні рівні пневматоз кишкової стінки, газ в ворітній вені, виражений асцит.
	3Б НЕК з Перфорацією	Ті ж + ДВЗ синдром	Разлитий перитоніт, різке здуття живота, кроваві випорожнення, парез кишечника з реакцією на пальпацію живота.	Розширення кишкових петель, численні горизонтальні рівні, пневматоз кишкової стінки, газ в ворітній вені, виражений асцит, пневмоперитонеум.

За перебігом захворювання С.А. Караваєва (2002 р.) виділяє блискавичну, гостру чи підгостру форми НЕК. [2].

У залежності від розповсюдженості ураження кишечника деякі автори виділяють такі форми НЕК: локальну форму - ураження обмежено невеликою ділянкою кишки; мультисегментарну форма - уражено кілька ділянок кишки; субтотальну та тотальну форму НЕК (паннекроз) [18].

Діагностика

Діагностичні критерії НЕК базуються на загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методах дослідження. Клінічна діагностика базується на симптомах, що включені у критерії діагностики ступенів важкості НЕК [18].

Клінічний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, визначенням гематокриту та кількості тромбоцитів, якщо клінічний стан пацієнта погіршується, виконують кожні 6-8 годин. На початку захворювання у деяких пацієнтів рівень лейкоцитів може відповідати віковій нормі, а в прогресуючих стадіях у частини дітей відзначають зниження числа лейкоцитів, що є поганою прогностичною ознакою [4,20]. Гострий перебіг НЕК частіше асоціюється з тромбоцитопенією ($<100\ 000/\text{мкл}$) – у 50% випадків. Тромбоцитопенія може бути реакцією на грамнегативні мікроорганізми й ендотоксини. Зниження числа тромбоцитів частіше зумовлено їх прискороною периферичною деструкцією, а не зменшенням продукції. Коагулопатія споживання характеризується тяжкою тромбоцитопенією, подовженням протромбінового часу, активованого часткового тромбопластинового часу, зниженням фібриногену і збільшенням концентрації продуктів деградації фібрину. Раптове зниження тромбоцитів при загальній негативній динаміці стану пацієнта протягом 6–8 годин відповідає розвитку некрозу кишечника.

Для кислотно-лужного стану (КЛС) крові характерний ацидоз, який на початкових стадіях хвороби має змішаний характер. Метаболічний ацидоз, що зберігається більше ніж 4 години на тлі інтенсивної терапії, є ознакою погіршення і, як правило, свідчить про розвиток некрозу кишечника, сепсису. Дослідження газів артеріальної крові може допомогти у визначенні потреби у респіраторній підтримці (гіповентиляцію й апное часто спостерігають при НЕК). Лактат-ацидоз зі зниженням серцевого викиду є відображенням недостатньої перфузії периферичних тканин. Дослідження електролітів (Na^+ , K^+ , і Cl^-) необхідне для первинного оцінювання, а потім через 6 годин залежно від гостроти стану пацієнта. Гостра гіпонатріємія є тривожною ознакою (ознака капілярного витоку в «третій простір»). Залежно від віку дитини та режиму харчування базовий рівень Na^+ може зменшуватись. Різке зниження $<130\ \text{мг/хв/л}$ має викликати тривогу.

Рівень глюкози зазвичай має тенденцію до підвищення на ранніх стадіях і нестабільність показників пізніше. Метаболічний ацидоз – низький бікарбонат сироватки (<20) у дитини з раніше нормальним КЛС, є поганою ознакою, що вказує на недостатню перфузію тканин і некроз тканин. Зниження толерантності до лактози, особливо у недоношених дітей, є прогностично несприятливою ознакою – підвищення цього показника передую розвитку НЕК за 1–4 дні. Аналіз артеріальної крові – зручний спосіб одночасно одержувати

культуру крові, клінічний аналіз крові, електроліти сироватки та аналіз артеріальної крові на гази для первинного оцінювання (але венозну кров краще брати для визначення бактеріємії, ніж артеріальну). Залежно від гостроти хвороби рекомендовано введення периферичного внутрішньоартеріального катетеру, тоді як периферична перфузія і внутрішньосудинний об'єм, як і раніше, знаходяться у межах норми. Цей периферичний внутрішньоартеріальний катетер полегшує серійний забір крові та інвазивний моніторинг артеріального тиску, що дуже важливо, коли стан дитини погіршується [5, 21].

Виражена тромбоцитопенія, гіпофібриногенемія та її наростання, зниження загальної концентрації альбуміну та його зв'язуючої здібності, високі значення індексів, що характеризують структурну альтерацію альбуміну і білків плазми, їх прогресивне наростання у динаміці патологічного процесу свідчать про несприятливий прогноз і результат перебігу НЕК [22]. За даними Джона Клоерті, специфічних лабораторних тестів для діагностики НЕК не існує [21].

Запропоновано багато серологічних маркерів для діагностики НЕК, однак немає єдиної думки щодо їх використання з точки зору клінічної користі. N. Evannett з серологічних маркерів НЕК використовував визначення С-реактивного білку, фактору активації тромбоцитів і білку, зв'язуючого кишкові жирні кислоти. Виявилось, що зміни рівнів С-реактивного білку чутливий, але неспецифічний маркер НЕК, а фактор активації тромбоцитів і білок, зв'язуючий кишкові жирні кислоти, мають високу чутливість і специфічність [23].

Неспецифічні біомаркери запального каскаду (білки гострої фази запалення, цитокіни) не в змозі диференціювати системну інфекцію від НЕК. Кишечник-асоційовані білки можуть бути використані в якості конкретних біомаркерів для діагностики пошкодження кишечника і для ідентифікації критично хворих пацієнтів з НЕК, які вимагають хірургічного втручання [24].

Іншими авторами представлені дані щодо зміни концентрацій фекального кальпротектину (ФК), матриксних металопротеїназ (ММП-2 і ММП-9) і інгібітору матриксних металопротеїназ 4 (ІМП-4) у новонароджених дітей із НЕК. Ними встановлено, що значущими предикторами незадовільних результатів НЕК можна вважати збільшення концентрацій ФК $> 816\ \text{нг / г}$, ММП-2 $> 503\ \text{нг / мл}$, ММП-9 $> 812\ \text{нг / мл}$, ТІМП-4 $> 1404\ \text{нг / мл}$ [25].

Інший маркер, що характеризує порушення цілісності кишкового епітелі, є клаудін-3, який є важливим білком щільних контактів. Дослідження Thuijls і колег показали підвищений рівень клаудина-3 у сечі дітей з НЕК зі специфічністю 81,0% і чутливістю 71,0%. Проте, вважають, цей маркер не може бути корисним в якості предиктора тяжкості перебігу НЕК [26, 27].

Фактор активації тромбоцитів (ФАТ). ФАТ є посередником ендогенних фосфоліпідів, синтезований з плазматичної мембрани попередників і бере участь у багатьох фізіологічних процесах, головним чином через місцевий паракринний ефект. На тваринних моделях НЕК, системне введення ФАТ викликає пошкодження кишечника, а блокада ФАТ – рецепторів або додавання ФАТ-гідролази знижує індуковане пошкодження кишечника [28]. У новонароджених дітей з II і

III стадіями НЕК були виявлені підвищені рівні ФАТ, у порівнянні з новонародженими без НЕК, а рівень ФАТ зростає із прогресуванням хвороби і повертається до вихідного рівня після одужання. Крім того, ФАТ у стільці новонароджених підвищувався до розвитку клінічної картини НЕК. Проте, як і інші неспецифічні маркери запалення, ФАТ може бути підвищений також при перинатальній асфіксії, бронхолегеневій дисплазії, персистуючій легеневої гіпертензії новонароджених, неонатальному сепсисі. Однак, через труднощі у вимірюванні цього небілкового посередника, малоймовірно, що клінічні лабораторії розглядатимуть його значення для повсякденного використання [28].

Кальпротектин.

Кальпротектин являє собою гетеродімерний пептид, який зв'язує кальцій і цинк, і становить до 60% від цитозольного вмісту нейтрофілів. При запаленні кишечника нейтрофіли мігрують у стінку кишечника. Кальпротектин надзвичайно стійкий до деградації від дії кишечних бактерій, що дозволяє виявити кальпротектин калу і достовірно оцінити в якості маркера запалення стінки кишечника. Підвищення рівня кальпротектину калу вище, ніж 350 мг / г спостерігалось у дітей з ознаками пошкодження ШКТ: кривавому стільці або перфорації кишечника. Зменшення рівня кальпротектину після початку лікування може використовуватися для моніторингу відповіді на терапію [15]. У дослідженні Thuijls, рівні кальпротектину були також вище у дітей з НЕК зі специфічністю 93,0% і чутливістю 86,0% із значенням кроку відсічення, рівному 286,2 мг / г калу. Але кореляція рівня кальпротектину не була пов'язана з тяжкістю захворювання. Крім того, зразки калу не завжди легко отримати у дітей раннього віку з проявами НЕК.

Інші дослідники проводили визначення концентрації у сироватці крові ендогенного антимікробного пептиду кателіцидіна (LL-37) у моніторингу прогресування захворювання і розвитку запальних ускладнень у новонароджених з НЕК. За їхніми даними, рівень LL-37 підвищувався при прогресуванні захворювання відповідно клінічним стадіям: рівень LL-37 10,8-20,95 ng / ml відповідав підозрюваному НЕК (стадії I A і I B), рівень LL-37 31,6-52,1 ng / ml відповідав явному НЕК (стадії 2A і 2B), рівень LL-37 43,4-109,4 ng / ml відповідав прогресуючому НЕК (стадії 3A і 3B) [29].

C-реактивний білок (СРБ) – є одним з найбільш вивчених і таких/, що найбільш широко використовується, серологічним біомаркером при різних захворюваннях. СРБ є маркером гострої фази запалення, що підвищується у сироватці хворих на інфекцію або при пошкодженні тканин. Проспективне дослідження 241 новонароджених з проявами шлунково-кишкових розладів виявило, що всі діти з II та III стадією НЕК мали підвищений рівень СРБ. СРБ може використовуватись для диференціювання незапальних змін ШКТ, таких як кишкова непрохідність, з НЕК. Тим не менш, підвищений рівень СРБ не може розглядатися до 12- 24 годин від початку клінічних симптомів через певний період затримки синтезу, що робить його менш корисним у використанні для підтвердження діагнозу. Рівень СРБ зменшується при зниженні запалення, що може бути використано в якості маркера відповіді на терапію. Також рівень СРБ підвищувався у новонароджених, які хвори-

ли на сепсис, менінгіт, інфекцію сечового тракту, пневмонію та синдром аспірації меконію. Тому СРБ не використовують для диференційної діагностики НЕК з іншими запальними процесами [26]. Визначення кількісного або якісного вмісту C-реактивного білку в сироватці крові на момент призначення антибіотиків і в динаміці (через 24-48 год.) має високу діагностичну та прогностичну цінність щодо результату лікування [26].

Цитрулін

Цитрулін - небілкова амінокислота, що потрапляє в тонкий кишечник і служить в якості попередника аргініну, який відіграє важливу роль у синтезі білка та продукції оксиду азоту. Дослідження показали, що рівень цитруліну в сироватці крові корелює з функціональною кишковою масою при різних захворюваннях кишечника. Зокрема, у дітей із синдромом короткого кишечника високі рівні цитруліну були справедливим маркером залишкової довжини кишечника і залежності від парентерального харчування. Також було опубліковано дослідження щодо використання рівня цитруліну в недоношених дітей із НЕК. Виявили, що у дітей із НЕК середні рівні цитруліну були нижчими, ніж у контрольній групі дітей і знижувались через 48 годин з моменту появи симптомів НЕК (17,75 ммоль / л) із чутливістю 76% і специфічністю 87%. Хоча рівні цитруліну не може бути корисним для ранньої діагностики НЕК, що зв'язано з часом затримки його зниження, у здорових недоношених дітей може використовуватися в якості раннього індикатора порушення функції кишечника до розвитку симптомів НЕК [26].

Найбільш цінними об'єктивними діагностичними методами, які використовуються у новонароджених під час активної фази НЕК, вважають оглядову рентгенографію органів черевної порожнини (ОЧП) та ультразвукове дослідження (УЗД) ОЧП. Застосування рентгенконтрастних досліджень ШКТ, комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії не вважають корисними у клінічній практиці для діагностики НЕК [30,31,32]. Відомо, що немовлята з хірургічною стадією НЕК чи спонтанною перфорацією кишечника мали більш значні зміни при проведенні магнітно-резонансної томографії голови, характерні для черепно-мозкової травми, у порівнянні з дітьми, які мали терапевтичну стадію НЕК [33].

Основні переваги УЗД ОЧП при НЕК в тому, що воно забезпечує зображення структур черевної порожнини, зокрема кишечника і вільної рідини в реальному масштабі часу. Faingold та ін. (2005 р.) застосували кольорову доплерографію у новонароджених із НЕК для оцінки життєздатності кишечника [34]. У своїх дослідженнях автори показали значну користь при застосуванні кольорової доплерографії для оцінки товщини стінки кишечника, ехогенності, перистальтики і перфузії у здорових новонароджених і новонароджених із НЕК [34,35,36].

Існують дослідження, які показують явну перевагу УЗД ОЧП перед звичайною оглядовою рентгенографією черевної порожнини, оскільки воно має здатність краще зображати товщину стінки кишечника і ехогенність, а також наявність вільної рідини в черевній порожнині та її характер [37]. Крім того, у режимі реального часу ультразвукове доплерівське кольорове сканування може зобразити деякі особливості, які оглядова рентге-

нографія черевної порожнини живота не може зобразити взагалі. А саме, є здатність зображати перистальтику кишечника та показувати наявність або відсутність перфузії в стінці кишки [34].

Однак, УЗД ОЧП дійсно має деякі відносні обмеження. Великий обсяг газу у просвіті кишечника може зробити сонографічну оцінку ОЧП ускладненою. Інші обмеження пов'язані зі станом пацієнта. Автори не застосовували УЗД ОЧП у нестабільних новонароджених, якщо стан черевної стінки такий, що при торканні датчика живота викликає у пацієнта сильний дискомфорт. Проте використання великої кількості гелю на черевній стінці може полегшити виконання дослідження [34].

У новонароджених із НЕК розширення петлів кишечника є неспецифічною ознакою, що найкраще визначається при оглядовій рентгенограмі ОЧП, і може бути єдиною ознакою в багатьох пацієнтів з легкою або важкою формами захворювання. Розширення петель кишечника є ранньою ознакою НЕК і може навіть передувати клінічним проявам захворювання на кілька годин [38]. Крім того, ступінь дилатації і розподіл розширення петель кишечника прямо пропорційно корелюють зі ступенем важкості і прогресуванням захворювання [39]. Слід підкреслити, здуття кишечника є неспецифічною рентгенологічною ознакою НЕК, також може бути присутнім у недоношених новонароджених (особливо з дуже низькою вагою при народженні), які інтолерантні до годування, новонароджених з кишковою непрохідністю (внаслідок сепсису або електролітного дисбалансу), та тих, хто знаходиться на штучній вентиляції легенів під постійним позитивним тиском у дихальних шляхах через назальні канюлі [30].

Пневматоз стінки кишечника являє собою газ, що продукується бактеріями в стінці кишечника. Аналіз газу цих бульбашок повітря показує, що він складається, переважно, з водню, який виділяється під час бактеріальної ферментації. Вуглеводи (лактоза) ферментуються кишковою флорою з утворенням водню, діоксиду вуглецю і коротколанцюгових органічних кислот, які можуть сприяти запаленню [40]. Хоча пневматоз кишечника може виявлятися у деяких випадках у здорових новонароджених, він найчастіше супроводжує НЕК і таким чином був визнаний патогномічною ознакою НЕК [13]. У клінічних умовах, у пацієнтів з клінічними ознаками НЕК, наявність пневматозу кишечника підтверджує діагноз НЕК, що потребує початку лікування [41]. Пневматоз кишечника найбільш часто присутній у дистальному відділі тонкої, початку товстої кишки і тому, найчастіше, виявляється на рентген знімках у правому нижньому квадранті живота. Тим не менш, пневматоз стінки може виникати у будь-якій частині ШКТ, включаючи шлунок і пряму кишку [13,41]. Кількість присутнього інтрамурального газу не завжди вказує на клінічну тяжкість НЕК у пацієнта і зникнення інтрамурального газу не завжди корелює з клінічним покращенням стану [41]. Навіть великі обсяги інтрамурального газу можуть з'явитися і швидко зникати протягом 12 годин [38]. На оглядовій рентгенограмі ОЧП пневматоз стінки може бути дифузним або локалізованим і з'являється у вигляді лінійних або закружлених просвітлень [38].

УЗД ОЧП зображує пневматоз стінки кишечника як гіперехогенні вогнища в стінці кишечни-

ка [34, 42]. Пневматоз стінки кишечника може поширюватися від поодиноких або розсіяних гіперехогенних вогнищ. Велика кількість інтрамурального газу може дати стінці різнобарвний або гранульований вид, який можна сплутати з вогнищами кальцифікації. Однак останні зазвичай мають більш гостро виражену задню акустичну тінь, ніж тінь пневматозу стінки кишечника. Невелику кількість інтрамурального газу в стінці петлі кишечника необхідно диференціювати від невеликої кількості внутрішньопросвітного газу кишечника. Але на відміну від внутрішньопросвітного газу, положення і кількість інтрамурального газу не змінюється під час перистальтики кишечника, дихальних рухів, зміни положення тіла пацієнта або при тисненні датчиком на живіт пацієнта [42].

Газ за ходом порталльної вени виявляється як лінійне розгалуження зони зниженої щільності над тінню печінки і являє собою повітря в системі ворітної вени при оглядовій рентгенографії. Його присутність вважається поганою прогностичною ознакою. Це обумовлено тим, що газ, що продукується бактеріями, із стінки кишечника переноситься у брижові вени і в систему ворітної вени, що обумовлено трансмуральним некрозом кишечника. Рентгенологічні ознаки наявності повітря в системі ворітної вени виявляється лише в 9-20% дітей з НЕК. Портальний газ найбільш чітко визначається на УЗД [40,43].

Вільний газ в черевній порожнині при НЕК з'являється в результаті некрозу і перфорації кишечника, що найчастіше відбувається в дистальному відділі клубової й проксимальному товстої кишки. За даними Вуопото С., це єдина загальноновизнана радіологічна ознака, що є показанням до хірургічного втручання [30].

Оглядову рентгенографію ОЧП вважають стандартним методом для виявлення наявності вільного газу в черевній порожнині. Однак, приховані й прикриті перфорації не завжди виявляються таким методом, особливо у глибоко недоношених новонароджених з НЕК [44]. Тому, використання рентгенографії ОЧП у латеропозиції на лівому боці особливо корисно для виявлення невеликої кількості вільного газу в черевній порожнині [45].

За підозри на НЕК обов'язковим об'єктивним методом дослідження для первинної оцінки ШКТ вважають виконання рентгенограми. Рекомендують оглядову рентгенограму виконувати у прямій проекції у вертикальному положенні (бажано) чи горизонтальному підвищеному положенні (при тяжкому стані пацієнта) та боковій проекції на лівому боці. Рентгенологічні ознаки НЕК мають високу специфічність, але низьку чутливість. Рентгенологічними симптомами, характерними для НЕК вважають:

- Пневматоз - 19-98%
- Газ у ворітній вені - 10-30%, присутній в 61% тотальних НЕК
- Пневмоперитонеум - 12-30%
- Внутрішньочеревна рідина - 11%
- Статичні розширені петлі - 33%

Відомо, що тільки 50-75% пацієнтів з доведеною перфорацією мають наявність видимого вільного газу на рентгенограмах [46].

Дані літератури останніх років підтверджують суттєву користь УЗД у діагностиці захворювань кишечника, ставиться акцент на необхідності

включення даного дослідження до алгоритму діагностики НЕК [47].

Звичайно, на УЗД тонкий кишечник виглядає з гладкими тонкими стінками і очевидною перистальтикою. Він містить рідину, газ і кал з різною ехогенністю. Абдомінальне УЗД з оцінкою кишечника допомагає в діагностиці НЕК, особливо коли результати рентгенологічного дослідження не корелюють із важкістю клінічного стану пацієнта. Вважають, що за допомогою УЗД при НЕК можливо виявити патологічні зміни, перш ніж їх ідентифікують шляхом рентгенологічного дослідження. УЗД дозволяє точно визначити ступінь прогресування кишкових змін, що дозволяє лікарям приймати правильні тактичні рішення і здійснювати відповідне лікування вчасно [48]. Хоча УЗД дозволяє більш точно оцінити зміни в кишечнику і прилеглих тканинах, що допомагає лікарям у прийнятті вірного терапевтичного рішення та реалізації належного лікування, оглядова рентгенографія ОЧП вважається методом вибору при діагностиці НЕК [48].

За допомогою УЗД у хворих на НЕК виявляють наступні діагностичні зміни: підвищення ехогенності і збільшення товщини стінки кишечника (від 2 до 3 мм), наявність інтрамуральних бульбашок повітря (вогнища підвищеної ехогенності в стінці кишечника), наявність бульбашків повітря в системі ворітної вени (переміщення вогнищ підвищеної ехогенності в ворітній вені); розтягнуті кишкові петлі, наповнені вмістом рідини зі зменшеною або повністю відсутньою перистальтикою (ознаки обструкції); набряк кишкової стінки, підвищення її ехогенності; наявність запалих стінок кишечника зі зниженою або відсутньою перистальтикою вважають ознаками кишкової незрілості. Виявлення анехогенної вільної рідини у черевній порожнині, ехогенної рідини у черевній порожнині і / або повітряних бульбашок у черевній порожнині (лінійні або точкові вогнища підвищення ехогенності за межами кишечника) можуть бути ознаками перфорацій кишечника, а визначення вогнищ кальцифікації вказувати на перенесений раніше перитоніт [49].

Інтрамуральний газ - неспецифічна радіологічна ознака НЕК, може передувати клінічним ознакам. Основні переваги УЗД черевної порожнини перед абдомінальною радіографією - здатність виявляти вільну рідину, газ в черевній порожнині, навіть у невеликій кількості, і газ ворітної вени. УЗД черевної порожнини може також оцінити товщину, ехогенність стінки кишечника, перистальтику, а також перфузію стінки кишечника [50].

Важкий і стійкий метаболічний ацидоз і / або тромбоцитопенія поєднані з відсутністю поліпшення стану на фоні терапії вказують на наявність некрозу кишечника і вимагають операції [51]. Пневмоперитонеум може бути пропущений майже у 20% випадків перфорації кишечника. У таких випадках використання 7 - бальної системи оцінювання, з використанням кількісної оцінки таких компонентів, як наявність метаболічного розладу в поєднанні з постійною оцінкою стану новонародженого дитячим хірургом, дозволяє оптимізувати хірургічні втручання. Ці метаболічні розлади включають: важкий метаболічний ацидоз, тяжку тромбоцитопенію, гіпотензію, гіпонатріємію, нейтропенію, зсув нейтрофільної формули вліво і позитивний висів крові. Цю сис-

тему підрахунку балів рекомендується використовувати тільки як доповнення до ретельної послідовної клінічної та рентгенологічної оцінки новонароджених. [51].

Своєчасна діагностика перфорації кишечника або некрозу кишечника може бути ускладнена у глибоко недоношених дітей із НЕК. А необоснована лапаротомія може бути так само шкідлива, як і затримка діагностики перфорацій кишечника в цієї групи пацієнтів. [51]. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо застосування неінвазивних методів діагностики церебрального і вісцерального кровотоку за допомогою близькоінфрачервоної спектроскопії (БІС). БІС вимірює регіональну насиченість тканин киснем (rSO₂) різних органів і забезпечує відображення балансу між насиченістю тканин киснем і його потребою. БІС на сьогоднішній день вже широко використовується у відділення інтенсивної терапії. Цей метод дозволяє виявляти будь-яку гостру зміну мозкової гемодинаміки і безперервно моніторити церебральну та соматичну оксигенацію [51]. Відстеження в реальному часі сатурації кишкової тканини за допомогою інфрачервоної спектроскопії дозволяє розпізнати критичні ішемічні стани на ранній стадії - перш, ніж вони проявляться клінічно. Це робить її незамінною в сучасному комплексі моніторингу ішемічних пошкоджень кишечника.

Існують дані, що використання абдомінальної БІС (А-БІС) у новонароджених свиней із небезпекою розвитку НЕК дає можливість для неінвазивного моніторингу змін оксигенації і вісцерального кровотоку (особливо тонкого кишечника). Виявлено, що показники А-БІС корелюють зі зміною вмісту кисню в крові та вісцеральним кровотоком. Низькі значення БІС в перші дні життя можуть допомогти ідентифікувати новонароджених з ризиком розвитку НЕК [53]. У недоношених новонароджених, rSO₂-відображає кровоток у верхній брижовій артерії і може забезпечити неінвазивний безперервний моніторинг кишкової перфузії. Подальші дослідження потрібні, щоб визначити чутливість БІС до раннього виявлення кишкової патології у новонароджених [54]. Очевидно, БІС має ряд переваг перед іншими способами моніторингу гемодинаміки кишечника. Вона забезпечує безперервний неінвазивний контроль стану кисневого статусу кишечника, відносно легкий у використанні і, у той же час, досить чутливий, щоб зареєструвати зміни оксигенації кишечника. Але конкретних рекомендацій щодо застосування БІС з діагностичною метою у хворих на НЕК не знайдено.

Таким чином, виявлення нових ранніх біомаркерів або специфічних факторів запалення кишечника, результатів нових методів дослідження з високою специфічністю та чутливістю, а також, методів запобігання активації запального каскаду є вкрай важливим для встановлення та контролю над прогресуванням НЕК [55].

Серед інвазивних методів діагностики НЕК, які застосовують при важкому стані пацієнта і значному збільшенні обводу живота (підвищення внутрішньочеревного тиску, що ставить під загрозу забезпечення дихальної функції), застосовують абдоміоцентез, результати якого можуть бути неоднозначними. Найбільш оптимальним слід вважати виконання лапароцентезу після (або під контролем) УЗД живота, що дозволяє уникнути

пошкодження фіксованих до черевної стінки петлів кишечника. Позитивний висновок лапароцентезу - принаймні 0,5 мл бурої рідини вільним потоком [4, 56]. Отриманий з черевної порожнини випіт аспірують для мікробіологічного і цитологічного дослідження. «Сухий» результат парацентезу при клінічних проявах розвитку кишкового некрозу може бути наслідком прихованої перфорації. У таких випадках застосовують перитонеальний лаваж (15-20 мл/кг стерильного ізотонічного розчину хлориду натрію або Рингера лактату) з наступним бактеріоскопічним, бактеріологічним і цитологічним дослідженням отриманої рідини [57,58]. При проведенні лапаротомії з резекцією некротичних або перфорованих сегментів кишечника виконують гістологічне дослідження на предмет вроджених дисплазій стінки кишечника [5].

Лікування

Лікування терапевтичних стадій НЕК майже у всіх клініках стандартизоване і включає в себе: ентеральну паузу, проведення парентерального харчування, інфузійної, антибактеріальної терапії, введення інотропів, препаратів крові, корекцію електролітів та кислотно - лужного стану крові, динамічне спостереження [51]. Деякі дослідники повідомляють про нові форми лікування НЕК, які можуть поліпшити результати цього захворювання, що включають в себе застосування помірно контрольованої гіпотермії на організм і застосування стовбурових клітин амніотичної рідини [59].

За даними А.М. Kosloske, до 50% новонароджених із НЕК потребують оперативного лікування. Bütter A. та ін, повідомили про збільшення кількості оперативних втручань від 46% у 1990-1994 рр. до 69% в 1995-1999 рр., насамперед, за рахунок збільшення відсотку пацієнтів з НЕК III стадії і пост-НЕК стенозів. За цими даними, абсолютними показаннями до операції були: наявність пневмоперитонеуму, що вказує на перфорацію кишечника, погіршення клінічної симптоматики на фоні інтенсивної терапії, ознаки кишкової непрохідності та розвиток стриктур кишечника. Відносними показаннями до операції були: наявність розширеної статичної кишкової петлі на серії рентгенограм, наявність газу у воротній вені, тромбоцитопенія і стрімке падіння кількості тромбоцитів [60].

Найбільш частими методами хірургічного лікування перфоративних НЕК є лапаротомія, резекція кишечника, виведення ентеростом чи накладання первинного анастомозу або застосування перитонеального дренажу як передопераційна підготовка, або як самостійного методу хірургічного лікування.

На даний час немає переконливих проспективних, контрольованих досліджень щодо впливу застосування певної хірургічної тактики на результати виживання [61]. Серед альтернатив лапаротомії автори пропонують застосовувати лапароскопію, яка може стати корисним інструментом в арсеналі діагностики та хірургічного лікування НЕК, може застосовуватися у немовлят із підозрою на НЕК, щоб уникнути непотрібної лапаротомії, коли немає впевненості у необхідності операції і за для того, щоби звести до мінімуму хірургічну травму [62]. Лапароскопія допомагає оцінити стан кишечника у пацієнтів із НЕК та ранньому виявленню перфорації і некрозу кишечника. Якщо підозрюється ішемія кишечника, за-

стосовується лапароскопія з флуоресцеїном, яка може мати додаткову перевагу у визначенні некротичних сегментів [63]. Інші автори лапароскопію пацієнтам із НЕК виконували у відділенні інтенсивної терапії, отримували інформацію щодо життєздатності кишечника. Одному пацієнту була виконана лапароскопічно асистована ілеостомія. У 5 новонароджених під час лапароскопії був вставлений абдомінальний дренаж; 2 пацієнта потребували лапаротомії. Автори показали, що лапароскопія добре переноситься навіть у критично важких новонароджених із НЕК, з масою тіла менше, ніж 1000 г [64].

Хірургічне лікування для НЕК не стандартизоване. Немає чітких показань для хірургічного лікування, типу операції, технічних моментів. Автори використовують два абсолютних показання для хірургічного лікування: пневмоперитонеум і «позитивний» парацентез (отримання більше, ніж 0,5 мл жовто-коричневого або коричневого кольору рідини, що вільно виділяється, і / або виявлення бактерій при фарбуванні за Грамом).

Пневмоперитонеум, з клінічної точки зору, надійно вказує на наявність кишкової перфорації. Тоді як відсутність пневмоперитонеуму не завжди виключає перфорацію [65]. Найбільш широко застосовують дві операції при перфоративних НЕК: лапаротомію з резекцією кишечника та первинний перитонеальний дренаж (ППД). Перевага між цими двома методами залишається спірною і вибір методу, як правило, обумовлений особистим вибором хірургів або тактикою лікувальної установи в даний час. Три показники: пневмоперитонеум, позитивні результати абдомінальної пункції і наявність газу у портальній вені, специфічності і позитивна прогностична цінність яких майже 100%, кваліфікуються як «кращі показники до лапаротомії». Однак, газ у портальній вені, визначений на рентгенограмах, не був однозначно прийнятим показником для хірургічного втручання через суперечливі результати. Хоча кілька інших досліджень показали, що пацієнти з наявністю газу у воротній вені мають поганий прогноз, інші повідомляють про відновлення пацієнтів з газом у воротній вені без хірургічного втручання. Таким чином, перфорація кишечника була запропонована як абсолютне показання до операції при НЕК. Найчастіше перфорація діагностується у вигляді пневмоперитонеума на рентгенограмі, але може бути ідентифікована, при виділенні жовчі, газу або кишкового вмісту під час лапароцентезу. Лапаротомія і резекція кишечника - класичний хірургічний підхід при перфорації та некрозі кишечника. Однак для недоношених дітей з НЕК лапаротомія є значним стресом. У 1977р. Ein з колегами запропонували використання постійного абдомінального дренажу в якості виживальної процедури до стабілізації дітей з перфоративними НЕК, які не перенесли лапаротомії [66].

Незважаючи на загальний консенсус щодо показань до хірургічного втручання пацієнтів з НЕК, в обстановці гострої полеміки залишаються питання щодо оптимальної хірургічної тактики. Деякі автори надають перевагу застосуванню перитонеального дренажу, як остаточному методу терапії перфоративних НЕК. Прихильники первинної лапаротомії стверджують, що більшість пацієнтів з III стадією НЕК, що спочатку лікувались з використанням перитонеального дренажу,

вимагали подальшої лапаротомії. Мультицентрове проспективне рандомізоване дослідження порівняння лапаротомії та первинного перитонеального дренажу в пацієнтів із масою тіла менше 1500 г з перфоративним НЕК не показав жодної істотної відмінності у виживаності, залежності від строків парентерального харчування або термінів перебування пацієнтів у лікарні. Також було доведено, що перитонеальний дренаж особливо підходить для лікування дітей менше, ніж 26 тижнів гестаційного віку або масою тіла менше, ніж 1000 г, оскільки у пацієнтів цієї групи найчастіше зустрічаються ізольовані кишкові перфорації. У регіонах з дефіцитом ресурсів і браком кваліфікованих кадрів первинний перитонеальний дренаж може бути кращою початковою лікувальною тактикою для всіх пацієнтів із перфоративним НЕК [12]. За іншими даними, використання перитонеального дренажу в якості стабілізуючого гемодинаміку та заходу вицікування, за результатами досліджень Rees С.М., не дозволяє стабілізувати стан новонароджених із надзвичайно малою масою тіла та перфоративним НЕК до лапаротомії [67]. Дані останніх досліджень, проведені у дітей з надзвичайно низькою масою тіла при народженні (≤ 1000 г), показали, що лапаротомія має перевагу над дренажуванням черевної порожнини відносно виживання і більш кращих результатів психомоторного розвитку у відстроченому періоді. Смерть або погіршення стану було у 78% випадків у групі, де застосовували дренажування черевної порожнини і у 66% в групі, де застосовували лапаротомію. Навпаки, діти зі спонтанними інтестинальними перфораціями виживали краще при застосуванні дренажування черевної порожнини [68].

Досвід деяких авторів свідчить про те, що хворих на НЕК з перитонітом краще оперувати в стадії захворювання ІІА-ІІВ, при цьому поряд з економною резекцією уражених відділів кишечника і виведенням стом, можливе поєднання їх з лапаростомією. Керована лапаростомія дозволяє проводити санацію черевної порожнини і в динаміці виявляти знову виникаючі деструктивні вогнища [69]. За іншими даними, оптимальним методом оперативного лікування на стадії перфорації кишечника, розлитого перитоніту при НЕК є резекція кишечника та виведення його у вигляді стом [70].

Перевага запропонованих стом, у порівнянні з

первинним кишковим анастомозом, на даний час вивчається у багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні [59]. При лікуванні недоношених новонароджених з кількома перфораціями кишечника або ділянок некрозу кишечника, потрібно намагатися зберегти якомога більше довжини кишечника. Існують повідомлення щодо успішного хірургічного лікування НЕК з кількома кишковими перфораціями та ділянок сегментарного некрозу кишечника у недоношених новонароджених з дуже низькою вагою тіла. Щоб уникнути накладання кількох анастомозів кишечника або довгих резекцій та зменшити час операції, автори використовували силастикові кишкові стенти (Silmag, Аргентина). В одному випадку був введений стент через перший і останній отвори перфорації, в іншому - через проксимальну єюностомію і отвір, що залишився після апендектомії. Цей метод дозволив запобігти синдрому короткої кишки у дітей і вони були успішно виписані. Використання техніки силастикового стента забезпечує хороший варіант лікування, що дає змогу зберегти довжину кишечника, зменшити час операції і уникнути розвитку синдрому короткого кишечника [71].

Висновки

Діагностика та лікування НЕК залишається актуальною проблемою неонатології та дитячої хірургії, оскільки кожен рік підвищується кількість передчасно народжених дітей та новонароджених з низькою масою тіла, які є основною групою ризику щодо розвитку НЕК.

Незважаючи на велику кількість методів діагностики НЕК, залишаються невідпрацьованими питання ранньої доклінічної діагностики, а також широкого використання лабораторно-інструментальних предикторів НЕК, прогресування перебігу та розвитку ускладнень цієї хвороби.

Незважаючи на велику кількість запропонованих методів хірургічного втручання, оперативне лікування НЕК залишається складною проблемою, є питання щодо можливостей використання цих методів на кожному етапі хірургічної стадії НЕК.

Своєчасна діагностика, уніфікований та одночасно індивідуальний вибір хірургічної тактики на кожному етапі хірургічної стадії НЕК дозволить знизити летальність, ускладнення та інвалідизацію цієї групи хворих.

Література

1. Горбатюк О.М. Визначення лікувальної тактики при некротичному ентероколіті у новонароджених за даними інструментальних методів дослідження / О.М. Горбатюк, Г.В. Недавній, І.О. Стадник // Ж. Неонатологія, перинатологія. - 2012. - С.54-59.
2. Караваева С.А. Хирургическое лечение некротического энтероколита // Автореф. д.м.н., СПб., 2002г.
3. Pickard S. S. Short- and long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease / S. S. Pickard, J. A. Feinstein, R. A. Popat. // Pediatrics. - 2009. - Vol. 123. - P. 901-906.
4. Maheshwari A., Neonatal necrotizing enterocolitis. / A. Maheshwari., L. Corbin., R. L. Schelonka // Research and Reports in Neonatology. - 2011. - Vol.1, P.39-53.
5. Мавропуло Т.К. Некротичний ентероколіт новонароджених(із засад доказової медицини) / Т.К.Мавропуло, І.О.Македонський // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2014. - Т. IV, № 3(13). - С. 116-126.
6. Gordon P. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis / P. Gordon, R. Christensen, J. Weitkamp // Review and Opinion EJ. Neonatol Res. - 2012. - V. 2 (4). - P. 145-172.
7. Gordon P.V. Can a national dataset generate a nomogram for necrotizing enterocolitis onset? / P. V. Gordon, R. Clark, J. R. Swanson, A. Spitzer. // Journal of Perinatology. - 2014. - Vol. 34 (10). - P. 732.
8. Bolisetty S. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis / S. Bolisetty, K. Lui, J. Oei, J. Wojtulewicz // Acta Paediatr. - 2000. - Vol. 89. - P. 1226-1230.
9. Downard. C.D. American Pediatric Surgical Association Outcomes Clinical Trials Committee / C.D. Downard., E. Renaud, S.D. St. Peter // Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review // J. Paediatr. Surg. - 2012. - Vol.47.-2111-2122.
10. Lin P.W. Necrotizing enterocolitis / P.W. Lin, B.J. Stoll // Lancet. - 2006. - Vol. 368. - P. 1271-1283.
11. Lee J.S. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis / J.S. Lee, R.A. Polin // Semin. Neonatol. - 2003.

- Vol. 8. - P. 449-459, Caplan M. S. The pathophysiology of necrotizing enterocolitis / M. S. Caplan, T. Jilling // *Semin. Pediatr. Surg.* - 2005. - Vol. 14, № 3. - P. 166 - 171.
12. Rao S.C. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants / S.C. Rao, L. Basani, K. Simmer, N. Samnakay, G. Deshpande // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2011. - Vol. 6. CD006182.
13. Santulli T.V Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. / T.V. Santulli, J.N. Schullinger, W.C. Heird, et al. // *Pediatrics.* - 1975. - Vol. - 55. P. 376-387.
14. Lin P. W. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention / P. W. Lin, T. R. Nasr, B. J. Stoll // *Seminars in Perinatology.* - 2008. - Vol. 32(2). - P. 70-82.
15. Henry M. C. Necrotizing enterocolitis / M. C. Henry, R. L. Moss // *Annual Review of Medicine.* - 2009. - Vol. 60 (1). - P. 11-24.
16. Bell M.J., Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging / M.J. Bell, J.L. Ternberg, R.D. Feigin // *Ann Surg.* - 1978. - Vol. 187(1). - P. 1-7.
17. Walsh M.C. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria / M.C. Walsh, R.M. Kliegman // *Pediatric Clinics of North America* - 1986. - Vol. 33. - P. 179-201.
18. Шаповалова В.В. Некротичний ентероколіт у новонароджених: стадіювання за даними променевої методів дослідження. / В.В. Шаповалова, М.О. Бортний. // *Променева діагностика, променева терапія. Дит. радіол.* - 2014. - Т. 3. - С. 31-36.
19. Ситко Л.А. Критерии тяжести и прогноза некротизирующего энтероколита у новорожденных. / Л.А. Ситко, А.К. Чернышов В.Н. Торопченко та ін. // *Детская хирургия.* - 2003. - Т. 6. - С. 46-48.
20. Raval M.V. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-A review of randomized controlled trials / M.V. Raval, N.J. Hall, A. Pierro, R.L. Moss // *Seminars in Pediatric Surgery.* - 2013. - Vol. 22. - Issue 2. -P. 117-121.-15.
21. Клоэрти Д. Посібник з неонатології / Д. Клоэрти, Э. Кларк. - 2002. - К. - Фонд допомоги дітям Чорнобиля. - С. 609-615.
22. Плаксина А.Н. Клинико-лабораторные критерии тяжести течения и исходов некротического энтероколита у недоношенных новорожденных / А.Н. Плаксина, Н.Н. Кузнецов, О.В. Новоселова. // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* - 2007. - N 2. - С.118-124.
23. Evennett N. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. // N. Evennett, N. Alexander, M. Petrov, // *JPedsurg.* - 2009. - Vol. 44 (11). - P. 2192-2201.
24. Pak C.Ng. Biomarkers for Prediction and Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis. / C.Ng. Pak, Kathy Y.Y.Chan, Terence C.W. Poon // *Clin. Perinatol.* - 2013. - Vol. 40. - P. 149-159.
25. Хворостов И.Н. Прогнозирование течения и исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных. / И.Н. Хворостов, И.Е. Смирнов, О.Н. Дамиров и др. // *Российский педиатрический журнал.* - 2014. - Т. 2. - С. 10-14.
26. Chu A. Necrotizing Enterocolitis: Predictive Markers and Preventive Strategies. / A. Chu, J. R. Hageman, M. S. Caplan. // *NeoReviews.* - 2013. - Vol.14 (3). - P. 113- 120.
27. Thuijls G. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. / G. Thuijls, J.P.M. Derikx, K. v. Wijck, et al. // *Ann Surg.* - 2010. - Vol. 251(6). - P. 1174-1180.
28. Линчевский Г.Л. Некротический энтероколит новорожденных. / Г.Л. Линчевский, О.К. Головкин, О.В. Воробьева. // *Журнал «Здоровье ребенка».* - 2007. - Т. 1(4).
29. Минаев С. В. Оптимизация лечебного подхода у новорожденных с некротизирующим энтероколитом. / С. В. Минаев, Е. А. Товкань, А. В. Качанов, А. В. Исаева. // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* - 2013. - Т. 8. № 3. -С. 30-34.
30. Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis. // *Radiol. Clin. North Am.* - 1999. - Vol. 37. - P. 1187-1198.
31. Kao S.C., Smith WL, Franken EA Jr, Sato Y. Contrast enema diagnosis of necrotizing enterocolitis. / S.C. Kao, W.L. Smith, E.A. Franken, Y. Jr. Sato. // *Pediatr. Radiol.* - 1992. - Vol. 22. - P. 115-117.
32. Maalouf E.F. Magnetic resonance imaging of intestinal necrosis in preterm infants. / A. Fagbemi, P.J. Duggan, et al. // *Pediatrics.* - 2000. - Vol. 105. - P. 510-514.
33. Merhar S.L. Brain Magnetic Resonance Imaging in Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis or Spontaneous Intestinal Perforation versus Medical Necrotizing Enterocolitis. / S.L. Merhar, Y. Ramos, J. Meinzen-Derr, B. M. Klinefath // *J. peds.* - 2014. - Vol. 164 (2). - P. 410-412.
34. Faingold R. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color Doppler US. / R. Faingold, A. Daneman, G. Tomlinson, et al. // *Radiology.* - 2005. - Vol. 235. - P. 587-594.
35. Kim W.Y. Sonographic evaluation of neonates with early-stage necrotizing enterocolitis. / W.Y. Kim, W.S. Kim, I.O. Kim, et al. // *Pediatr. Radiol.* - 2005. - Vol. 35. - P. 1056-1061.
36. Kim W.Y. Bowel sonography in necrotizing enterocolitis: histopathologic correlation in experimental studies / W.Y. Kim, I.O. Kim, W.S. Kim. // *Pediatr. Radiol.* - 2005. Vol. 35. - P. S51.
37. Miller S.F. Use of ultrasound in the detection of occult bowel perforation in neonates. / S.F. Miller, J.J. Seibert, D.L. Kinder, A.R. Wilson. // *J. Ultrasound Med.* - 1993. - Vol. 12. - P. 531-535.
38. Rabinowitz J.G. Changing clinical and roentgenographic patterns of necrotizing enterocolitis. / J.G. Rabinowitz, R.L. Siegle. // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 1976. - Vol. 126. - P. 560-566.
39. Daneman A. The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC): a review of 47 cases and the literature. / A. Daneman, S. Woodward, M. de Silva. // *Pediatr. Radiol.* - 1978. - Vol. 7. - P. 70-77.
40. Wiswell T.E. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. A case-control study. / T.E. Wiswell, C.F. Robertson, T.A. Jones, D.J. Tuttle. // *Am. J. Dis. Child.* - 1988. - Vol. 142. - P. 532-535.
41. Leonidas J.C. Critical evaluation of the roentgen signs of neonatal necrotizing enterocolitis. / J.C. Leonidas, R.T. Hall, R.A. Amoury // *Ann. Radiol.* - 1976. - Vol. 19. - P. 123-132.
42. Kim W.Y. Sonographic evaluation of neonates with early-stage necrotizing enterocolitis. / W.Y. Kim, W.S. Kim, I.O. Kim, et al. // *Pediatr. Radiol.* - 2005. - Vol. 35. P. 1056-1061.
43. Deeg K.H. Doppler sonographic detection of increased flow velocities in the celiac trunk and superior mesenteric artery in infants with necrotizing enterocolitis. / K.H. Deeg, T. Rupprecht, E. Schmid. // *Pediatr. Radiol.* - 1993. - Vol. 23. - P. 578-582.
44. Moss R.L. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. / R.L. Moss, R.A. Dimmitt, D.C. Barnhart et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 354. - P. 2225-2234.
45. Seibert J.J. The telltale triangle: use of the supine cross table lateral radiograph of the abdomen in early detection of pneumoperitoneum. / J.J. Seibert, L.S. Parvey. // *Pediatr. Radiol.* - 1977. - Vol. 5. - P. 209-210.
46. Knipe H. Necrotising enterocolitis. / H. Knipe, Y. Weerakkody et al. // <http://radiopaedia.org>.
47. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis. / B. Bohnhorst. // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* - 2013. - Vol. 98 (5). - F445-F450.

48. Staryszak J. Usefulness of Ultrasound Examinations in the Diagnostics of Necrotizing Enterocolitis. / J. Staryszak, J. Stopa, I. Kucharska - Miąsik. // *Pol. J. Radiol.* – 2015. – Vol. 80. – P. 1-9).
49. Muchantef K. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. / Muchantef K, Epelman M, Darge K et al. // *Pediatr. Radiol.* – 2013. Vol. 43(11). – P. 1444–1452.
50. Shebrya N.H. Abdominal ultrasonography in preterm necrotizing enterocolitis. Is it superior to plain radiography? / N. H. Shebrya, S. K. Amin, M. A. El-Shinnawy, S. S. Imam. // *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* – 2012. – vol. 43. – P. 457–463.
51. Sharma R. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future. / R. Sharma, M. L. Hudak et al. // *Clin. Perinatol.* – 2013. – Vol. 40(1). – P. 27–51.
52. Cerbo R. M. Cerebral and somatic rSO₂ in sick preterm infants. / R. M. Cerbo, R. Cabano, A. Di Comite. // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2012. – Vol. 25. - P. 89-92.
53. Gay A. N. Near-Infrared Spectroscopy Measurement of Abdominal Tissue Oxygenation is a Useful Indicator of Intestinal Blood Flow and Necrotizing Enterocolitis in Premature Piglets. // A. N. Gay, D. A. Lazar, B. Stoll et al. // *J. Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 46(6). P. 1034–1040.
54. Gillam-Krakauer M. Correlation of abdominal rso₂ with superior mesenteric artery velocities in preterm infants. / M. Gillam-Krakauer, C.M. Cochran, J. C. Slaughter // *J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 33(8). – P. 609–612.
55. Choi Y.Y. Necrotizing enterocolitis in newborns: update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. / Choi Y.Y. // *Korean J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 57(12). – P. 505-513.
56. Raval M.V. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis. A review of randomized controlled trials / M.V. Raval, N.J. Hall, A. Pierro, R.L. Moss // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2013. – Vol. 22 (2). – P. 117–121.
57. Гаймоленко С.Г. Некротический энтероколит новорожденных: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика. / С.Г. Гаймоленко, С.Л. Дручкова. // *Забайкальский медицинский журнал.* – 2014. Т. 1. С. 13-22.
58. Горбатюк О.М. Сучасна діагностика некротичного ентероколіту та його ускладнень у новонароджених. О.М. Горбатюк, Т.В. Мартинюк, О.Є. Артеменко, Ш.О. Стадник, К.М. Шатрова. // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* – 2013. – Т. 3(9). – С. 82-88.
59. Hall N.J. Necrotizing enterocolitis: Prevention, treatment, and outcome. / N.J. Hall, S. Eaton, A. Pierro. // *Jped Surg.* – 2013. – Vol. 48 (12). P. 2359–2367.
60. Patel B. K. Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Systemic Review. / Bhoomika K. Patel and Jigna S. Shah. // *ISRN Gastroenterology.* – 2012. - Vol. 2012. – P. 7.
61. Sato T.T. Abdominal drain placement versus laparotomy for necrotizing enterocolitis with perforation. / T. T. Sato, K. T. Oldham. // *Clin. Perinatol.* – 2004. - Vol. 31. – P. 577– 589.
62. Smith J. What Role Does Laparoscopy Play in the Diagnosis and Immediate Treatment of Infants with Necrotizing Enterocolitis? / J. Smith, M. Thyoka. // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* - 2013. – Vol. 23(4). – P. 397-401.
63. Numanoglu A. Necrotizing enterocolitis: Early conventional and fluorescein laparoscopic assessment/ / A. Numanoglu, J.W. Alastair Millar. // *jpedsurg.* - 2010. – Vol. 46 (2). - P. 348–351.
64. Pierro A. Laparoscopy assists surgical decision making in infants with necrotizing enterocolitis. / A. Pierro, N. Hall, A. Ade-Ajayi, J. Curry, E.M. Kiely. // *jpedsurg.* - 2004. – Vol. 39 (6). - P. 902–906.
65. Макарова М. О. Некротичний ентероколіт: рентгенологічні, ультразвукові та лабораторні методи дослідження, лапароцентез і лапароскопія. / М. О. Макарова, О. В. Лятуринська, О. В. Спахі. // *Запорозький медичний журнал.* – 2015. – Т. 1 (88). – С. 111–116.
66. Ein S.H. Peritoneal drainage under local anaesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. / S.H. Ein, D.G. Marshal, D. Girvan. // *J. Pediatr. Surg.* – 1977. – Vol. 12. – P. 963- 967).
67. Rees C.M. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel. / C.M. Rees, S. Eaton, A.K. Khoo, E.M. Kiely. // *J. Pediatr. Surg.* – 2010. – Vol. 45(2). – P.324-328.
68. Sharma R. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future, R. Sharma. / M. L. Hudak. // *Clin. Perinatol.* – 2013. - 40(1). Vol. 27–51.
69. Прахин Е.И. особенности диагностики и лечения некротического энтероколита у детей. / Е.И. Прахин, А.П. Колесниченко, В.А. Юрчук, Э.В. Портнягина, П.А. Ресницкий. // *российский педиатрический журнал.* – 2010. – Т. 3. - С. 58-60.
70. Иванов В.В. Оперативная тактика при лечении энтероколита у новорожденных. / В.В. Иванов, В.П. Чевжик, Е.А. Черпалюк. // *Детская хирургия.* - 2003. – Т. 6. - С. 25-27.
71. Blejter J. Intestinal stenting in preterm, very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and multiple perforations. / J. Blejter, F. Millan, J. Gimenez, A. Martinez, D. Giambini. // *J.Ped. Surg.* - 2008. – Vol. 43 (7). - P. 1358–1360.

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА
НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)***И.А. Македонский, С.А. Яременко***КУ «Днепропетровский специализированный клинический медицинский центр матери и ребенка им. проф. Руднева» ДОС».**
(г. Днепропетровск, Украина)

Резюме. В последние годы отмечается увеличение количества новорожденных с низкой массой тела, а также недоношенных детей, перенесших антенатальную и интранатальную гипоксию, что приводит к увеличению числа тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, некротического энтероколита новорожденных (НЭК). Известно, что НЭК является одним из наиболее распространенных приобретенных заболеваний ЖКТ новорожденных в неонатологических отделениях и отделениях интенсивной терапии, который в ряде случаев требует неотложного оперативного вмешательства. С клинической точки зрения, НЭК протекает как в легкой форме, так и в тяжелой форме с осложнениями в виде некроза кишечной стенки, перитонита, сепсиса, что обуславливает высокую летальность. В понимании патофизиологии развития НЭК принято считать мультифакториальную природу повреждения кишечника с развитием чрезмерной воспалительной реакции в стенке в связи с относительной незрелостью кишечника в ответ на кишечную ишемию. Конечным результатом является активация каскада иммунной системы и освобождение провоспалительных цитокинов, что приводит к распространенному детерминированному воспалительному ответу. В мировой практике пользуются наиболее распространенной классификацией Walsh M., Kleigman R. (1986), учитывающей стадийные изменения общеклинических, гастроэнтерологических и рентгенологических симптомов. Однако диагностика НЭК осложняется неспецифичностью клинической картины и недостаточной точностью дополнительных методов обследования, отсутствием специфических маркеров. Диагностические критерии НЭК базируются на общеклинических, лабораторных и инструментальных методах исследования. Предложено много серологических маркеров для диагностики некротического энтероколита, в частности, исследование: С-реактивного белка, фактора активации тромбоцитов; белка, связывающего кишечные жирные кислоты; фекального кальпротектина, матриксных металлопротеиназ, ингибитора матриксных металлопротеиназ, клаудина-3, эндогенного антимикробного пептида кателицидина, цитрулина, однако нет единого мнения относительно их использования с точки зрения клинической пользы. Наиболее ценными объективными диагностическими методами, которые используются у новорожденных во время активной фазы НЭК, считают обзорную рентгенографию органов брюшной полости и УЗИ органов брюшной полости. Применение рентген контрастных исследований ЖКТ, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии не считают полезными в клинической практике для диагностики НЭК. В своих исследованиях авторы показали значительную пользу при применении цветной доплерографии для оценки толщины стенки кишечника, эхогенности, перистальтики и перфузии у здоровых новорожденных и детей с НЭК. В последнее время появились сообщения относительно применения неинвазивных методов диагностики церебрального и висцерального кровотока с помощью близко инфракрасной спектроскопии. Среди инвазивных методов диаг-

**MODERN POSSIBILITIES
OF DIAGNOSTIC AND SURGICAL TREATMENT
OF NEONATAL NECROTIZING
ENTEROCOLITIS (REVIEW ARTICLE)***I.O. Makedonsky, S.O. Yaremenko***Prof. M.F. Rudniev Dnepropetrovsk Specialized
Clinical Medical
Center of Mother and Child.
(Dnepropetrovsk, Ukraine)**

Summary. In recent years there has been an increase in the number of infants with low birth weight and preterm infants undergoing antenatal and intrapartum hypoxia, which leads to an increase in the number of severe diseases of the gastrointestinal tract, such as necrotizing enterocolitis (NEC) of newborns. NEC is known to be one of the most common acquired diseases of the gastrointestinal tract of newborns in neonatal departments and intensive care units, which in some cases require urgent surgical intervention. From a clinical point of view, NEC occurs as mild and severe complications in the form of necrosis of the intestinal wall, peritonitis, sepsis causing high mortality. As to understanding of NEC pathophysiology, it is considered to be of a multifactorial nature of damage with the development of excessive intestinal wall inflammation of a relative immaturity of the intestine in response to intestinal ischemia. The final result is a cascade of immune system activation and release of proinflammatory cytokines, which leads to spread determined inflammatory response. In the world practice, Walsh M., Kleigman R. classification (1986) is the most common, taking into account stage changes of clinical, radiographic, and gastrointestinal symptoms. However, the diagnosis is complicated by NEC nonspecific clinical picture and the lack of accuracy of additional methods of examination, the absence of specific markers. Diagnostic criteria are based on NEC clinical, laboratory and instrumental methods of research. Many serological markers for the diagnosis of necrotizing enterocolitis are suggested, including: C-reactive protein, platelet activating factor, binding protein intestinal fatty acid, fecal calprotectin, matrix metalloproteinase inhibitors of matrix metalloproteinases, Claudin-3, endogenous antimicrobial peptide cathelicidin, citrulline, but there is no consensus as to their use in terms of clinical benefit. The most valuable objective diagnostic methods used to examine newborns during the active phase of NEC are plain radiography of the abdomen and ultrasound examination of the abdomen. Application of X-ray contrast examinations of the gastrointestinal tract, computed tomography and magnetic resonance imaging is not considered useful in clinical practice to diagnose NEC. In their studies, the authors have shown great benefit using color Doppler ultrasound to assess the thickness of the intestinal wall, echogenicity, motility and perfusion in healthy infants and children with NEC. Recently, there have been reports concerning the use of non-invasive methods to diagnose cerebral and visceral blood flow using near-infrared spectroscopy. Among invasive methods of NEC diagnosis, which are used in case of serious condition of the patient and a significant increase in abdominal circumference, abdominocentesis is applied. The treatment of therapeutic stages of NEC is standard almost in all hospitals and it includes: enteral pause, parenteral nutrition, infusion, antibiotic therapy, administration of inotropic drugs, blood products, correction of electrolyte and acid - base balance of the blood, dynamic monitoring. The most common method of surgical treatment of perforated NEC is laparotomy, bowel resection, or removal enterostoma, application of primary anastomosis, the use of peritoneal drainage as a preoperative preparation, or as an independent method

ностики НЭК, которые используют при тяжелом состоянии пациента и значительном увеличении окружности живота, применяют абдоминоцентез. Лечение терапевтических стадий НЭК почти во всех клиниках стандартизировано и включает в себя: энтеральную паузу, проведение парентерального питания, инфузионной, антибактериальной терапии, введение инотропных препаратов, препаратов крови, коррекцию электролитов и кислотно-щелочного состояния крови, динамическое наблюдение. Наиболее частыми методами хирургического лечения перфоративных НЭК является лапаротомия, резекция кишечника, выведение энтеростом или наложение первичного анастомоза, применения перитонеального дренажа как предоперационная подготовка или в качестве самостоятельного метода хирургического лечения. В настоящее время нет убедительных проспективных контролируемых исследований влияния применения определенной хирургической тактики на результаты выживания. Среди альтернатив лапаротомии авторы предлагают применять лапароскопию, которая может стать полезным инструментом в арсенале диагностики и хирургического лечения НЭК, может применяться у новорожденных с подозрением на НЭК, чтобы избежать ненужной лапаротомии, когда нет уверенности в необходимости операции и нужно свести к минимуму хирургическую травму. Хирургическое лечение для НЭК не стандартизировано. Нет четких показаний для хирургического лечения, типа операции, технических моментов. Ведение новорожденных с НЭК является общей проблемой неонатологов, реаниматологов и детских хирургов. На сегодняшний день не существует единого стандарта оказания помощи пациентам с этим заболеванием, а предложенные методы хирургического лечения имеют неоднозначные результаты. Несмотря на большое количество методов диагностики НЭК, остаются неотработанными вопросы ранней доклинической диагностики, а также широкого использования лабораторно-инструментальных предикторов НЭК, прогрессирование течения и развития осложнений этой болезни.

Несмотря на большое количество предложенных методов хирургического вмешательства, оперативное лечение НЭК остается сложной проблемой, есть вопросы о возможностях использования этих методов на каждом этапе хирургической стадии НЭК.

Своевременная диагностика, унифицированный и одновременно индивидуальный выбор хирургической тактики на каждом этапе хирургической стадии НЭК позволит снизить летальность, осложнения и инвалидизацию этой группы больных. Целью этой статьи является обзор современных возможностей диагностики и хирургического лечения новорожденных с НЭК.

Ключевые слова: некротический энтероколит; ново-рожденные; диагностика; рентген-исследование; ультразвуковое исследование; лабораторное исследование.

of surgical treatment. There is currently no convincing prospective controlled studies of the effect of application of specific surgical approach to the results of survival. Among the alternatives to laparotomy the authors propose to use laparoscopy, which can be a useful tool in the arsenal of diagnostics and surgical treatment of NEC, it can be used in infants with suspected NEC, to avoid unnecessary laparotomy when there is no confidence in the need for surgery and to minimize surgical trauma. Surgical treatment for NEC is not standardized. There are no clear indications for surgical treatment, type of the surgery, and technical aspects. Keeping babies with NEC is a common problem of neonatologists, pediatric surgeons and intensive care specialists. Nowadays, there is no uniform standard of care for patients with this disease, and the suggested methods of surgical treatment have confused results. Despite a large number of methods to diagnose NEC, the issues of early pre-clinical diagnosis as well as the extensive use of laboratory-instrumental predictors of NEC, the course and progression of complications of the disease remain unsolved. Despite a large number of proposed methods of surgery surgical treatment of NEC remains complicated, there are certain problems concerning the use of these methods at each surgical stage of NEC. Early diagnosis, unified and at the same time an individual choice of surgical tactics on every step of surgery of NEC will reduce mortality, complications and disability in this group of patients. The objective of this article is to review current capabilities of diagnosis and surgical treatment of infants with NEC.

Key words: necrotizing enterocolitis; newborn; diagnostics, X-ray examination; ultrasonography and laboratory diagnosis.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

УДК: 616.28-008.1-053.3/4-073.7

**РЕКОМЕНДАЦІЇ СТОСОВНО СКРИНІНГУ
І МОНІТОРИНГУ СЛУХУ
В НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ДІТЕЙ
РАНЬОГО ВІКУ****О.О. Різа**Харківський національний медичний університет
(м.Харків, Україна)

Резюме. В оглядовій статті представлені рекомендації професійних асоціацій: American Academies of Audiology, Pediatrics, and Otolaryngology-Head and Neck Surgery; the American Speech-Language-Hearing Association; the Council on Education of the Deaf; Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies; and the Alexander Graham Bell Association for the Deaf and Hard of Hearing з проведення скринінгу і моніторингу слуху в новонароджених та дітей раннього віку.

Показано, що втрата слуху в новонароджених може розвинутися внаслідок дефектів звукопровідного, сенсоневрального та змішаного типів. Кондуктивна глухість зазвичай обумовлена аномаліями зовнішнього чи середнього вуха, обмежує обсяг звуку, який отримує доступ до внутрішнього вуха; сенсоневральна глухота виникає внаслідок ураження равлику або слухового аналізатору - найбільш часта причина порушень слуху в новонароджених. Встановлено, що діти, госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії новонароджених, мають високий ризик розвитку слухової нейропатії у порівнянні з тими, які знаходилися у звичайній палаті для новонароджених. Змішана втрата є комбінацією кондуктивної глухоти з сенсоневральною глухотою.

У статті представлені сучасні ефективні електрофізіологічні техніки, які застосовуються для скринінгу: слухові викликані потенціали стовбура мозку і отоакустичної емісія.

Представлені особливості моніторингу слуху новонароджених до виписки з акушерських стаціонарів і фактори ризику розвитку сенсоневральної глухоти: госпіталізація у відділення інтенсивної терапії новонароджених, спадкові синдроми, особливості сімейного анамнезу по приглухуватості, черепно-лицьові аномалії, вроджені інфекції, бактеріальний менінгіт, тяжкі форми гіпербілірубінемії та переливання крові.

Надані сучасні дані щодо ефективності застосування одноетапного і двоетапного протоколів скринінгу.

Представлені кроки ефективної скринінгової програми порушень слуху в новонароджених та дітей раннього віку: скринінг не менше 95 відсотків немовлят перед випискою зі стаціонару; розуміння, що відносна кількість хибнопозитивних результатів (немовлята з позитивними результатами скринінг-тесту, які не мають втрати слуху) становить ≤ 3 відсотків і кількість напрямів на Аудиологічне тестування після позитивного результату скринінгу становить ≤ 4 відсотків, а відносна кількість хибно-негативних висновків (немовлята зі значним порушенням слуху, які не були виявлені за допомогою скринінг тесту) дорівнює нулю; кількість немовлят, які залишилися під подальшим спостереженням, яким було призначено Аудиологічне обстеження і немовлят, яких не перевіряли шляхом скринінг-тесту в положовому будинку (їх батьки не відмовлялися від скринінгу) становить не менше 95 відсотків; повторний скринінг немовлят, які були повторно госпіталізовані протягом першого місяця життя через стани, пов'язані з потенційною втратою слуху (наприклад, гіпербілірубінемія); ефективна система комунікації, яка забезпечила передачу результатів скринінг-тесту з положового будинку батькам і відповідальним медичним працівникам, що надають первинну медичну допомогу, а також напрями немовлят, які не проходять скринінг тест на Аудиологічне обстеження.

Наведено рекомендації та представлені етапи направлення дітей на поглиблене сурдологічне обстеження. Автор акцентував увагу на відсутність документів, що регламентують проведення скринінгу і моніторингу слуху, починаючи з періоду новонародженості.

Ключові слова: новонароджені; діти раннього віку; скринінг слуху; катамнез.

Втрата слуху призводить до затримки розвитку навичок мовлення, проблем з поведінкою та психологічною взаємодією, а також до слабкої академічної успішності. Втручання на ранній стадії за допомогою логопедичних прийомів та ампліфікації (наприклад, слухові апарати) покращує подальший розвиток мовлення [1]. Нажаль, на теперішній час регламентуючих документів стосовно особливостей скринінгу слуху та його моніторингу, починаючи з народження, в Україні немає. Ступінь втрати слуху визначається шляхом вимірювання порогу слухової чутливості у децибелах (дБ) на різних частотах. Нормальний слух має поріг від 0 до 20 дБ. Втрата слуху коливається від легкої до глибокої та розподіляється наступним чином: легка – від 20 до 40 дБ; помірна – від 41 до 60 дБ; важка – від 61 до 90 дБ; глибока –

>90 дБ [2]. Розповсюдженість двобічної постійної втрати слуху зустрічається приблизно у 1 дитини на кожні 900 - 2500 новонароджених [3].

Втрата слуху в новонароджених може розвинути внаслідок дефектів звукопровідного, нейросенсорного та змішаного типів. Кондуктивна глухість зазвичай зумовлена аномаліями зовнішнього або середнього вуха, що обмежує об'єм звуку, який отримує доступ до внутрішнього вуха (равлик або вестибулярний апарат). Функція равлика залишається в нормі, адже внутрішнє вухо розвивається окремо від зовнішнього та середнього вуха. Сенсоневральна глухість (СНГ) уражує равлик або провідний шлях слухового аналізатора. Слухова нейропатія (СН), один з типів СНГ, зумовлена відсутністю або значним порушенням слухової реакції стовбура головного мозку, при

якому кондуктивна функція і функція равлика зберігаються. Більшість типів порушень слуху в новонароджених обумовлені СНГ. Приблизно половина цих випадків трапляється через генетичні причини, решта випадків – набуті. Фактори ризику, пов'язані з набутою СНГ, включають вроджену інфекцію, гіпербілірубінемію, перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Діти, госпіталізовані до ВІТН, мають високий ризик розвитку слухової нейропатії у порівнянні з тими, яких було прийнято до звичайної палати для новонароджених. Змішана втрата є комбінацією кондуктивної глухості з СНГ.

Скринінг новонароджених на предмет втрати слуху дозволяє вчасно виявити та здійснити медичне втручання у новонароджених із вродженими порушеннями слуху. Втручання на ранній стадії може покращити розвиток мовлення та мови, а також академічну успішність дітей [4].

Скринінг новонароджених виявляє дітей з порушеннями слуху у більш ранньому віці, не покладаючись виключно на виявлення клінічних ознак втрати слуху [5]. Піклувальникам та лікарям не завжди вдається виявити втрату слуху, доки не буде визначено наявність затримки на етапі розвитку мови та мовлення. Цю точку зору було краще за все проілюстровано за допомогою дослідження, яке було проведено на 53 781 новонароджених, що народились в чотирьох англійських лікарнях у період з 1993 - 1996 рр., де в один період часу проводили універсальне діагностування слуху в новонароджених (УДСН), а в інший період не проводили [6]. У цілому, було виявлено 106 випадків двобічної перманентної втрати слуху на 100 000 цільового населення. Після вживання корекційних засобів відповідно тяжкості втрати слуху, стало очевидним, що діти із втраченим слухом, народжені у періоді проведення скринінгу, були виявлені у більш ранньому віці (відношення шансів [ВШ] 5, 95% ДІ 1-23) та отримали своєчасне медичне втручання (ВШ 8, 95% ДІ 1.5-41) у порівнянні з тими, які не підлягали скринінгу. У подальшому спостереженні, питома вага семи або дев'ятирічних дітей з перманентною втратою слуху, яких було виявлено до 6 місяців, була вищою у періоді УДСН, у порівнянні з періодами без скринінгу (відповідно 74 та 31 %) [7].

На основі декількох контрольованих досліджень віддалених результатів, виявилось, що передчасна діагностика та медичне втручання у дітей з порушеннями слуху може покращити подальші результати не лише розвитку мови, а й інших сфер розвитку [8, 9, 10]. Позитивний ефект раннього виявлення та вчасного медичного втручання на розвиток мовних навичок був найкраще продемонстрований у контрольованому дослідженні 120 дітей з двобічною перманентною втратою слуху, які від самого народження входили до складу когорти попереднього скринінгу, де було порівняно стани немовлят у періоді, коли проводили або не проводили УДСН [8]. Після порівняння восьмирічних дітей, яким ставили діагноз втрати слуху до дев'яти місяців, з тими, яким діагноз було поставлено після 9 місяців, було отримано наступні результати:

- всі пацієнти, яких було виявлено до дев'яти місяців за допомогою УДСН, у порівнянні з тими,

у яких підтвердили діагноз перманентної втрати слуху після дев'яти місяців, мали кращі рецептивні та мовні навички;

- різниці у розвитку мовних навичок між двома групами не було помічено, як і різниці між тяжкістю порушення слуху та частотою інших порушень (таких як церебральний параліч, порушення зору або здатності до навчання) або соціально-економічним статусом батьків цих груп;

- діти, яким ставили діагноз до дев'яти місяців, у порівнянні з тими, кому діагноз було поставлено пізніше, мали кращі навички читання та комунікації при оцінюванні у молодшому шкільному віці [8,9].

Робоча група по роботі зі слухом у новонароджених та дітей Американської академії педіатрії визначила ефективною ту скринінгову діагностику, яка виявляє втрату слуху на ≥ 35 дБ у вусі, яке чує краще і на результати якої можна покладатись при застосуванні на дітях ≤ 3 місяців [12].

Існує дві електрофізіологічні техніки, які відповідають цим критеріям:

- слухові викликані потенціали стовбура мозку (СВПС),
- отоакустична емісія (ОАЕ)

Скринінг із застосуванням СВПС вимірює підсумування потенціалу дії з восьмого черепно-мозкового нерва (слуховий нерв) до нижніх горбків чотиригорбикової пластини середнього мозку у відповідь на клацання. Інші назви цього тесту включають скринінг СВПС (СВПС), акустичний ствольний викликаний потенціал (АСВП) та викликаний потенціал головного мозку (ВП). Приблизно 4 % дітей, які пройшли скринінг СВПС, було спрямовано на подальше аудіологічне обстеження [13, 14]. СВПС є необхідним скринінг-тестом для виявлення аудиторної нейропатії.

Скринінг за допомогою ОАЕ вимірює наявність або відсутність звукових хвиль, що генеруються зовнішніми волосковими клітинами равлика внутрішнього вуха у відповідь на звукові подразники. Мікрофон, розташований у зовнішньому каналі вуха, виявляє такі ОАЕ низької інтенсивності.

Моніторинг слуху до виписки. Одним з підходів для виявлення дітей з порушеннями слуху є перевірка новонароджених, які знаходяться під підвищеним ризиком втрати слуху. До складу найважливіших факторів ризику для розвитку сенсоневральної глухості у новонароджених (СНГ) входять [15]:

- госпіталізація до ВІТН принаймні на два дні;
- синдроми, пов'язані з СНГ (наприклад, синдром Ваарденбурга);
- сімейний анамнез зі спадковою СНГ у дитинстві;
- черепно-лицьові аномалії (наприклад, аномалії вушної раковини або зовнішнього слухового проходу);
- вроджена інфекція (наприклад, цитомегаловірус, токсоплазмоз, краснуха, сифіліс, герпес) або бактеріальний менінгіт;
- важка форма гіпербілірубінемії, що потребує обмінного переливання крові.

Госпіталізація до ВІТН

Через підвищений ризик розвитку СНГ, особливо слухової нейропатії, у пацієнтів, яких було госпіталізовано до ВІТН, Joint Committee on Infant Hearing (JCIH), що охоплює сім національних організацій, включаючи Американську академію педіатрії, аудіології та отоларингології,

хірургії голови і шиї, рекомендує таким пацієнтам СВІІ-скринінг, тому що скринінг шляхом ОАЕ не зможе виявити слухову нейропатію [16].

Подальше спостереження після виписки. Через ризик втрати слуху у немовлят, госпіталізованих до ВІТН, JCIN рекомендує здійснювати принаймні одну повторну аудіологічну перевірку між 24 та 30 місяцями для кожної дитини, яка потребувала більше ніж п'ять днів нагляду в умовах ВІТН та мала один або більше з наступних факторів ризику [16]. Таке оцінювання слід проводити навіть якщо:

- дитина проходила скринінг слуху для новонароджених перед випискою;
- отримувала екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО);
- отримувала штучне апаратне дихання;
- перебувала під дією нефротоксичних препаратів, таких як аміноглікозиди (наприклад, тобраміцин та гентаміцин), петльові діуретики (наприклад, фуросемід);
- мала гіпербілірубінемію, що потребувала обмінного переливання крові.

Крім того, недоношені діти з дуже низькою масою тіла (маса при народженні менше 1500 г) знаходяться під ризиком розвитку прогресуючої або пізньої глухості. В результаті ці діти мають знаходитись під подальшим наглядом із застосуванням діагностичної перевірки слуху до 12 місяців скоригованого віку [17, 18].

У заяві 2008 року Американською робочою групою з профілактичних заходів (United States Preventive Services Task Force (USPSTF)) було рекомендовано застосування універсального аудіологічного скринінгу новонароджених (UACH), спираючись на свій огляд даних, який продемонстрував, що існуючі на даний момент недорогі скринінг-тести можуть чітко ідентифікувати новонароджених з перманентною втратою слуху, адже раннє її виявлення покращує подальший розвиток мови [19, 37].

Заява USPSTF підтримує рекомендації JCIN 2007 року щодо введення інтегрованої, міждисциплінарної системи UACH для виявлення та лікування ранньої втрати слуху [16]. До USPSTF входять сім професійних асоціацій: American Academies of Audiology, Pediatrics (AAP), and Otolaryngology-Head and Neck Surgery; the American Speech-Language-Hearing Association (ASHA); the Council on Education of the Deaf; Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies; and the Alexander Graham Bell Association for the Deaf and Hard of Hearing.

Рекомендації включають наступне:

- Усіх новонароджених слід перевіряти із застосуванням скринінг-тесту перед тим, як їм виповниться один місяць. Можна застосовувати метод викликаних отоакустичних емісій (ОАЕ) або слухових викликаних потенціалів (СВП) за одноетапним або двоетапним протоколом UACH.

- Аудіологічне обстеження необхідно для всіх дітей, яким не вдається пройти скринінг-тест до трьох місяців.

- Медичне втручання для тих дітей, що страждають на значні порушення слуху до шести місяців, потрібно спланувати так, щоб задовольнити індивідуальні потреби дитини та її родини.

Для того, щоб виконувати ці рекомендації, скринінгову програму слід запровадити в кожному пологовому будинку.

До атрибутів ефективної скринінгової програми входять наступні кроки:

- скринінг щонайменше 95 відсотків немовлят перед випискою з лікарні. Можна застосовувати або ОАЕ або СВІІ для дітей, що народились вчасно, але для дітей, яким загрожує аудиторна нейропатія (АН) (наприклад, діти, госпіталізовані до ВІТН, слід застосовувати скринінг СВІІ;

- відносна кількість хибно-позитивних висновків (немовлята з позитивними результатами скринінг-тесту, які не мають втрати слуху) становить ≤ 3 відсотків та кількість направлень на аудіологічне тестування після позитивного результату скринінгу становить ≤ 4 відсотків;

- відносна кількість хибно-негативних висновків (немовлята зі значним порушенням слуху, які не були виявлені за допомогою скринінг тесту) дорівнює нулю;

- кількість немовлят, що залишились під подальшим спостереженням, яким було призначено аудіологічне обстеження та немовлят, яких не перевіряли шляхом скринінг-тесту у пологовому будинку (їх батьки не відмовлялися від скринінгу) становить щонайменше 95 відсотків;

- повторний скринінг немовлят, яких було повторно госпіталізовано впродовж першого місяця життя через стани, пов'язані з потенційною втратою слуху (наприклад, гіпербілірубінемія);

- ефективна система комунікації, яка б забезпечила передачу результатів скринінг-тесту з пологового будинку батькам та відповідальним медичним працівникам, що надають первинну медичну допомогу, а також направлення немовлят, які не проходять скринінг тест, на аудіологічне обстеження [16].

Двома типами універсальних скринінгових протоколів, що зазвичай застосовуються, є одноетапний та двоетапний UACH.

Одноетапний UACH застосовує один із скринінг-тестів: або ОАЕ, або СВІІ, що виявляє від 80 до 95 відсотків дітей з порушеннями слуху. При використанні лише одного будь-якого тесту є велика кількість хибно-позитивних висновків, що призводить до направлення значної кількості немовлят із нормальним слухом на подальше аудіологічне обстеження, таким чином збільшуючи загальну вартість UACH. Направлення на аудіологічне обстеження зазвичай потребують 4% немовлят, що пройшли СВІІ скринінг [13] та від 5 до 21% немовлят, що пройшли ОАЕ скринінг [20]. Розповсюдженість середньої та важкої втрати слуху становить приблизно 1 випадок на кожні 900 - 2500 новонароджених. Таким чином, на один 1 значної втрати слуху кількість немовлят з нормальним слухом, направлених на аудіологічне обстеження, становитиме від 40 до 500 пацієнтів.

Двоетапний скринінговий протокол вимагає одночасне застосування двох типів скринінгу. За цим протоколом тільки діти, які не проходять початковий тест, потребують другого скринінг-обстеження, і тільки ті немовлята, що не проходять обидва тести, направляються на аудіологічне обстеження [21]. За результатами двох досліджень, які користувались двоетапним UACH, приблизно 900-1400 немовлят потребували скринінгу з ме-

тою ідентифікації одного випадку двобічної втрати слуху [22]. Передбачається, що кожне 45-е немовля з палати здорових новонароджених, направлене на аудіологічне обстеження у рамках двоетапного УАСН, матиме помірну або глибоку двобічну втрату слуху [3].

У порівнянні з одноетапним, двоетапний УАСН зменшує кількість направлень на аудіологічне обстеження.

У дослідженні, проведеному у Тайвані, кількість направлень зменшилась від 5,8 до 1,8 % після того, як одноетапний скринінг (ОАЕ) замінили на двоетапний протокол (після ОАЕ застосовували СВП) [23].

У Нідерландському дослідженні дослідженні 346 новонароджених, направлених на другий етап скринінгу (СВП) після того, як вони не пройшли перший етап скринінгу (ОАЕ), було виявлено, що 21 дитина мала нормальний слух [24]. Двобічна сенсоневральна глухість з/без кондуктивної втрати слуху в одному або в обох вухах розвинулась у 43 відсотків немовлят, одностороння сенсоневральна глухість з/без кондуктивної втрати слуху - у 15%, та кондуктивна втрата слуху в одному або в обох вухах - у 20 % немовлят.

В умовах відділень для здорових новонароджених рекомендовано проведення двоетапного УАСН для того, щоб зменшити кількість немовлят з нормальним слухом, направлених на подальше аудіологічне обстеження. У багатьох палатах новонароджених ОАЕ застосовується як початковий тест, тому що на його проведення треба менше часу, його вартість нижче вартості СВП, він не залежить від того, спить дитина чи ні, на відміну від СВП; та частота захворювання на слухову нейропатію серед немовлят, що перебувають у палаті для здорових дітей, є нижчою [25].

Немовлят, які не проходять ОАЕ тест, після цього перевіряють за допомогою методу СВП. Хоча немовлятам, госпіталізованим до ВІТН, рекомендують СВП в якості скринінгу через підвищений ризик розвитку слухової нейропатії серед цієї групи населення.

Всім немовлятам рекомендовано знаходитись під постійним наглядом лікаря на предмет проблем зі слухом, що включатиме в себе оцінку показників розвитку дитини, слухових навичок, занепокоєння батьків, а також перевірку стану середнього вуха під час звичайних візитів здорових дітей [16]. Крім того, лікарям рекомендовано здійснювати підвищений контроль за немовлятами, які не пройшли перший скринінг, але пройшли другий скринінг тест, тому що вони й досі знаходяться під ризиком погіршення слуху.

Якщо за програмою слід застосовувати тільки одноетапний УАСН, рекомендовано здійснювати скринінг за методом СВП, який лишає меншу кількість хибно-позитивних результатів та зменшує кількість направлень на аудіологічне обстеження, у порівнянні з ОАЕ. Крім того, СВП (на відміну від ОАЕ) може виявити немовлят зі слуховою нейропатією. Це особливо важливо, якщо до складу пацієнтів для скринінгу входять немовлята із ризиком розвитку слухової нейропатії, наприклад недоношені або хворі на гіпербілірубінемію.

Подальше спостереження

Немовлята, які не пройшли УАСН. Успіх програми УАСН залежить від забезпечення того, що

кожну дитину, яка не пройшла першого скринінг тесту, буде перевірено методом аудіологічного обстеження до трьох місяців [16]. Однак, дітей зі значною втратою слуху можна випустити з поля зору, якщо не буде можливості встановити їх знаходження через неадекватні процедури відстеження [26]. Перешкодами для здійснення адекватного подальшого спостереження є [27]:

- погана система відстеження пацієнтів з позитивним скринінг тестом;
- лікар не знає результатів скринінг тесту;
- труднощі, з якими стикаються батьки, щоб отримати послуги;
- недостатня кількість аудіологів, які могли б здійснювати подальше обстеження.

Орієнтація на ці труднощі, особливо у групах ризику, може покращити рентабельність подальшого аудіологічного обстеження.

Повторне оцінювання новонароджених групи ризику. Немовлята, які знаходяться в групі ризику втрати слуху, та ті, що все ще знаходяться під загрозою втрати слуху. У зв'язку з цим, ЖСІН рекомендує проведення повторного оцінювання між 24 та 30 місяцями кожної дитини з такими факторами ризику у наступних випадках:

- Випадки перманентної глухості у дитинстві серед членів родини.
- Вроджені інфекції, наприклад цитомегаловірус (ЦМВ), вірус звичайного герпесу, краснуха, сифіліс та токсоплазмоз.
- Черепно-лицеві аномалії, до складу яких входять аномалії вухної раковини, зовнішнього слухового каналу, вušних виступів, вušних заглибин, а також аномалії скроневих кісток.
- Синдроми, пов'язані з глухотою, в тому числі синдром Ваарденбурга.
- Позитивні культури постнатальних інфекцій, пов'язані з сенсоневральною втратою слуху, включаючи бактеріальний та вірусний менінгіт.

У разі, якщо УАСН буде запроваджено, рекомендовано використання двоетапного УАСН у порівнянні з одноетапним протоколом. У разі, якщо використовується одноетапний УАСН, рекомендовано віддати перевагу СВП у якості скринінг тесту.

Немовлята, які не проходять скринінг-тест, вимагають додаткового аудіологічного обстеження. Немовлят менше восьми місяців слід направляти на діагностичний СВП. Втрату слуху необхідно підтверджувати за допомогою аудіометрії з візуальним підкріпленням (АВП) у період, коли на результати АВП можуть бути вірогідними (зазвичай після восьми місяців). Хоча УАСН покращили ситуацію з раннім виявленням порушень слуху, все ще зустрічаються немовлята з приглухуватістю, яких не було виявлено за допомогою УАСН. Отже, не можна повністю поклатись на нормальні результати скринінгу. Спостереження за немовлятами на предмет втрати слуху має продовжуватись під час обов'язкових відвідувань лікаря, - це стосується особливо тих, хто знаходиться у групі ризику та/або тих, хто не пройшов початковий етап скринінгу двоетапного УАСН [28]. Крім того, немовлята, які проходять неонатальний скринінг, але перебувають у групі ризику втрати слуху, мають пройти аудіологічне обстеження до 24 – 30 місяців [16].

Література

1. US Preventive Services Task Force. Universal screening for hearing loss in newborns: US Preventive Services Task Force recommendation statement // *Pediatrics*.– 2008.– Vol. 122.–P.143.
2. Newborn hearing screening vs later hearing screening and developmental outcomes in children with permanent childhood hearing impairment / AM. Korver, S. Konings, FW. Dekker [et al.] // *JAMA*.– 2010.– Vol. 304.–P.1701.
3. Universal newborn hearing screening: summary of evidence / DC. Thompson, H. McPhillips, RL. Davis [et al.] // *JAMA*.– 2001.– Vol. 286.–P.2000.
4. Language of early- and later-identified children with hearing loss / C. Yoshinaga-Itano, AL. Sedey, DK. Coulter [et al.] // *Pediatrics*.– 1998.– Vol. 102.–P.1161.
5. Early language outcomes of early-identified infants with permanent hearing loss at 12 to 16 months of age / B. Vohr, J. Jodoin-Krauzyk, R. Tucker [et al.] // *Pediatrics*.– 2008.– Vol. 122.–P.535.
6. Pimperton H. The impact of early identification of permanent childhood hearing impairment on speech and language outcomes / H. Pimperton, CR. Kennedy // *Arch Dis Child*.– 2012.– Vol. 97.–P.648.
7. Universal newborn screening for permanent childhood hearing impairment: an 8-year follow-up of a controlled trial / C. Kennedy, D. McCann, MJ. Campbell [et al.] // *Lancet*.–2005.– Vol. 366.–P.660.
8. Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment / CR. Kennedy, DC. McCann, MJ. Campbell [et al.] // *N Engl J Med*.– 2006.– Vol. 354.–P.2131.
9. Reading and communication skills after universal newborn screening for permanent childhood hearing impairment / DC. McCann, S. Worsfold, CM. Law [et al.] // *Arch Dis Child*.– 2009.– Vol. 94.–P.293.
10. Early language outcomes of early-identified infants with permanent hearing loss at 12 to 16 months of age / B. Vohr, J. Jodoin-Krauzyk, R. Tucker [et al.] // *Pediatrics*.– 2008.– Vol. 122.–P.535.
11. Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment / CR. Kennedy, DC. McCann, MJ. Campbell [et al.] // *N Engl J Med*.– 2006.– Vol. 354.–P.2131.
12. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998- 1999 / A. Erenberg, J. Lemons, C. Sia [et al.] // *Pediatrics*.– 1999.– Vol. 103.–P.527.
13. Pickett BP. Clinical evaluation of the hearing-impaired infant / BP. Pickett, K. Ahlstrom // *Otolaryngol Clin North Am*.–1999.– Vol. 32.–P.1019.
14. van Straaten HL. Automated auditory brainstem response in neonatal hearing screening / HL. van Straaten // *ActaPaediatrSuppl*.– 1999.– Vol. 88.–P.76.
15. Bielecki I. Risk factors associated with hearing loss in infants: an analysis of 5282 referred neonates / I. Bielecki, A. Horbulewicz, T. Wolan // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.– 2011.– Vol. 75.–P.925.
16. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs // *Pediatrics*.– 2007.– Vol. 120.–P.898.
17. Harlor AD Jr. Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening / AD. Harlor Jr, C. Bower // *Pediatrics*.– 2009.– Vol. 124.–P.1252.
18. Cristobal R. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology / R. Cristobal, JS. Oghalai // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.– 2008.– Vol. 93.–P.F462.
19. Nelson HD. 2001 US Preventive Services Task Force. Universal newborn hearing screening: systematic review to update the 2001 US Preventive Services Task Force Recommendation / HD. Nelson, C. Bougatsos, P. Nygren // *Pediatrics*.– 2008.– Vol. 122.–P.e266.
20. Finitzo T. The newborn with hearing loss: detection in the nursery / T. Finitzo, K. Albright, J. O'Neal // *Pediatrics*.– 1998.– Vol. 102.–P.1452.
21. A multicenter evaluation of how many infants with permanent hearing loss pass a two-stage otoacoustic emissions/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol / JL. Johnson, KR. White, JE. Widen [et al.] // *Pediatrics*.– 2005.– Vol. 116.–P.663.
22. Prieve BA. The New York State universal newborn hearing screening demonstration project: introduction and overview / BA. Prieve, F. Stevens // *Ear Hear*.– 2000.– Vol. 21.–P.85.
23. Comparison of hearing screening programs between one step with transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and two steps with TEOAE and automated auditory brainstem response / HC. Lin, MT. Shu, KS. Lee [et al.] // *Laryngoscope*.– 2005.– Vol. 115.–P.1957.
24. Evaluation of hearing loss after failed neonatal hearing screening / IL. Holster, LJ. Hoeve, MH. Wieringa [et al.] // *J. Pediatr*.– 2009.– Vol. 155.–P.646.
25. Hearing screening in a well-infant nursery: profile of automated ABR-fail/OAE-pass / AL. Berg, AB. Prieve, YC. Serpanos [et al.] // *Pediatrics*.– 2011.– Vol. 127.–P.269.
26. Newborn hearing screening: costs of establishing a program / J Lemons, A Fanaroff, EJ Stewart [et al.] // *J. Perinatol*.– 2002.– Vol. 22.–P.120.
27. Evaluation of the universal newborn hearing screening and intervention program / S. Shulman, M. Besculides, A. Saltzman [et al.] // *Pediatrics*.– 2010.– Vol. 126, Suppl. 1.–P.S19.
28. Dutch NICU Neonatal Hearing Screening Working Group. Ten-year quality assurance of the nationwide hearing screening programme in Dutch neonatal intensive care units / P. van Dommelen, HL. van Straaten, PH. Verkerk // *ActaPaediatr*.– 2011.–Vol. 100.–P.1097.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГУ
И МОНИТОРИНГУ СЛУХА У НОВОРОЖДЕННЫХ И
ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Е.А. Рига

Харьковский национальный
медицинский университет
(г. Харьков, Украина)

Резюме. В обзорной статье представлены рекомендации профессиональных ассоциаций: American Academies of Audiology, Pediatrics, and Otolaryngology-Head and Neck Surgery; the American Speech-Language-Hearing Association; the Council on Education of the Deaf; Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies; and the Alexander Graham Bell Association for the Deaf and Hard of Hearing по проведению скрининга и мониторинга слуха у новорожденных и детей раннего возраста.

Показано, что потеря слуха у новорожденных может развиться вследствие дефектов звукопроводящего, нейросенсорной и смешанного типов. Кондуктивная глухота обычно обусловлена аномалиями наружного или среднего уха, ограничивает объем звука, который получает доступ к внутреннему уху; сенсоневральная глухота возникает вследствие поражения улитки или слухового анализатора – наиболее частая причина нарушений слуха у новорожденных. Установлено, что дети, госпитализированы в отделения интенсивной терапии новорожденных, имеют высокий риск развития слуховой нейропатии по сравнению с теми, которые были приняты в обычную палату для новорожденных. Смешанная потеря является комбинацией кондуктивной глухоты с сенсоневральной глухотой.

В статье представлены современные эффективные электрофизиологические техники, применяемых для скрининга: слуховые вызванные потенциалы ствола мозга и отоакустическая эмиссия.

Представлены особенности мониторинга слуха новорожденных до выписки из акушерских стационаров и факторы риска развития сенсоневральной глухоты: госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных, наследственные синдромы, особенности семейного анамнеза по тугоухости, черепно-лицевые аномалии, врожденные инфекции, бактериальный менингит, тяжелые формы гипербилирубинемии и переливания крови.

Поданы современные данные эффективности применения одноэтапного и двухэтапного протоколов скрининга.

Представлены шаги эффективной скрининговой программы нарушений слуха у новорожденных и детей раннего возраста: скрининг не менее 95 процентов младенцев перед выпиской из стационара; понимание, что относительное количество ложноположительных заключений (младенцы с положительными результатами скрининг-теста, которые не имеют потери слуха) составляет ≤ 3 процентов и количество направлений на аудиологическое тестирования после положительного результата скрининга составляет ≤ 4 процентов, а относительное количество ложно-отрицательных заключений (младенцы со значительным нарушением слуха, не были обнаружены с помощью скрининг теста) равна нулю; количество младенцев, оставшихся под дальнейшим наблюдением, которым был назначен аудиологическое обследование и младенцев, которых не проверяли путем скрининг-теста в роддоме (их родители не отказывались от скрининга) составляет не менее 95 процентов; повторный скрининг младенцев, которые были повторно госпитализированы в течение первого месяца жизни через состояния, связанные с потенциальной потерей слуха (например, гипербилирубинемия); эффективная система коммуникации, которая обеспечила передачу результатов скрининг-теста из роддома родителям и ответственным медицинским работникам, оказывающим первичную медицинскую помощь, а также направления младенцев, которые не проходят скрининг тест на аудиологическое обследование.

Приведены рекомендации и представлены этапы направления детей на углубленное сурдологическое обследование. Автор акцентировал внимание на отсутствие документов, регламентирующих проведение скрининга и мониторинга слуха начиная с периода новорожденности.

Ключевые слова: новорожденные; дети раннего возраста; скрининг слуха; катамнез.

RECOMMENDATIONS FOR SCREENING AND
MONITORING OF HEARING IN NEWBORNS AND YOUNG
CHILDREN

O. O. Riga

Kharkiv National
Medical University
(Kharkov, Ukraine)

Summary. The review article presents the recommendations of professional associations: American Academies of Audiology, Pediatrics, and Otolaryngology-Head and Neck Surgery; the American Speech-Language-Hearing Association; the Council on Education of the Deaf; Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies; and the Alexander Graham Bell Association for the Deaf and Hard of Hearing for screening and monitoring of hearing in infants and young children.

Hearing loss in newborns was shown to develop due to defects in sound-conducting, neurosensory and mixed types. Conductive deafness is usually due to abnormalities of the outer or middle ear, limits the amount of sound that gets access to the inner ear; neurosensory hearing loss is caused by lesions of the cochlea or auditory analyzer - the most common cause of hearing loss in newborns. It was found that children who were hospitalized in the neonatal intensive care have a high risk of auditory neuropathy as compared to those who were taken to a regular room for the newborn. Mixed loss is a combination of conductive hearing loss with neurosensory deafness.

The article presents the modern and effective electrophysiological techniques used for screening: auditory brainstem evoked potentials and oto-acoustic emissions.

The peculiarities of the monitoring of infant hearing before discharge from obstetric department and risk factors for neurosensory deafness are presented: hospitalization in the neonatal intensive care unit, hereditary syndromes, family history of hearing loss, craniofacial abnormalities, congenital infections, bacterial meningitis, severe hyperbilirubinemia and blood transfusion.

Current data of the efficacy of single-stage and two-stage screening protocols are presented.

There are present an effective screening program steps of hearing loss in infants and young children: screening at least of 95 percent of infants before their discharge from the hospital; understanding that a relative number of false-positive findings (babies with a positive screening test who do not have hearing loss) was ≤ 3 percent and the number of referrals for audiologic testing after getting a positive screening result was ≤ 4 percent, and the relative number of false-negative findings (babies with significant impairment of hearing have not been detected by the screening test) was zero; the number of infants who remained under further observation, who were referred to audiologic examination and not tested by a screening test in the hospital (the parents did not refuse screening) was not less than 95 percent; rescreening infants who were re-admitted to hospital within the first month of life due to the conditions associated with potential hearing loss (eg, hyperbilirubinemia); an effective communication system that ensures the transfer of the results of a screening test from the hospital to the parents and responsible health professionals providing primary health care, as well as the referral of babies who did not pass a screening test for audiological examination.

The recommendations and the steps of sending children to surdological comprehensive examination are presented. The author focused on the absence of documents regulating the screening and hearing monitoring since the neonatal period.

Key words: newborns; infants; hearing screening; follow up.

УДК: 616-053.31-001.8-085.373

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ
У ЛІКУВАННІ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ
НОВОНАРОДЖЕНИХГ.А. Павлишин*, І.М. Саранук*,
Н.В. Скубенко**, Ю.Р. Максим'як*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського»*
Тернопільський обласний перинатальний
центр «Мати і дитина» **
(м.Тернопіль Україна)

Резюме. Гемолітична хвороба новонароджених (ГХН) залишається важливою проблемою неонатології, що призводить до серйозних ускладнень з подальшою інвалідизацією немовлят.

Мета роботи. Дослідити ефективність застосування внутрішньовенних імуноглобулінів у лікуванні ГХН на основі аналізу даних зарубіжної літератури та застосування їх у власній практиці.

Результати дослідження. У статті висвітлено особливості лікування ГХН, зокрема, застосування внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ). Досліджено його ефективність на основі аналізу даних зарубіжної літератури. Представлено власний клінічний випадок новонародженої дитини з гемолітичною хворобою, у якій використання ВВІГ у комплексному лікуванні дало можливість уникнути проведення операції замінного переливання крові.

Висновки. Результати аналізу іноземних досліджень та власних спостережень підтверджують ефективність використання ВВІГ та доцільність їх впровадження у вітчизняну клінічну практику.

Ключові слова: гемолітична хвороба новонароджених; внутрішньовенний імуноглобулін.

Вступ

Профілактичне використання антирезусного імуноглобуліну у резус-негативних жінок помітно знизило розвиток гемолітичної хвороби у новонароджених (ГХН). Однак, значна частка випадків даного захворювання викликається антитілами до інших, ніж резус-антигени [1]. Тому, ГХН залишається важливою проблемою неонатології, що призводить до серйозних ускладнень з подальшою інвалідизацією немовлят.

ГХН може призвести до тяжкої гіпербілірубінемії, гіпопластичної та гемолітичної анемії, гострої білірубінової енцефалопатії і, врешті-решт, незворотної хронічної білірубінової енцефалопатії – ядерної жовтяниці [1, 2]. Саме профілактика цього грізного ускладнення і є основною метою лікування ГХН.

Фототерапія та операція замінного переливання крові (ОЗПК) є основними методами лікування гемолітичних жовтяниць, які запобігають розвитку неврологічних ускладнень. Фототерапія є найбільш ефективним методом зниження рівня непрямого білірубіну у новонароджених із ГХН. Своєчасна і правильно проведена фототерапія знижує потребу в ОЗПК до 4% та зменшує вірогідність розвитку ускладнень неконюгаційної жовтяниці [3]. Однак, нерідко виникає необхідність проведення ОЗПК.

Незважаючи на поліпшення якості інтенсивної терапії новонароджених, ОЗПК, як і раніше, залишається високо-інвазивною процедурою зі значним ризиком розвитку несприятливих наслідків. Показники ускладнень замінного переливання досягають рівня 24% [4, 5]. Захворюваність, пов'язана з ОЗПК, включає в себе значну частку катетер-асоційованих ускладнень, до яких відносяться повітряні емболії, тромбоз, постгеморагічна анемія (у зв'язку з надмірним видаленням крові), гіпо-або гіпертензія, внутрішньошлуночкові крововиливи (у недоношених), гіпо- або гіперглі-

кемія, гіпокальціємія, гіперкаліємія, ацидемія [1, 6, 7, 8]. Частота сепсису, пов'язаного з катетеризацією пупкової вени, знаходиться у межах 6-24% [9]. Тому, в останні роки, значна кількість досліджень присвячуються пошукам нових підходів до терапії ГХН з метою зниження частки ОЗПК. Новими терапевтичними напрямками є застосування металлопорфиринів (інгібіторів гем-оксигенази) та внутрішньовенних імуноглобулінів.

Мета роботи

Дослідити ефективність застосування внутрішньовенних імуноглобулінів у лікуванні ГХН на основі аналізу даних зарубіжної літератури та застосування їх у власній практиці.

Огляд літератури. На сьогодні внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) широко використовуються в педіатрії, зокрема, для лікування імунодефіцитних синдромів, хронічного лімфолейкозу, синдрому Гієна-Барре, хвороби Кавасакі, СНІДу та певних аутоімунних захворювань [10, 11, 12, 13, 14], включаючи ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру [12, 15, 16, 17]. У неонатальному періоді імуноглобулін використовується для лікування аллоімунної тромбоцитопенії, хвороби Кавасакі, у якості додаткового лікування неонатальних інфекцій [15, 18, 19]. У рідкісних випадках неонатального гемохроматозу рекомендовано його застосування вагітним жінкам з 18-ого тижня гестації [12].

ВВІГ знижує концентрацію білірубіну в новонароджених з ГХН, запобігаючи гемолізу еритроцитів. Він діє як інгібітор для тих антитіл, які викликають руйнування еритроцитів. При ізоімунному гемолізі еритроцити руйнуються внаслідок антитіл-залежного цитотоксичного механізму, опосередкованого Fc-рецепторами клітин неонатальної ретикулоендотеліальної системи. Механізм дії ВВІГ полягає саме в неспецифічній блокаді Fc-рецепторів [1, 19, 20].

Проведено аналіз даних іноземної літератури,

у тому числі, й Кокранівської бібліотеки, щодо досліджень ефективності застосування ВВІГ для лікування ГХН. Критеріями включення в дані дослідження були: наявність у новонароджених гемолітичної хвороби з несумісністю крові за резус-фактором та АВО-системою, з обов'язковим позитивним антиглобуліновим тестом (прямою пробою Кумбса). Дослідження, які відповідали критеріям включення, вивчали ефективність введення однієї дози ВВІГ у поєднанні з фототерапією, у порівнянні із застосуванням лише фототерапії. Мета-аналіз підтверджує статистично значуще зниження частоти застосування обмінного переливання крові та середнього числа обмінних трансфузій на одного новонародженого при застосуванні ВВІГ [1, 2, 21, 22, 23]. Авторами зазначається, що середні рівні білірубину були значно нижчими протягом перших 96 годин у новонароджених, які отримували ВВІГ з фототерапією у порівнянні з дітьми, яким застосовувалася лише фототерапія [1, 21, 24]. Зменшувалася також тривалість фототерапії [1, 2, 22, 24, 25].

Згідно Європейських рекомендацій, показаннями до призначення ВВІГ є неефективність тривалої інтенсивної фототерапії у дітей з ГХН за Rh- або АВО-несумісністю з погодинним приростом ЗБС крові $\geq 8,5$ мкмоль/л/год. [26]. Обов'язковою умовою перед його використанням є проведення прямого антиглобулінового тесту (проби Кумбса) і його позитивний результат [22].

У новонароджених з ГХН ВВІГ рекомендовано використовувати у дозі від 0,5 до 1,0 г / кг [1, 21, 24, 26,]. Враховуючи можливі побічні ефекти важливо визначити мінімально можливу ефективну дозу [24]. Girish G. і його колеги порівняли результати застосування ВВІГ в дозі 0,5 г / кг та 1,0 г / кг у немовлят (> 31 тижні гестаційного віку). Вони прийшли до висновку, що двократне застосування ВВІГ в дозі 0,5 г / кг має не менш значний позитивний ефект на тривалість фототерапії і зниження потреби в ОЗПК, ніж 1 г/кг [27]. Запорукою успішного лікування є раннє введення імуноглобуліну, як тільки діагноз встановлено [24]. Неодноразове введення ВВІГ може знижувати частоту пізніх анемії і, отже, зменшити потребу в гемотрансфузії [24, 25].

Elalfy M.S. та співавтори зазначають, що введення імуноглобулінів у перші 12 годин є ефективним у лікуванні тяжкої Rh-несумісності [21]. Низькі дози ВВІГ (0,5 г / кг) були такі ж ефективні, як і високі (1 г / кг), у зменшенні тривалості фототерапії, однак менш ефективні у запобіганні обмінних переливань крові [24].

Протипоказанням до застосування ВВІГ є набрякова форма ГХН. Відмічається невисока його ефективність у випадках анемії (гемоглобін < 100 г/л) [26].

Клінічний випадок.

Під нашим спостереженням у відділенні інтенсивної терапії новонароджених Тернопільського обласного перинатального центру «Мати і дитина» перебувала дитина К. З анамнезу відомо, що дитина народилася від 3-ої вагітності (1-а вагітність - 2008 р. – позаматкова вагітність, введено антирезусний імуноглобулін; 2-а вагітність – 2010 рік – здорова дитина), що протікала на фоні токсикозу I триместру, багатоводдя у 8 місяців, дис-

функції плаценти, анемії I ст., ГРВІ в 37 тижнів. Під час вагітності антирезусний імуноглобулін не вводився, титр антитіл – 1:4. Пологи 2, вагінальні, у 38 тижнів гестації, в передньому виді потиличного передлежання, безводний період - 5 год. 45 хв. Маса при народженні – 3200 г, зріст – 52 см, ОГ – 36см., ОГр – 35 см., оцінка за шкалою Апгар – 8/8 балів. У матері група крові А (II) Rh (-), у дитини - 0(I) Rh (+). Після народження стан дитини не порушений. Білірубін пуповинної крові – 88,7 мкмоль/л.

На 4 годину життя стан дитини погіршився за рахунок появи ранньої жовтяниці в ділянці обличчя, тулуба та верхніх кінцівок (I, II та III зони поза шкалою Крамера). Шкірні покриви сухі, тургор тканин задовільний, еластичність шкіри збережена. М'язовий тонус помірно знижений, рефлекси орально-спинального автоматизму викликаються. Діяльність серця ритмічна, тони звучні, ЧСС - 120 за хвилину. ЧД - 44 за хвилину. Над легенями аускультативно пуерильне дихання. Живіт м'який, доступний пальпації. Печінка +2,0см, еластична. Селезінка не пальпується.

На підставі даних анамнезу, об'єктивного обстеження, лабораторних показників виставлено клінічний діагноз: Гемолітична хвороба новонароджених, несумісність за Rh-фактором, жовтянична форма, тяжкий перебіг. Розпочато фототерапію. Проведено наступні дослідження: загальний аналіз крові (ер. – 5,32 x 10¹²/л, Нб – 176 г/л, КР – 1,0; гематокрит – 0,38; ретикулоцити – 24%, L – 20,4 x 10⁹/л; п – 13%, с – 34%, е – 2%, л – 46%, м – 3%, тромбоцити – 216 x 10⁹/л, прямий антиглобуліновий тест (пряма проба Кумбса) - позитивний, повторне визначення загального білірубину сироватки через 4 години – 160,4 мкмоль/л (згідно таблиць порогового значення - у межах 50 мкмоль/л нижче порогового значення для ОЗПК) з перевагою некон'югованого білірубину (128,5 мкмоль/л). Погодинний приріст становив 12,0 мкмоль/л. Дитині розпочато інфузію ВВІГ (Біовен-моно) у дозі 500 мг/кг (32мл) зі швидкістю 8 мл/год.; продовжено проведення інтенсивної фототерапії. Через 6 годин рівень ЗБС становив 204,7 мкмоль/л, через наступних 6 годин 227,2 мкмоль/л, що згідно таблиць порогового значення знаходилося у межах 50 мкмоль/л нижче порогового значення для ОЗПК. Продовжувалася інтенсивна фототерапія. Через наступні 8 годин рівень ЗБС стабілізувався і становив 220,8 мкмоль/л (згідно графіків порогового значення знаходився на 50 мкмоль/л нижче порогового значення для ОЗПК). Було продовжено проведення фототерапії, інтенсивний режим змінено на одиничний.

Через наступні 6 годин ЗБС становив 202,8 мкмоль/л, що потребувало продовження фототерапії та контролю рівня ЗБС кожні 6-12 годин. На початку 3-ої доби життя рівень ЗБС становив 174,8 мкмоль/л, що дозволило припинити фототерапію з подальшим ретельним спостереженням за станом дитини. Клінічно інтенсивність жовтяниці не зростала, стан дитини не порушений. Продовжувалося грудне вигодовування на вимогу дитини з регулярним моніторингом гідратації. Через 18 годин рівень ЗБС становив 158,8 мкмоль/л. На 3-ю добу життя дитина для подальшого лікування переведена у педіатричне відділення для новона-

роджених Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні.

При госпіталізації стан дитини важкий за рахунок жовтяниці та анемічного синдрому. Дитина дещо пригнічена, млява. М'язовий тонус знижений. Рефлекси орально-спинального автоматизму пригнічені. Дитина на грудному вигодовуванні, їжу утримує, не зригує. Шкіряні покриви блідо-іктеричні, з помірним періоральним ціанозом. Склері субіктеричні. Діяльність серця ритмічна, тони звучні, систолічний шум на верхівці, ЧСС - 140 за хвилину. ЧД - 48 за хвилину. Над легеньми перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно пуерильне дихання. Живіт м'який, доступний пальпації. Печінка +2,5см, еластична, селезінка +0,5см. Периферичних набряків немає. Випороження не порушені. На 4-у добу життя рівень ЗБС становив 148,0 мкмоль/л.

У динаміці стан дитини покращився, жовтяниця зменшилася, у неврологічному статусі – м'язовий тонус покращився, рефлекси новонародженого активізувалися. У клінічному аналізі крові – ознаки анемії середнього ступеня тяжкості (ер – 3,12 x 10¹²/л, Hb – 90 г/л, КР – 0,9). На фоні призначеної терапії (ін'єкції еритропоєтину (епобіокрину) у дозі 200 од/кг, фолієвої кислоти) показники «червоної крові» повільно стабілізувалися.

Позитивна динаміка лікування даного клінічного випадку свідчить про ефективність застосування ВВІГ при ГХН, що узгоджується з даними літератури. Незважаючи на те, що рівні загально-

го білірубіну сироватки наближалися до показників, які вимагали проведення ОЗПК, останнього вдалося уникнути завдяки своєчасному та адекватному введенню ВВІГ. Однак, варто зазначити про необхідність ретельного моніторингу показників «червоної крові» у новонароджених, яким проводиться лікування ГХН з використанням даного препарату, оскільки існує ризик розвитку ранньої і, частіше, пізньої анемії [2, 28], що мало місце і у нашому випадку. Ранні анемії виникають протягом першого тижня, пізні – до 3-ох місяців. Останні мають певні особливості, а саме, вони є гіпорегенераторними, характеризуються зменшенням кількості ретикулоцитів та низьким рівнем сироваткового еритропоєтину [29, 30]. Захворюваність на пізні анемії в новонароджених із ГХН коливається від 71 до 83% [28].

Висновок

Результати аналізу іноземних досліджень та власних спостережень засвідчують, що використання ВВІГ у поєднанні з фототерапією є альтернативним методом лікування ГХН, зокрема, несумісності за Rh-фактором, що знижує потребу у проведенні ОЗПК та запобігає виникненню гострої білірубінової енцефалопатії й ядерної жовтяниці з її грізними ускладненнями. ВВІГ широко використовується у комплексному лікуванні ГХН згідно Європейських настанов, включений у проект національного протоколу «Жовтяниці новонароджених» та повинен бути впроваджений у вітчизняну клінічну практику.

Література

1. Alcock G.S. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates (Review) / G.S. Alcock, H. Liley // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Iss. 1. – 31p.
2. Smits-Wintjens V.E.H.J. Rhesus hemolytic disease of the newborn: postnatal management, associated morbidity and long-term outcome / V.E.H.J. Smits-Wintjens, F.J. Walther, E. Lopriore // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2008. – Vol. 13. – P. 265–271.
3. Наказ № 255 Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження клінічного протоколу надання неонатальної допомоги дітям “Жовтяниця новонароджених”» від 27.04.2006 р.
4. Steiner L.A. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality / L.A. Steiner, M.J. Bizzarro, R.A. Ehrenkranz // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120. – P. 27–32.
5. Thayyil S. Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants / S. Thayyil, D.W. Milligan // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 18 (4). – 13p.
6. Inglis G.D. Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical venous catheters / G.D. Inglis, M.W. Davies // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – Iss. 4.
7. Atrial flutter following placement of an umbilical venous catheter / A. Sinha, C.J. Fernandes, J.J. Kim [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2005. – Vol. 22. – P. 275–277.
8. Mohan M.S. Neonatal ascites and hyponatremia following umbilical venous catheterization / M.S. Mohan, S.K. Patole // *J Pediatr Child Health.* – 2002. – Vol. 38. – P. 612–614.
9. A randomized trial comparing long-term and short-term use of umbilical venous catheters in premature infants with birth weights of less than 1251 grams / M. Butler-O'Hara, C.J. Buzzard, L. Reubens [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118. – P. 25–35.
10. Baris S. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency / S. Baris, H. Ercan, H.H. Cagan // *J Invest Allergol Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 21 (7). – P. 514–521.
11. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial / R. Korinthenberg, J. Schessl, J. Kirschner [et al.] // *Paediatrics.* – 2005. – Vol. 116 (1). – P. 8–14.
12. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. – [2nd ed.] – 2012. – 276p.
13. Orange J.S. Clinical Update in Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases / J.S. Orange // *Immune Deficiency Foundation: Clinical Focus.* – 2011. – №14. – 9 p.
14. Clinical responses of patients with Kawasaki disease to different brands of intravenous immunoglobulin / M.H. Tsai, Y.C. Huang, M.H. Yen [et al.] // *Journal of Paediatrics.* – 2006. – Vol. 148 (1). – P. 38–43.
15. Evidence-Based Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic and Neurologic Conditions / P. Robinson, D. Anderson, M. Brouwers [et al.] // *Transfusion Medicine Reviews.* – 2007. – Vol. 21 (Suppl 1). – P. 3–8.
16. Bierling P. Intravenous immunoglobulin for autoimmune thrombocytopenic purpura / P. Bierling // *Human Immunology.* – 2005. – Vol. 66 (4). – P. 387–394.
17. Imbach P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases / P. Imbach // *Swiss Med Wkly.* – 2012. – Vol. 142. – P. 1–10.
18. Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globulin / The INIS Collaborative Group // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1201–1211.
19. Stanley T.V. Classical Kawasaki disease in a neonate / T.V. Stanley, K. Grimwood // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2002. – Vol. 86. – P. 135–136.

20. Крамарев С.О. Застосування довенних імуноглобулінів у дітей / С.О. Крамарев, О.В. Виговська // Сучасні інфекції. – 2008. – №. 1. – P. 102–107.
21. Elalfy M.S. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn—a prospective randomized controlled trial / M.S. Elalfy, N.S. Elbarbary, H.W. Abaza // Eur J Pediatr. – 2011. – Vol.170 (4). – P. 461–467.
22. Women and Newborn Health Service. Immunoglobulin infusion (IVIG) in isoimmune haemolytic jaundice: King Edward Memorial Hospital, Neonatology Clinical Care Unit. – 2006. – 2p. (Neonatology Clinical Guidelines).
23. Nasser F. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn—a prospective randomized controlled trial / F. Nasser, G.A. Mamouri, H. Babaei // Saudi Med J. – 2006. – Vol.27 (12). – P. 1827–1830.
24. Gottstein R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn / R. Gottstein, R.W.I. Cooke // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2003. – Vol. 88. – P. 6–10.
25. Greenough A. Intravenous Immunoglobulin in Neonatal Rhesus Hemolytic Disease / A. Greenough // Indian Pediatrics. – 2008. – Vol. 45. – P. 649–650.
26. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline Supplement: Neonatal jaundice. – 2012. – 34p.
27. Efficacy of two dose regimes of intravenous immunoglobulin in Rh haemolytic disease of the newborn—a randomized controlled trial / G. Girish, D. Chawla, R. Agarwal [et al.] // Indian Pediatr. – 2008. – Vol. 45. – P. 653–659.
28. Al-Alaiyan S. Late hyporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease / S. Al-Alaiyan // J Perinat Med. – 1999. – Vol. 27. – P. 112–115.
29. Aher S. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and / or low birth weight infants / S. Aher, A. Ohlsson // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – Vol. 9. – 85 p.
30. Ohlsson A. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants / A. Ohlsson, S. Aher // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – Vol.3. – P. 83.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

*Г.А. Павлишин *, И.М. Саранук *,
Н.В. Скубенко **, Максимьяк Ю.Р. **

**ГВУЗ «Тернопольский государственный
медицинский университет
имени И.Я. Горбачевского» *,
Тернопольский областной
перинатальный центр «Мать и дитя»**
(г. Тернополь, Украина)**

Резюме. Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) остается важной проблемой неонатологии, приводит к серьезным осложнениям с последующей инвалидизацией младенцев.

Цель работы. Исследовать эффективность применения внутривенных иммуноглобулинов в лечении ГБН на основе анализа данных зарубежной литературы и собственной практики.

Результаты исследования. В статье освещены особенности лечения ГБН, в частности, применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Исследована его эффективность на основе анализа данных зарубежной литературы. Представлен собственный клинический случай новорожденного ребенка с гемолитической болезнью, у которого использование ВВИГ в комплексном лечении позволило избежать проведения операции заменного переливания крови.

Выводы. Результаты анализа иностранных исследований и собственных наблюдений подтверждают эффективность использования ВВИГ и целесообразность их внедрения в отечественную клиническую практику.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь новорожденных; внутривенный иммуноглобулин.

**EFFICACY OF INTRAVENOUS
IMMUNOGLOBULIN ADMINISTRATION
IN THE TREATMENT OF HEMOLYTIC
DISEASE OF NEWBORN**

*H.A. Pavlyshyn *, I.M. Saranuk*,
N.V. Skubenko **, Yu.R. Maksymyak **

**SHEE «I.Ya. Horbachevsky
Ternopil State
Medical University»*,
Ternopil Regional Perinatal Center
«Mother and Child»**
(Ternopil, Ukraine)**

Summary. Introduction. Hemolytic disease of newborn (HDN) remains an important problem of neonatology, leading to serious complications with subsequent disability in infants.

Objective. To investigate the efficiency of intravenous immunoglobulin administration in the treatment of HDN based on the analysis of foreign literature data and using them in own practice.

Results. The article deals with the peculiarities of HDN treatment, including the use of intravenous immunoglobulin (IVIG). Its effectiveness was investigated by analyzing the data of foreign literature. The own case report of a newborn baby with hemolytic disease was presented, where IVIG was used in a complex treatment which made it possible to avoid the exchange blood transfusion.

Conclusions. The analysis of foreign studies and our own observations confirm the efficiency of IVIG administration and reasonability of its implementation in the national clinical practice.

Key words: hemolytic disease of newborn; intra-venous immunoglobulin.

УДК: 616.155.194.8-053.3-084-08

М. М. Чуйко

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

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА НЕОБХІДНІСТЬ,
ВІК ПРИЗНАЧЕННЯ ТА ТРИВАЛІСТЬ
ЗАСТОСУВАННЯ ЗАЛІЗА
У ПРОФІЛАКТИЦІ ДЕФІЦИТУ
ТА ЛІКУВАННІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ
АНЕМІЇ У НЕМОВЛЯТ

Резюме. У даний час дефіцит мікронутрієнтів, що призводять до розвитку значних порушень в організмі людини, залишається важливою до вирішення проблемою у світі. Однією з таких проблем вважається анемія, яка є індикатором якості харчування і стану здоров'я людей. Близько 70-80% анемії, які діагностують, пов'язані з дефіцитом заліза. Залізодефіцитна анемія може розвинути у будь-якому місці, пору року і віці людини. Однак вагітні й новонароджені, особливо недоношені, найбільш схильні до розвитку анемії.

У статті надані роз'яснення важливості поступлення заліза до плода у III триместрі вагітності та значення впливу заліза на повноцінність розвитку плодів та дітей у перші 2 роки життя. Зазначені перинатальні фактори ризику, через які відбувається 20% розвитку залізодефіцитних станів та патофізіологічні причини негативного впливу цих станів на ЦНС.

Використовуючи дані проекту уніфікованого протоколу «Ентеральне харчування недоношених немовлят» та результати досліджень, що вивчали вплив препаратів заліза на розвиток дітей, стан ЦНС, гематологічний статус, обговорено вік призначення препаратів заліза, добові дози та тривалість їх застосування. Акцентовано увагу на перевагах застосування пероральних форм тривалентного заліза (краплі, сироп «Мальтофер») для немовлят. Показано, як можна розрахувати добову кількість препарату заліза індивідуально для кожної дитини, знаючи терапевтичну добову дозу елементарного заліза та кількість елементарного заліза в 1 мл препарату.

Аналіз існуючих досліджень 1960-2010 рр. дозволяє зробити висновок, що застосування препаратів заліза у новонароджених і немовлят різного гестаційного віку поліпшують показники гематологічного статусу заліза і зменшують частоту розвитку дефіциту заліза й залізодефіцитної анемії.

Досі існує необхідність проведення рандомізованих контрольованих досліджень з метою отримання достатніх доказів щодо наслідків впливу препаратів заліза на розвиток нервової системи або виникнення несприятливих ефектів у недоношених немовлят, особливо дітей з дуже малою масою тіла при народженні.

Оптимальну дозу, термін початку і тривалість використання препаратів тривалентного заліза, призначені для внутрішнього застосування, визначають з урахуванням гестаційного віку дитини та гематологічних показників: рівень гемоглобіну, сироваткового ферритину, середнього об'єму еритроцитів, а також, поставленої мети (профілактика дефіциту заліза або лікування залізодефіцитної анемії).

Ключові слова: недоношені; новонароджені; дефіцит заліза; залізодефіцитна анемія; мальтофер.

Незважаючи на давність першого опису залізодефіцитної анемії (ЗДА) Lange у 1554 р. та її лікування з 1660 р., ЗДА залишається поширеним захворюванням серед людей, що розвивається у III етапи (виснаження запасів заліза, дефіцит заліза в еритропоезі, ЗДА) і проявляється порушенням синтезу гемоглобіну та трофічними змінами у тканинах [1,2,7]. Близько 70-80% всіх діагностованих анемії пов'язані з дефіцитом заліза [12]. Найвищий ризик розвитку ЗДА спостерігається у вагітних і дітей раннього віку. Поява ознак ЗДА у вагітної впливає не тільки на здоров'я жінки, але може призвести до зниження або відсутності накопичення заліза в печінці плода з наступним розвитком у нього субклінічного дефіциту заліза [5]. Найбільшу кількість заліза (до 40%) плід отримує у III триместрі вагітності, тому розвиток III стадії ЗДА, саме у цей період, вважається однією з важливих причин високого рівня субклінічних і клінічних ознак ЗДА у дітей [3,8]. Профілактика і лікування дефіциту заліза під час вагітності має важливий вплив на повноцінність розвитку плода й дитини у перші 2 роки життя [11,12]. Відомо, що близько 40-70% заліза, яке використовується в утворенні гемоглобіну, надходять з материнського організму в період внутрішньоутробного розвитку плода [6,9]. Zanardo et al., 2003, Rinze et al. (2007) показали, що через плаценту і пуповину до пло-

да надходить від 375 до 475 мг заліза, що забезпечує його оптимальний ріст і розвиток. Дефіцит заліза у вагітної, за даними Thomas et al. (2003), негативно впливає на цикл метаболізму заліза у дітей раннього віку, який може залишатись порушеним у підлітків і дорослих [9,10]. Середній вміст заліза в організмі новонародженого складає 250-300 мг (75 мг заліза / кг маси тіла) [17].

Розвитку 20% дефіциту заліза в новонароджених сприяє швидке затискання пуповини до припинення пульсації та перинатальна кровотрата, а діти від матерів із цукровим діабетом, гіпотрофією, немовлята, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні при недостатньо збагаченому залізом раціоні матері, діти перших 6-24 міс. життя мають вищу схильність до розвитку дефіциту заліза й ЗДА у грудному віці [2,3].

Дефіцит заліза має специфічний негативний вплив на ЦНС через нервові клітини, мієлін, процес передачі імпульсів, недостатнє транспортування кисню до клітин головного мозку. Друге місце в організмі за накопиченням заліза займають клітини головного мозку, поступаючи вмісту заліза лише у гемоглобіні еритроцитів [5,6,11].

Залізо в тканинах головного мозку бере участь у генерації імпульсів у нервових синапсах, у процесах мієлінізації нервових волокон, впливає на функції гіпоталамусу [4,12]. У разі нестачі залі-

за знижується кількість і чутливість дофамінових рецепторів D₂, що призводить до порушення метаболізму допаміну в нервових синапсах, внаслідок чого зменшується стимулюючий ефект на наступну клітину і знижується частота передачі імпульсів. Дефіцит заліза супроводжується зменшенням концентрації екстрацелюлярного допаміну в смугастому ядрі мозку, що впливає на зниження активності транспортного білка допаміну, який активує D₂-рецептори на пресинаптичній мембрані [10,16]. В умовах дефіциту заліза відбувається перебудова дофамінових рецепторів і збільшення синтезу опіатних пептидів, які блокують активність дофамінових транспортерів, що з часом призводить до погіршення функціонування головного мозку, зовнішніми проявами якого є зниження рухової активності, концентрації уваги, пам'яті, слуху, поведінкові порушення [5,10,16].

Особливість надходження заліза до плоду в III триместрі вагітності впливає на його запаси у дітей, які народжуються передчасно. За достатнього надходження заліза від матері доношена дитина використовує його запаси до кінця 4-6 місяця життя, наступні потреби у залізі задовольняються ентерально, з їжею або препаратами заліза. Вичерпування фетальних запасів заліза у недоношених і дітей з багатоплідних вагітностей відбувається вже в перші 1,5-3 міс життя, що обумовлює призначення заліза у ранні терміни [6].

Недоношені новонароджені з гестаційним віком менше 32 тижнів схильні до нормохромної, нормоцитарної анемії, що розрешується до 3-6 міс. життя [3]. Окрім недостатніх запасів заліза у недоношених новонароджених, у розвитку анемії певну роль відіграють зменшення тривалості життя еритроцитів, збільшення об'єму циркулюючої крові внаслідок швидкого постнатального збільшення маси тіла і недостатнього утворення еритроцитів. У відповідь на зниження рівня гемоглобіну в недоношених новонароджених не відбувається достатнього збільшення утворення еритропоетину, при тому що еритроїдний росток є надзвичайно чутливим до рівня еритропоетину. Застосування еритропоетину поки що залишається дискусійним питанням, хоча в частині випадків правильне призначення еритропоетину дозволяє уникнути переливань еритроцитарної маси. Разом з тим, необхідність призначення препаратів заліза при анемії недоношених є безсумнівним [2,14,15].

У проекті уніфікованого протоколу «Ентеральне харчування недоношених немовлят» зазначено, що залізо є обов'язковим доповненням до повноцінного ентерального харчування дітей, які народились передчасно, оскільки залізо потрібне для нормального розвитку мозку, а тому рання ЗДА асоціюється з віддаленими порушеннями неврологічних і розумових функцій.

Порівняно з доношеними дітьми, передчасно народжені немовлята мають вищі потреби в залізі внаслідок інтенсивності темпів постнатального фізичного розвитку. Використання факторіального методу дозволяє визначити потреби в залізі для дитини з масою тіла при народженні 1 кг протягом першого року життя на рівні 1,4-2 мг/кг/добу (без урахування кровотрати і можливих гемотрансфузій).

Мета-аналіз результатів 15 систематичних оглядів, які включали 2065 публікацій (1960-2010 рр.) про дослідження, що вивчали вплив застосування препаратів заліза на гематологічні показники, ріст, розвиток нервової системи і побічні ефекти у недоношених новонароджених, у тому числі, у дітей з дуже малою масою тіла при народженні, опубліковані до 2011 р., засвідчив, що профілактичне призначення заліза недоношеним новонародженим вірогідно підвищує рівень гемоглобіну, сироваткового ферритину, середнього об'єму еритроцитів, зменшує частоту анемії у віці 6 і 9 міс [7]. Переваги у застосуванні надавали препаратам заліза для внутрішнього, перорального застосування у дослідженнях 14 систематичних оглядів. Гестаційний вік дітей, які отримували препарати заліза, не перевищував 35 тижнів. Мінімальний вік дітей на початок введення заліза в дитячий організм становив 2 тиж., максимальний - 2,5 міс. Початок курсу терапії залізом залежав від гестаційного віку, чим він більший, тим пізніше призначали препарати заліза. Спостерігалась залежність між разовою дозою заліза і гестаційним віком, а також разовою дозою і тривалістю застосування препаратів заліза. А саме, разова доза заліза коливалась у межах 1-12 мг/кг/добу, а збагачення раціону дитини залізом могло тривати від 1 тиж. до 18 міс. - чим вищою була доза заліза, тим коротшим був курс його уведення.

Під час вибору добової дози заліза в обов'язковому порядку слід враховувати те, що потреби у залізі недоношених дітей в перші місяці життя значною мірою визначаються такими чинниками, як момент перетискання пуповини, а також клінічна практика забору крові, гемотрансфузій, призначення еритропоетину тощо.

У всіх контрольованих дослідженнях, присвячених ЗДА, було показано зниження частоти ЗДА, на фоні профілактично-лікувального застосування заліза. За результатами 5 з 15 досліджень не виявили вірогідного впливу застосування препаратів заліза на ріст, розвиток м'язів, масу тіла та окружність голови [15]. Одним із варіантів інтерпретації отриманих даних може бути генетично-конституційний вплив на розвиток дитячого організму [15]. Також не було підтверджено ізолюваного впливу застосування препаратів заліза на розвиток і функції нервової системи недоношених дітей [16]. Отримані висновки можна пояснити доведеною мультифакторіальністю впливів, що беруть початок у внутрішньоутробному, перинатальному й постнатальному періодах і визначають якість розвитку та функціональні можливості нервової системи, а також поодинокими дослідженнями (тільки два), що стосуються вивчення різноманітних сторін впливу препаратів заліза на стан нервової системи плода та дитини, існуючих на сьогоднішній день [7].

За даними систематичного огляду Hui Long, Jing-Mei Yi і співав. (2012) [7,13], використання препаратів заліза не асоціювались з такими побічними ефектами, як стимуляція оксидативного стресу, сповільненим всмоктуванням речовин, збільшенням показників захворюваності або потреби у переливанні препаратів крові. Разом з тим, існують дані J. Bhatia і співав. (2013), Rao R., M.K.

Georgieff (2009) [14], які показують, що надмірне збагачення раціону недоношеної дитини препаратами заліза може підвищувати ризик виникнення інфекцій, затримки фізичного розвитку, а також негативно впливати на абсорбцію і метаболізм інших мінералів. Існує також потенційний ризик стимуляції утворення вільних кисневих радикалів з наступним ураженням очей (ретинопатія), легень (БЛД). Існування протилежних за впливом заліза на організм недоношеної дитини результатів можна пояснити відсутністю фізіологічних механізмів екскреції заліза, на відміну від інших, присутніх в організмі, нутрієнтів. Отже, у недоношених немовлят важливо уникати як залізодефіциту, так і надмірного надходження заліза в організм.

З практичної значимості існуючих результатів досліджень із застосування препаратів заліза випливає, що введення новонародженим дітям, у першу чергу, недоношеним, пероральних препаратів заліза, з яких всмоктування мікроелементу відбувається у 15-20 разів швидше, порівняно із залізом, що міститься у харчових продуктах, є життєво необхідним для підтримання оптимальної ефективності фізіологічних процесів в організмі, які, в кінцевому результаті, формуватимуть стан здоров'я дитячого організму [9,11].

Призначаючи профілактику дефіциту заліза в організмі дитини або усуваючи недостатність цього мікроелемента, необхідно керуватись наступними принципами. По-перше, для кращого всмоктування заліза використовувати препарати заліза, а не продукти харчування [11]. Надавати перевагу пероральним формам препаратів заліза, що містять тривалентне залізо. Чому саме три-, а не двовалентне залізо? Відповідь на це запитання криється у тому, що у порівнянні зі сполуками Fe^{2+} , сполуки Fe^{3+} асоціюються з меншою частотою розвитку побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. У дітей з порушеннями мікробіоценозу кишечника застосування препаратів заліза потрібно розпочинати, пересвідчившись у відсутності цих порушень, оскільки їх наявність сприяє активації грамвід'ємної сидерофільної мікрофлори з розвитком диспепсичних порушень [1]. Якщо ж збагачення харчового раціону немовлят залізом незаперечно, то дітям з клініко-лабораторними ознаками дисбактеріозу кишечника виправдане одночасне призначення з

патологічних станів. Внутрішній прийом препаратів заліза, навіть при помилковій інтерпретації ЗДА, не спричиняє розвитку гемосидерозу; немовлятам краще призначати залізовмісні препарати, що містяться в рідких формах (краплі, сироп). Препарати заліза необхідно призначати за 1-2 год. до або після їжі, у випадках незадовільної переносимості препарати заліза можна призначати і під час їжі. Під час призначення препаратів заліза необхідно пам'ятати, що існує кореляція між ступенем дефіциту заліза та кількістю заліза, що всмокталося (чим більший дефіцит заліза, тим краща всмоктуваність). Найбільш активний процес всмоктування відбувається у дванадцятипалій та тонкій кишках. Залізо, що не всмокталося, виділяється з калом. Екскреція заліза відбувається при злущуванні епітелію шлунково-кишкового тракту і шкіри, при диханні, а також з жовчю та сечею й складає лише 1 мг заліза на день [8].

Якщо перейти на рівень спілкування «лікар і пацієнт», то виникає запитання, який препарат заліза для перорального застосування призначити щоб досягнути вище зазначених переваг? До прикладу: вище описаним вимогам відповідає препарат Мальтофер у формі крапель, сиропу. До складу 1 мл оральних крапель входить 2,5 мг заліза тривалентного. В 1 мл сиропної форми препарату міститься 10 мг тривалентного заліза. Препарат Мальтофер містить залізо у вигляді гідроксид полімалтозного комплексу заліза тривалентного (ГПК Fe^{3+}). Цей макромолекулярний комплекс стабільний і не виділяє залізо у вигляді вільних іонів у шлунково-кишковому тракті. Структура препарату схожа з природною сполукою заліза - ферритином. Завдяки такій подібності, Fe^{3+} потрапляє з кишечника в кров шляхом активного всмоктування. Залізо, що всмокталося, зв'язується з ферритином і зберігається в організмі, переважно у печінці. Пізніше у кістковому мозку воно включається до складу гемоглобіну. Залізо, що входить до складу ГПК Fe^{3+} , не має прооксидантних властивостей, притаманних простим солям заліза.

Знаючи концентрацію елементарного заліза в готовій лікарській формі препарату заліза і порахувавши готову добову терапевтичну дозу елементарного заліза, дуже просто визначити добову потребу препарату (кількість крапель або мл) за формулою [1]:

$$\text{Добова кількість препарату (мл)} = \frac{\text{Терапевтична добова доза елементарного Fe (мг)}}{\text{Кількість елементарного Fe в препараті (мг в 1 мл)}}$$

препаратами заліза еубіотиків. До переваг сполук Fe^{3+} , порівняно зі сполуками Fe^{2+} , відноситься краще сприйняття організмом, зниження оксидативного стресу, низький ризик інтоксикації та передозування, що в кінцевому результаті підвищує ефективність очікуваного результату [1,13].

Важливим принципом у виборі способу профілактики й усунення дефіциту заліза вважається застосування саме пероральних лікарських форм заліза. Чим же обумовлюється дане твердження? Відповідь на це запитання можна розділити на декілька складових. Перша – парентеральний спосіб введення, інвазивний, показаний при неефективності пероральних препаратів та інших

Добова кількість препарату (мл) = (Терапевтична добова доза елементарного Fe (мг)) / (Кількість елементарного Fe в препараті (мг в 1 мл))

Оптимальну дозу, термін початку і тривалість використання препаратів тривалентного заліза, призначених для внутрішнього застосування, визначають з урахуванням гестаційного віку дитини, гематологічних показників: рівень гемоглобіну, сироваткового ферритину, середнього об'єму еритроцитів, поставленої мети (профілактика дефіциту заліза або лікування ЗДА).

Досі існує необхідність проведення рандомізованих контрольованих випробувань з метою отримання достатніх доказів щодо наслідків

впливу препаратів заліза на розвиток нервової системи або виникнення несприятливих ефектів у недоношених немовлят, особливо дітей з дуже малою масою тіла при народженні.

На завершення, підсумовуючи існуючі результати досліджень щодо оцінки впливу препаратів

заліза на профілактику й усунення дефіциту заліза, можна ствердно сказати, що застосування препаратів заліза у новонароджених і немовлят різного гестаційного віку поліпшують показники гематологічного статусу заліза і зменшують частоту розвитку дефіциту заліза й ЗДА.

Література

1. Майданник В. Г. Педиатрия: Учебник для студентов высших мед.учеб.заведений III-IV уровней аккредитации. – 2-у изд., испр. И доп. / В.Г. Майданник; Худож.-оформитель В. А. Садченко. – Харьков: Фолио, 2004. – 1125 с.
2. Неонатология: національний підручник: у 2 т. / За ред. Професора Є. Є. Шунько. – К., 2014. – Т. 1. – 960 с.
3. Ричард А. Полин, Алан Р. Спитцер. Секреты неонатологии и перинатологии. / Пер. с англ. Под общей ред. Академика РАМН, проф. Н.Н. Володина. М.: Издательство БИНОМ, 2011. – 624 с.
4. Angulo-Kinzler RM Spontaneous motor activity in human infants with iron-deficiency anemia / R.M. Angulo-Kinzler, P. Peirano, E. Lin, M. Garrido, B. Lozoff // *Early Hum Dev.* - 2002, V. 66. P.67–79.
5. Association between iron status and neurodevelopmental outcomes among VLBW infants / N. Kon, K. Tanaka, M. Sekigawa [et al.] // *Brain Dev.* - 2010. – V. 32. – P. 849–854.
6. Beard J.L. Why iron deficiency is important in infant development / *J Nutr.* -2008, V. 138. – P. 2534–2536.
7. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review / Hui Long, Jing-Mei Yi*, Pei-Li Hu [et al.] // *BMC Pediatrics.* - 2012, V. 12. – P. 99-106.
8. Berglund S. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants / S. Berglund, B. Westrup, M. Domellof // *Pediatrics.* - 2010, V. 126. – P. 874–883.
9. Early iron supplementation in very low birth weight infants—a randomized controlled trial / M.J. Sankar, R. Saxena, K. Mani [et al.] // *Acta Paediatr.* - 2009, V. 98. – P. 953–958.
10. Iron deficiency and infant motor development / T. Shafir, R. Angulo-Barroso, Y. Jing [et al.] // *Early Hum Dev.* – 2008, V.84. – P. 479–485.
11. Gera T. Effect of iron supplementation on haemoglobin response in children: systematic review of randomized controlled trials / T. Gera, H.P. Sachdev, P. Nestel, S.S. Sachdev // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2007, V. 44. P. 468–486.
12. Lozoff B. Iron deficiency and brain development / B. Lozoff, M.K. Georgieff // *Semin Pediatr Neurol.* – 2006, V. 13. – P. 158–165.
13. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants / K. Braekke, A.G. Bechensteen, B.L. Halvorsen [et al.] // *J Pediatr.* – 2007, V.151. - P. 23–28.
14. Rao R. Iron therapy for preterm infants / R. Rao, M.K. Georgieff // *Clin. Perinatol.* – 2009. – V.36. – P.27-42.
15. Sachdev H. Effect of iron supplementation on physical growth in children: systematic review of randomised controlled trials / H. Sachdev, T. Gera, P. Nestel // *Public Health Nutr.* - 2006, V. 9. P. 904–920.
16. Sachdev H. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomized controlled trials / H. Sachdev, T. Gera, P. Nestel // *Public Health Nutr.* - 2005, V. 8. – P. 117–132.
17. Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant / J. Bhatia, I. Griffin, D. Anderson [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – V.162. – P.S48-S55.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ
НА НЕОБХОДИМОСТЬ, ВОЗРАСТ
НАЗНАЧЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ПРИМЕНЕНИЯ ЖЕЛЕЗА В ПРОФИЛАКТИКЕ
ДЕФИЦИТА И ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ
АНЕМИИ У МЛАДЕНЦЕВ

М. М. Чуйко

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

CONTEMPORARY VIEWS CONCERNING
THE NECESSITY, AGE OF INDICATION AND
DURATION OF IRON ADMINISTRATION TO
PREVENT DEFICIENCY AND TO TREAT
IRON-DEFICIENCY
ANEMIA IN INFANTS

M. M. Chuyko

Danylo Halytskyi Lviv
National Medical University
(Lviv, Ukraine)

Резюме. В настоящее время дефицит микро-нутриентов, приводящих к развитию серьезных нарушений в организме человека, остается важной для решения проблемой в мире. Одной из таких проблем считается анемия, которая является индикатором качества питания и состояния здоровья людей. Около 70-80% анемий, которые диагностируют, связанные с дефицитом железа. Железодефицитная анемия может развиваться в любом месте, времени года и возрасте человека. Однако беременные и новорожденные, особенно недоношенные, наиболее склонны к развитию анемии.

В статье даны разъяснения важности поступления железа к плоду в III триместре беременности и значении влияния железа на полноценность развития плодов и детей в первые 2 года жизни. Представлены перинатальные факторы риска, по которым происходит 20% развития железодефицитных состояний и патофизиологические причины негативного влияния этих состояний на ЦНС.

Используя данные проекта унифицированного протокола «Энтеральное питание недоношенных младенцев» и результаты исследований, изучавших влияние препаратов железа на развитие детей, состояние ЦНС, гематологический статус, обсуждаются возраст назначения препаратов железа, суточные дозы и длительность их применения. Акцентировано внимание на преимуществах применения пероральных форм трехвалентного железа (капли, сироп «Мальтофер») для младенцев. Показано как можно рассчитать суточное количество препарата железа индивидуально для каждого ребенка, зная терапевтическую дозу элементарного железа и количество элементарного железа в 1 мл препарата.

Анализ существующих исследований 1960-2010 гг. позволяет сделать выводы, что применение препаратов железа у новорожденных и младенцев разного гестационного возраста улучшает показатели гематологического статуса железа и уменьшает частоту развития дефицита железа и железодефицитной анемии.

До сих пор существует необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований для получения достаточных доказательств относительно последствий влияния препаратов железа на развитие нервной системы или возникновения неблагоприятных эффектов у недоношенных новорожденных, особенно детей с очень низкой массой тела при рождении.

Оптимальную дозу, срок начала и продолжительность использования препаратов трехвалентного железа, предназначенных для внутреннего применения, определяют с учетом: гестационного возраста ребенка, гематологических показателей (уровень гемоглобина, сывороточного ферритина, среднего объема эритроцитов), поставленной цели (профилактика дефицита железа или лечение железодефицитной анемии).

Ключевые слова: недоношенные; новорожденные; дефицит железа; железодефицитная анемия; мальтофер.

Summary. Nowadays deficiency of micronutrients leading to the development of serious disorders in the human organism remains an important problem to be solved in the world. Anemia is considered to be one of such problems which is an indicator of the quality of diet and the state of human health. About 70-80% cases of diagnosed anemia are connected with iron deficiency. Iron-deficiency anemia may occur in any place, season of the year and age. Although pregnant women and newborns, especially preterm ones are the most susceptible to the development of anemia.

The article specifies explanations concerning the importance of iron intake by the fetus in the III trimester of pregnancy and the importance of iron effect upon an adequate development of fetus and babies in the first 2 years of life. Perinatal risk factors are indicated which cause 20% of development of iron-deficiency conditions and pathophysiological reasons of a negative influence of these conditions on the CNS.

Using the findings of the unified protocol project “Enteral Feeding of Preterm Infants” and results of the studies investigating the influence of iron preparations upon the development of infants, CNS state, hematological status, the age to indicate iron preparations, daily doses and duration of their administration are discussed.

Attention is focused on the advantages to administer oral forms of ferric iron (drops, syrup “Maltofer”) for infants. The method to calculate a daily amount of iron preparation is demonstrated individually for every child, being aware of a therapeutic dose of an elementary iron in 1 ml of preparation.

The analysis of the studies existed from 1960-2010 enables to conclude that administration of iron preparations in newborns and infants of various gestational age improve the indices of iron hematological status and reduce the frequency of development of iron deficiency and iron-deficiency anemia.

Till now there is a necessity to conduct randomized controlled trials with the aim to get essential evidence concerning the consequences of iron preparation effect upon the development of the nervous system or occurrence of unfavourable effects in preterm newborns, especially in infants with very low body weight at birth.

The optimum dose, the term of the beginning and duration of the administration of ferric iron use indicated for intravenous injection are defined: gestational age of a baby, hematological indices (the level of hemoglobin, serum ferritin, mean corpuscular volume), the aim achieved (prevention of iron deficiency or treatment of iron-deficiency anemia).

Key words: preterm; newborns; iron deficiency; iron-deficiency anemia; Maltofer.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616-053.31.-07:575.1

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ:
СИНДРОМ BLOCH-SULZBERGER

**О.В. Воробьева, О.К. Головка*,
Т.В. Лысенко****

Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П. Л. Шупика
(г.Киев, Украина),
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького*,
Донецкий областной
медико-генетический центр**,
(г.Донецк, Украина)

Резюме. В статье представлен клинический случай наследственного заболевания у новорожденного – синдром BLOCH-SULZBERGER (семейная форма недержания пигмента). Особенностью данного случая можно считать превалирование кожного синдрома, отсутствие сопутствующей патологии со стороны ЦНС, глаз, наличие врожденного порока сердца, а также быструю смену стадий высыпаний на фоне терапии. Клинический диагноз был поставлен при поступлении ребенка в стационар, а в последующем полностью подтвержден специалистами медико-генетического центра.

В отделение патологии новорожденных девочка поступила в возрасте 1 месяца. При осмотре ребенка обращал внимание полиморфизм кожного синдрома: участки эритематозно-папулезной сыпи, местами с корочками и эрозиями, а также последствие предыдущей сыпи в виде пигментации. Пигментные пятна коричневого цвета с более светлыми краями имели форму капель (брызги грязи), расположенных в виде ровных, параллельных, полукруглых или извилистых лент; они двусторонние, симметричные и располагались преимущественно на животе и конечностях. В периферической крови -

лейкоцитоз (48,3 тысячи) с выраженной эозинофилией (от 48 до 76%). Эозинофилия развивалась параллельно с кожными воспалительными изменениями и уменьшалась одновременно с установлением пигментной стадии. Дополнительно диагностирован порок сердца. Девочка выписана на 30 сутки с нормализовавшимися показателями крови и наличием двусторонних, линейных, симметрично расположенных (преимущественно на животе и конечностях) участков кожной пигментации.

Ключевые слова: новорожденный; кожный синдром; наследственное заболевание.

Синдром, впервые описанный в 1906 году А. Carrod, позже подробно уточненный В. Bloch в 1925 г. и дополненный М. В. Salzberger в 1928 г., представляет собой редкий наследственный нейроэктодермит ребенка, в особенности женского пола (соотношение мальчик : девочка – 1:35), характеризующийся пигментным дерматозом в сочетании с неврологическими и глазными проявлениями. Заболевание довольно редкое, частота встречаемости – 1:75000 [1].

Синдром Блоха-Сульцбергера, или семейная форма недержания пигмента (Bloch-Sulzberger syndrome, familial incontinentia pigmenti) известен и под многими другими синонимами: «incontinentia pigmenti», «синдром Siemens», «синдром Bloch-Carol-Vour», «линейный меланобластоз», «меланобластоз Bloch-Sulzberger», «пигментный дерматоз Siemens-Bloch», «хроматофорные семейные родинки», «пигментный дерматоз Doornink», «дегенеративный меланоз Siemens», синдром Абсо-Хансена [1,2].

Этиопатогенез. Этиология не вполне выяснена. Некоторые авторы предполагают, что синдром обязан заболеванию плода вирусной этиологии (вирус, краснухи, герпеса), а пигментация является остаточным явлением.

Аллергическое происхождение основывается на наличии повышенной эозинофилии и на суще-

ствовании предыдущих аллергических семейных заболеваний. Однако, это предположение не может объяснить наличие глазных и неврологических проявлений. Наследственное происхождение поддерживается существованием следующих фактов: болезнь появляется очень рано, описано множество случаев, имеющих семейный характер. Образ наследственной передачи аномалии не уточнен. Неизвестна еще хромосома, в которой отмечается аномалия; по мнению некоторых авторов, она определяется в аутомальных хромосомах, а по мнению других - в половых. В настоящее время большинство авторов считает, что синдром Bloch - Sulzberger является наследственной эктодермической аномалией, различной проницаемости и выразительности [2, 3].

Согласно современным представлениям, болезнь наследуется по X-сцепленному доминантному типу, т.е. характерна для представительниц женского пола с 50 % риском повторения в семье для девочек, и обычно летальна для плодов мужского пола на ранних стадиях эмбриогенеза. Заболевание передается от матери или в результате возникновения мутации de novo (у 40 % пациенток), как правило, в отцовских половых клетках. Описаны редкие случаи рождения мальчиков с синдромом Блоха-Сульцбергера, выживание которых объяснялось наличием в кариотипе дисо-

мии по хромосоме X или соматическим мозаицизмом по мутантной хромосоме X или 46, XY/47, XXУ. Синдром обусловлен мутацией гена NEMO, картированного в участке Xq28 [2, 4].

Минимальные диагностические признаки: характерные изменения кожи; аномалии зубов; алопеция.

Симптоматика.

Кожные проявления. Характерным кожным поражением является пигментарный дерматоз, названный «*incontinentia pigmenti*»; меланический пигмент, производимый в избытке базальными клетками эпидермиса, мигрирует в дерму. Типичные изменения заключаются в эритематозно-везикулезной сыпи, расположенной линейно на сгибательной поверхности конечностей и боковых поверхностях туловища. Сыпь появляется в первые 2 недели жизни, а несколькими месяцами позже сменяется бородавчатой сыпью. Бородавчатые изменения сохраняются несколько лет, а затем уменьшаются и оставляют после себя умеренную атрофию кожи и депигментацию. У взрослых наиболее частыми кожными признаками синдрома являются участки атрофии и депигментации [2].

С клинической точки зрения, кожное поражение протекает в 3 этапа:

- воспалительная стадия. Начиная с первых часов жизни, а иногда с момента рождения, на покровах замечается множество пузырьков и пузырей, расположенных на отекшем эритематозном фоне; иногда вид кожи нормальный.

Обычно, содержимое пузырей прозрачное и только в редких случаях мутное; после удаления содержимого образуются корочки, а после их отделения остаются маленькие, поверхностные эрозии. Эритематозная сыпь, пузырьки и пузыри протекают последовательными приступами. Сначала они появляются на одном только месте кожи, со временем они распространяются и становятся очень зудящими. Наиболее частая локализация - на уровне конечностей; сыпь всегда щадит лицо и слизистые покровы;

- пролиферативная стадия (бородавки). По течению приблизительно 3-месячной эволюции на коже появляются гипертрофические бородавки и лишай, располагающиеся линейно, преимущественно на конечностях. В этом периоде появляется повышенная эозинофилия в крови. Эта стадия течения болезни продолжается приблизительно три месяца;

- пигментная стадия. Следует за первыми двумя стадиями, но все три стадии могут существовать одновременно. Пигментация появляется как последствие предыдущей сыпи. Пигментарные пятна, коричневого цвета с более светлыми краями, имеют форму капель, расположенных в виде ровных, параллельных, полукруглых, или извилистых лент; они обычно двусторонние, симметричные и располагаются преимущественно на животе и конечностях [3].

Глазные проявления (33%) - различные, сочетающиеся чаще всего с ретрохрусталиковой фиброплазией (очень похожей на ретинопатию недоношенных детей), с отслойкой сетчатки, с поверхностными или глубокими кератитами, с ка-

тарактой, с аномалиями пигментации радужки, со склерой голубоватого цвета, с глазной атрофией, косоглазием и нистагмом.

Неврологические проявления непостоянные (31%), но тяжелые: тетра- или параплегия, микроцефалия, гидроцефалия, конвульсии, умственная отсталость (16%).

Аномалии кожи сочетаются с кардиопатиями, аномалией зубов (65%) (отсутствие, коническая форма и дефицит дентина); с общей или частичной алопецией (в особенности на макушке) (38%); с дистрофией ногтей (7%). В ряде случаев наблюдаются отставание в росте, *spina bifida*, косопласть, расщелина губы и неба, деформация черепа и ушных раковин, синдактилия, гемиатрофия, врожденный вывих бедра. Отмечается нестабильность хромосом у больных [1-4].

Лабораторные исследования. Специфические молекулярно-генетические методы диагностики синдрома Блоха-Сульцбергера в Украине отсутствуют. Только лейкограмма показывает характерные изменения, состоящие из лейкоцитоза с выраженной эозинофилией. Эозинофилия (до 40%) развивается параллельно с кожными воспалительными приступами и спадает одновременно с установлением пигментной стадии. Диагноз ставится на основании симптомокомплекса клинических признаков, некоторые из них которых могут манифестировать позднее.

Гистология. В 1-й стадии, кожные поражения касаются только эпидермиса; дерма слегка воспалена. Во 2-й стадии дискератоз очень выражен. Эпителиальная гиперплазия сопровождается гиперкантозом и гиперкератозом. Мальпигиевые клетки проходят через процесс кератинизации. 3-я стадия соответствует пигментному прогрессивному дерматозу и характеризуется миграцией меланина из клеток базальной оболочки эпидермиса в дерму [3].

Степень проявления признаков синдрома очень варьирует среди больных, даже у членов одной семьи, поэтому строгих диагностических критериев для синдрома нет. Клинический диагноз может быть поставлен при наличии главного признака. Дополнительные признаки также свидетельствуют в пользу диагноза, в том числе семейная история, не исключаящая X-сцепленное наследование заболевания, или данные о привычном невынашивании беременности [4].

Точный диагноз позволяет поставить молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в гене IKVKG (или NEMO). Данный ген кодирует ключевую регуляторную субъединицу NEMO ингибиторной киназы IKK2 сигнального пути ядерного транскрипционного фактора NF-κB, который контролирует иммунный ответ, ответ на стресс, воспалительную реакцию, клеточную адгезию и защиту от апоптоза. Наличие дефекта в субъединице NEMO приводит к полному отсутствию активации сигнального пути NF-κB на все известные стимулы, чем объясняется повреждение тканей, экспрессирующих мутантный ген IKVKG у больных девочек с недержанием пигмента, а также ранняя смерть плода мужского пола с мутацией в гене IKVKG из-за процесса апоптоза в печени, индуцированного ФНО. Мута-

ции в гене *IKBKG* обнаруживаются у 70-80% пациенток с недержанием пигмента. Известна одна повторяющаяся протяженная делеция экзонов 4-10, которая составляет 80-90% всех мутаций в гене *IKBKG*. Остальные мутации включают как толчковые дефекты, так и другие протяженные перестройки гена. Степень проявления внешних признаков синдрома, в частности обширность и рисунок поражения кожи, зависит от индивидуального паттерна инактивации хромосом X в тканях, подтвержденных изменениями [2,4].

Известны редкие мягкие точковые мутации в гене *IKBKG*, которые не полностью инактивируют NF-κB, что позволяет выживать эмбрионам мужского пола, несущим мягкую мутацию. Фенотипически у таких мальчиков наблюдается не синдром Блоха-Сульцбергера, а гипогидротическая или ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (XL-HED/EDA-ID) либо с иммунодефицитом с остеопорозом и лимфедемой (XL-OL-EDA-ID). Женщины с подобными мягкими мутациями в гене *IKBKG* либо асимптоматичны, либо имеют слабо выраженные признаки недержания пигмента [4].

Дифференциальную диагностику следует проводить спидермией, герпетиформным дерматитом, токсикодермией, крапивницей, мастоцитозом, пигментным веррукозным невусом, врожденным буллезным эпидермолизом, болезнью Дарье, синдромом Негели и т.д. [2,3].

Эволюция и прогноз, в общем, благоприятны; единственным последствием, остающимся после выздоровления, является кожная пигментация.

Лечение. Не существует эффективного лечения. Кортикостероидная терапия противодействует эозинофилии и улучшает на очень короткое время клиническое течение. Сразу же после окончания лечения клинические симптомы появляются снова, иногда даже с большей интенсивностью. Ультрафиолетовые лучи уменьшают кожную пигментацию, а витамин А в дозах 25 000 ед/в день в течение 30 дней уменьшает воспалительный процесс, но не влияет на пигментацию.

Приводим случай собственного наблюдения.

Девочка родилась 16.02.2015 года. Беременность первая, роды срочные. Масса тела при рождении 2770 гр. Наследственный анамнез не отягощен. На вторые сутки жизни на туловище появилась эритематозная сыпь, затем пузырьки и пузыри. Содержимое пузырей было прозрачное, после удаления содержимого образовывались корочки, а после их отделения оставались поверхностные эрозии.

В отделение патологии новорожденных девочка поступила в возрасте 1 месяца в связи с появлением псевдофурункулов на волосистой части головы, интоксикации. При пункции получено до 7 мл гноя. Лицо и слизистые покровы чистые. При осмотре ребенка обращал внимание полиморфизм кожного синдрома: участки эритематозно-папулезной сыпи, местами с корочками и эрозиями (фото 1 и 2), а также последствия предыдущей сыпи в виде пигментации (фото 3 и 4). Пигментные пятна коричневого цвета с более светлыми краями имели форму капель (брызги грязи), расположенных в виде ровных,

параллельных, полукруглых или извилистых лент; они двусторонние, симметричные и располагались преимущественно на животе и конечностях.

При дополнительном обследовании у девочки: в лейкограмме – лейкоцитоз (48,3 тысячи) с выраженной эозинофилией (от 48 до 76%). СОЭ – 6 мм. Эозинофилия развивалась параллельно с кожными воспалительными изменениями и уменьшалась одновременно с установлением пигментной стадии.

В общем анализе мочи, копрограмме изменений не выявлено. Мочевина более 6,7 ммоль/л, в динамике – 1,9 ммоль/л, креатинин – 46,3 ммоль/л. Билирубин общий – 10,3, из них непрямого – 7,35 мкмоль/л.

Поскольку при поступлении и в динамике свежих папул не было, бактериологического исследования содержимого пузырьков не проводилось. Реакция Вассермана отрицательная. Исследование крови (ПЦР) на TORCH – инфекции (вирус простого герпеса 1/2, вирус герпеса типа 6, цитомегаловирус и токсоплазма гондии) – отрицательные. Посев крови на стерильность – стерил.

При инструментальном обследовании по данным ЭХО-КГ диагностирован врожденный порок сердца: ДМПП с аневризмой в межпредсердную перегородку до 0,7 см, расширением правых камер сердца, высокой легочной гипертензией (64 мм вод. ст.), фракция выброса 63%. Ребенок осмотрен кардиохирургом, даны рекомендации по лечению и наблюдению.

При УЗИ внутренних органов (печени, селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, почек) интра- и параорганных патологических включений не выявлено, данные нейросонографии – без особенностей. Нормальная эхографическая картина вилочковой железы. При осмотре неврологом, окулистом и ортопедом патологических изменений не обнаружено.

Девочка консультирована дерматологом, в МГЦ педиатром-генетиком, клинический диагноз подтвержден.

Таким образом, после обследования ребенка выставлен заключительный диагноз: Синдром Блоха-Сульцбергера (шифр по МКБ X-P 83). Бактериальная инфекция новорожденного (абсцессы волосистой части головы, шеи, везикулопустулез). ВПС: ДМПП с аневризмой в межпредсердную перегородку, расширением правых камер сердца, высокой легочной гипертензией.

Проводимое лечение: антибактериальная терапия (в течение 10-ти дней), каптоприл, верошпирон, витамины, лаферобион, антигистаминные препараты. Местно – топикрем, экзамега.

Выписана девочка на 30 сутки с нормализовавшимися показателями крови и наличием двусторонних, линейных, симметрично расположенных (преимущественно на животе и конечностях) участков кожной пигментации (фото 5.6). Рекомендовано наблюдение дерматологом, окулистом, генетиком, неврологом, продолжить терапию, назначенную кардиохирургом и госпитализация в кардиохирургическую клинику в назначенные сроки.

Особенностью данного случая можно считать

превалирование кожного синдрома, отсутствие сопутствующей патологии со стороны ЦНС, глаз, наличие врожденного порока сердца, а также быструю смену стадий высыпаний на фоне терапии. Следует

отметить, что клинический диагноз в данном случае был поставлен при поступлении ребенка в стационар, а в последующем полностью подтвержден специалистами медико-генетического центра.



Рис.1, 2 Эритематозно-папулезные изменения на коже у девочки с участками корочек и эрозий



Рис.3, 4 Участки пигментации кожи у ребенка при поступлении



Рис.5, 6 Состояние кожных покровов в динамике (через 2 недели после поступления)

Література

1. Bloch Sulzberger syndrome (Incontinentia Pigmenti): a rare case report with dental defects / YU. Shankar, N. Fatima, MA. Kumar [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol.8(6). – P.1797-1806.
2. Neonatal incontinentia pigmenti: Six cases and a literature review / Y. Yang, Y. Guo, Y. Ping [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2014. – Vol.1689. – P.859-60.
3. Gonzalez EM. A 6-day-old male infant with linear band of skin-colored papules. Incontinentia pigmenti / EM. Gonzalez, CC DeKlotz, LF Eichenfield // *An Bras Dermatol.* – 2014. – Vol.89(3). – P.486.
4. Marques GF. Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare X-linked genodermatosis / GF. Marques, CS. Tonello, JM. Sousa // *Acta Med Iran.* – 2013. – Vol.51(11). – P.805-10.

**ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ: СИНДРОМ
BLOCH-SULZBERGER**

О.В. Воробйова, О.К. Головка, Т.В. Лисенко***

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
(м. Київ, Україна),
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*,
Донецький обласний медико-генетичний центр**
(м. Донецьк, Україна)

Резюме. У статті представлений клінічний випадок спадкового захворювання у новонародженого - синдром BLOCH-SULZBERGER (сімейна форма нетримання пігменту). Особливістю даного випадку можна вважати превалювання шкірного синдрому, відсутність супутньої патології з боку ЦНС, очей, наявність вродженої вади серця, а також швидку зміну стадій висипу на тлі терапії. Клінічний діагноз був поставлений при надходженні дитини до стаціонару, а в подальшому повністю підтверджений фахівцями медико-генетичного центру.

У відділення патології новонароджених дівчинка поступила у віці 1 місяця. При огляді дитини звертав увагу поліморфізм шкірного синдрому: ділянки еритематозно-папульозного висипу, місцями з корочками і ерозіями, а також наслідки попереднього висипу у вигляді пігментації. Пігментні плями коричневого кольору зі світлішими краями мали форму крапель (бризки бруду), розташованих у вигляді рівних, паралельних, напівкруглих або звивистих стрічок; вони двосторонні, симетричні і розташовувалися переважно на животі і кінцівках. У периферичній крові - лейкоцитоз (48,3 тисячі) з вираженою еозинофілією (від 48 до 76%). Еозинофілія розвивалася паралельно зі шкірними запальними змінами і зменшувалася одночасно з встановленням пігментної стадії. Додатково діагностований порок серця. Дівчинка виписана на 30 добу з нормалізацією показників крові і наявністю двосторонніх, лінійних, симетрично розташованих (переважно на животі і кінцівках) ділянок шкірної пігментації.

Ключові слова: новонароджений; шкірний синдром; спадкове захворювання.

**CASE FROM PRACTICAL EXPERIENCE:
BLOCH-SULZBERGER SYNDROME**

O.V. Vorobyova, O. K. Golovko, T. V. Lysenko***

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
(Kyiv, Ukraine),
M. Gorky Donetsk National Medical University*,
Donetsk Regional Center of Medical Genetics**
(Donetsk, Ukraine)

Summary. The paper presents a clinical case of hereditary disease of the newborn - BLOCH-SULZBERGER syndrome (familial incontinentia pigmenti). The peculiarity of this case can be considered as the prevalence of cutaneous syndrome, lack of comorbidities of the CNS, the eyes, the presence of congenital heart disease, and quick change of stages of rash during therapy. The clinical diagnosis was made during admission of the child to the hospital, and later fully confirmed by the experts of medical genetic center.

A newborn girl was admitted to the department of pathology at the age of 1 month. Polymorphism of cutaneous syndrome attracted attention during the examination of the child: areas of erythematous-papular rash, sometimes with crusts and erosions, as well as the effects of previous eruptions in the form of pigmentation. Brown spots with lighter borders were in the form of drops (splashing mud), arranged in flat, parallel, semi-circular or winding tapes; they were bilateral, symmetrical and located mainly on the abdomen and legs. In peripheral blood leukocytosis (48.3 thousand) with marked eosinophilia (from 48 to 76%) was found. Eosinophilia developed parallel to the skin inflammatory changes and decreased at the same time pigment stage was detected. Heart defect was additionally diagnosed. The girl was discharged from the hospital on the 30th day with normalized blood counts and the presence of bilateral, linear, symmetrically arranged (mostly on the abdomen and extremities) areas of skin pigmentation.

Keywords: newborn; skin syndrome; hereditary disease.

УДК: 576.2:616.233-002:616.24:616-053.32

ІНТЕРСТИЦІАЛЬНА ЕМФІЗЕМА,
ЩО ВИНИКЛА У ПЕРИНАТАЛЬНОМУ
ПЕРІОДІ (P25.0)

Н.В. Котова, Н. В. Сіволан

Одеський національний медичний університет,
Одеська обласна дитяча клінічна лікарня
(м.Одеса, Україна)

Резюме. У статті обговорюється клінічний випадок інтерстиціальної емфіземи легень (ІЕЛ) у недоношеної дитини та представлені дані щодо епідеміології, етіопатогенезу, клініки, діагностики, лікування та профілактики ІЕЛ у новонароджених. ІЕЛ – накопичення повітря в інтерстиціальному просторі легень, є розповсюдженим захворюванням дихальної системи у недоношених дітей, характеризується високим ризиком розвитку хронічного ураження легень або смерті. В результаті розриву альвеол та термінальних бронхіол на фоні штучної вентиляції легень (ШВЛ) повітря, що проникло в інтерстиціальний простір, тисне на легенево-тканину і судини, порушує вентиляцію легень і легеневий кровоток, знижує газообмін, що призводить до легеневої гіпертензії та шунтування крові справа наліво. Фактори ризику ІЕЛ: респіраторний дистрес-синдромом, глибока морфо-функціональна незрілість, вентиляція легень із високим позитивним тиском, синдром аспірації меконію, інфекції, асфіксія, введення високих доз сірчаної кислоти магnezії.

Клініка ІЕЛ характеризується зростанням дихальної недостатності на фоні ШВЛ, розвитком системної гіпотонії та тяжкої гіпоксемії. На рентгенограмі легень виявляються округлі і поздовжні зони підвищеної прозорості, що утворюють грубий сітчастий малюнок. У 75 % дітей перебіг ІЕЛ ускладнюється розвитком пневмотораксу, майже у половини – внутрішньошлуночковим крововиливом; може бути повітряна емболія. У дітей з ІЕЛ у подальшому є підвищений ризик розвитку бронхо-легеневої дисплазії (32 %) та хронічної лобарної емфіземи (19 %).

Лікування ІЕЛ проводиться в умовах відділення інтенсивної терапії. Респіраторна терапія спрямована на запобігання та зменшення баротравми; тиск на вдиху і середній тиск у дихальних шляхах повинні бути знижені до мінімуму, на якому можна підтримувати адекватні параметри кислотно-лужного балансу і газів крові. Доведено, що високочастотна (осциляторна) ШВЛ є більш ефективною, ніж традиційна ШВЛ.

Профілактика розвитку РДС у глибоко недоношених дітей за допомогою введення глюкокортикостероїдів матері і раннього введення сурфактанту дитині зменшує ризик розвитку ІЕЛ.

Ключові слова: інтерстиціальна емфізема легень; недоношені новонароджені.

Вступ

Інтерстиціальна емфізема легень (ІЕЛ) – накопичення повітря в інтерстиціальному просторі легень (перибронхіально і перивазально, у міждольових перетинках у недоношених дітей і у вісцеральній плеврі у більш зрілих новонароджених), є розповсюдженим захворюванням дихальної системи у недоношених дітей, частіше – у дітей з надзвичайно малою масою тіла (НММТ), характеризується високим ризиком розвитку хронічного ураження легень або смерті [1].

Для обговорення даної проблеми наводимо клінічний випадок розвитку ІЕЛ.

Клінічний випадок. Хлопчик Л., народилася в пологовому відділенні ЦРЛ від III вагітності, II пологів на 31 тижні гестації (I вагітність – передчасні пологи у 32 тижні, II вагітність – мимовільний аборт на 20 тижні вагітності) з масою тіла 1800 г, довжиною тіла 42 см, оцінкою за шкалою Апгар 5–6 балів. Глюкокортикостероїди матері з метою профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) не вводилися. Загальний стан дитини після народження важкий, обумовлений морфо-функціональною незрілістю, прогресуючим РДС. Після народження дитині проведена профілактика геморагічних розладів, введено розчин еуфіліну, розпочато інфузію 10% розчину глюкози (5 мл/кг за годину) з 25% розчином сірчаної кислоти магnezії (у дозі 0,2 мл/кг на добу), введений цефотаксим. Враховуючи важкість стану, через 11 годин після народження дитина була транспортована лікарем виїзної неонатологічної бригади до ВІТН

обласної дитячої клінічної лікарні для подальшого лікування. Перед виїздом з ЦРЛ дитина була заінтубована, введено ендотрахеально 120 мг курсурфу та доведено 200 мг/кг сірчаної кислоти магnezії (для зменшення проявів високої легеневої гіпертензії). Транспортування проводилося протягом 1 години, дитині проводилася ШВЛ мішком Амбу через ендотрахеальну трубку з додатковим подаванням кисню.

До ВІТН дитина поступила через 12 годин після народження, відразу переведена на апаратну ШВЛ («ServoI») з параметрами: PIP 17 см вод. ст., PEEP 7 см вод. ст., TI 0,33 с, FiO₂ 0,3, частота дихання (ЧД) 40 за 1 хв.; призначена антибактеріальна (ампісульбін) та інфузійна (глюкозо-електролітна суміш) терапія, еуфілін, ентральне харчування, об'єм якого поступово збільшувався. Проведені лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, сечі, копрограма), рентгенографія органів грудної та черевної порожнин, нейросонографія, УЗД внутрішніх органів, бактеріологічне дослідження вмісту ендотрахеальної трубки, крові та сечі. У дитини виявлена анемія (гемоглобін 120 г/л, гематокрит 32 %, еритроцити 3,3 Т/л). Враховуючи наявність ознак тканинної гіпоксії у дитини 1-ї доби життя на ШВЛ, проведена трансфузія еритроцитарної маси. Вже на першій рентгенограмі легень через 13 годин після народження та через 2 години після інтубації трахеї та початку ШВЛ були наявні ознаки ІЕЛ II ст. (рис. 1), у зв'язку з чим були змінені параметри ШВЛ – PIP 19 см вод. ст., PEEP 5 см вод. ст., TI 0,35, FiO₂ 0,3–0,45,

ЧД 42 за 1 хв. На 2-у добу перебування у ВІТН, на фоні проведення ШВЛ зі зміненими параметрами, загальний стан дитини погіршився, виявлено вибухання лівого гемітораку, ослаблення дихання ліворуч та зниження SpO_2 ; на рентгенограмі органів грудної порожнини виявлено лівобічний парціальний пневмоторакс з поширеною ІЕЛ II ст. (рис. 2).

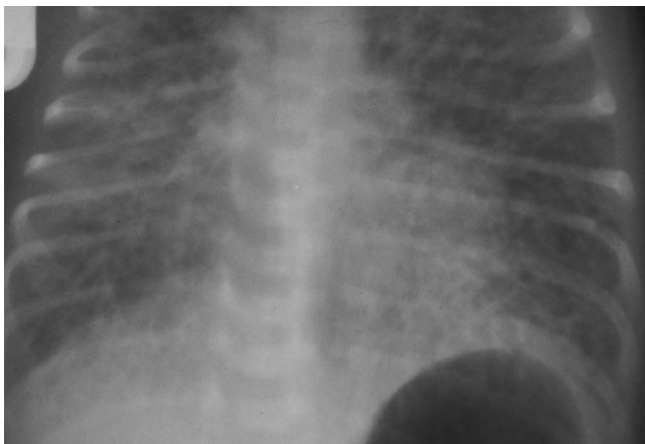


Рис.1. 13 годин після народження – ознаки ІЕЛ II ст.

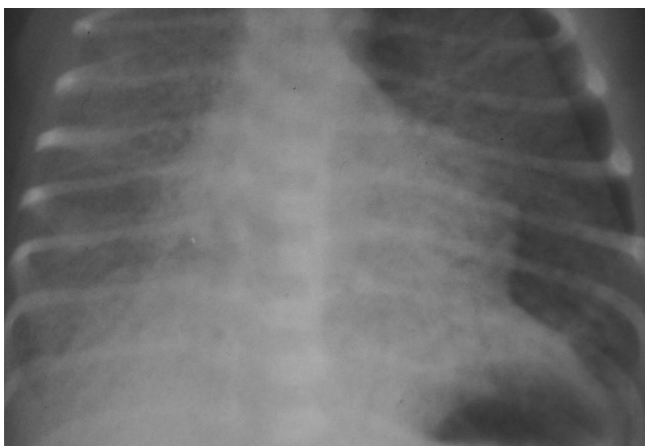


Рис.2. 2-га доба життя – ознаки ІЕЛ II ст. і лівобічний ненапружений пневмоторакс

Дитина переведена на високочастотну (осциляторну, ВЧО) ШВЛ («SensorMedics 3100A») з параметрами: середній тиск – Raw 17→9 см вод. ст., частота вентиляції – Fr 13 Hz, амплітуда – ΔP 29→24, FiO_2 0,8→0,21, TI 0,33. Дитина оглянута хірургом; враховуючи відсутність ознак внутрішньогрудного напруження, дронування плевральної порожнини не проводилося. Стан дитини стабілізувався, параметри ШВЛ – дуже помірні, але рентгенологічна картина у легенях не змінювалася. На 6-у добу перебування у ВІТН у дитини з'явилися ознаки парезу кишечника, було припинено ентеральне годування, розпочато повне парентеральне харчування, проведена зміна антибіотиків (призначено тіментін та амікацин у вікових дозах). На 8-у добу перебування у ВІТН на фоні ВЧО ШВЛ (Raw 10 см вод. ст., Fr 13 Hz, ΔP 21, FiO_2 0,4, TI 0,33) у дитини діагностовано напружений пневмоторакс праворуч, проведено дронування правої плевральної порожнини за Бюлау (рис. 3). Дренаж видалено через 3 доби. Ентеральне харчування відновлено через добу після його відміни, але об'єм молочної суміші на-

рощувався дуже повільно через періодичне здуття живота, появу зригувань. Весь час перебування у ВІТН дитині проводилась ВЧО ШВЛ з дуже помірними параметрами: Raw 10→9 см вод. ст., Fr 13 Hz, ΔP 23, FiO_2 0,21, TI 0,33; була спроба переходу до режиму CPAP на 18 та 20 добу лікування, але з часом прогресувала дихальна недостатність і дитина знов переводилася ВЧО ШВЛ. На 22 добу життя дитина була екстубована, потребувала додаткового кисню через носові канюлі впродовж 2 діб, надалі дихальна недостатність регресувала. Дитина не потребувала кисневої підтримки та підтримки серцевої діяльності, засвоювала достатній об'єм ентерального харчування. На контрольній рентгенограмі органів грудної порожнини на 26 добу життя виявлено регресування ІЕЛ, хоча зберігалось здуття легеневої тканини (рис 4). Дитина переведена до відділення патології новонароджених для подальшого лікування з діагнозом: Синдром витoku повітря – інтерстиціальна емфізема легень. Парціальний пневмоторакс зліва, напружений правосторонній пневмоторакс. Операція – дронування правої плевральної порожнини. Недоношеність III ст.

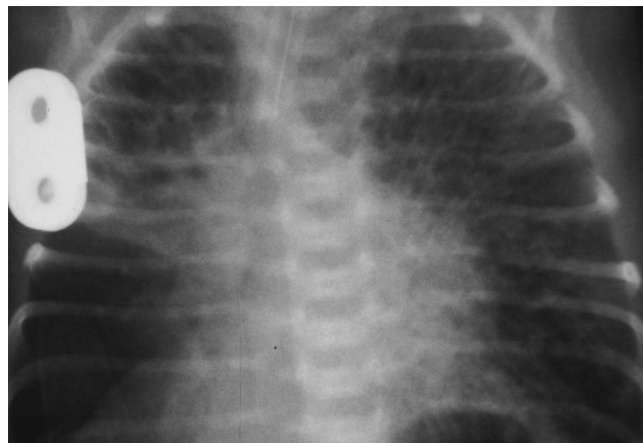


Рис.3. 8-ма доба життя – ознаки ІЕЛ II ст. і дронування правої плевральної порожнини за Бюлау у зв'язку із напруженим правобічним пневмотораксом

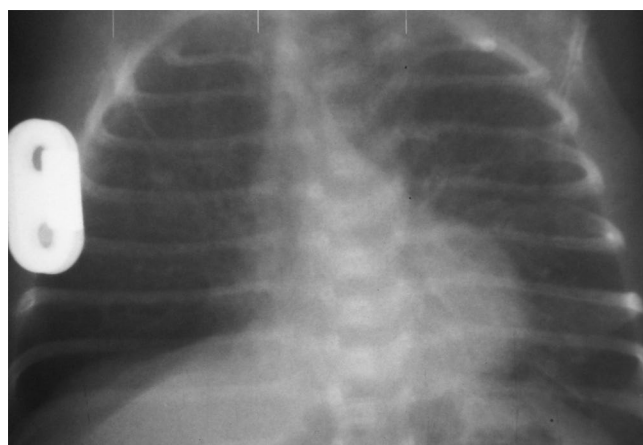


Рис.4. 26-а доба життя – ознаки здуття легеневої тканини

Етіопатогенез. ІЕЛ розвивається в результаті розриву альвеол та термінальних бронхіол і надходження повітря в інтерстиціальний простір, який, у свою чергу, тисне на легеневу тканину і судини, порушує вентиляцію легень і легене-

вий кровотік, знижує газообмін, призводить до легеневої гіпертензії та шунтування крові справа наліво і прогресування гіпоксемії. Порушення газообміну вимагає підвищення тиску при ШВЛ, що сприяє прогресуванню ІЕЛ і часто призводить до розвитку інших варіантів синдрому відтоку повітря (пневмоторакс, пневмомедіастинум, пневмоперикардіум, пневмоперитонеум).

ІЕЛ найчастіше виявляється за наявності РДС і глибокої морфо-функціональної незрілості та не розвивається за відсутності ШВЛ, її частота не залежить від статі. Основним фактором ризику є вентиляція легень із високим позитивним тиском (на вдиху та середнім), проте у глибоко недоношених дітей ІЕЛ може виникати при низькому середньому тиску в дихальних шляхах. Інші фактори ризику ІЕЛ: синдром аспірації меконію; аспірація амніотичної рідини; інфекції (сепсис або пневмонія); низька оцінка за шкалою Апгар; інтубація одного з бронхів [1, 2]. Призначення високих доз сірчанокислої магнезії у 19,8 разів підвищує ризик розвитку ІЕЛ. Раннє ендотрахеальне введення екзогенного сурфактанту знижує ризик розвитку ІЕЛ (3 %) у порівнянні з більш пізнім його введенням (8 %), проте за умови відсутності введення сурфактанту в дітей з НММТ та РДС ризик розвитку ІЕЛ є значно вищим (25%) [3].

Клініка, діагностика та перебіг. У дитини перших тижнів життя, якій проводиться ШВЛ, на фоні погіршення стану зі зростанням дихальної недостатності, розвитком системної гіпотонії та тяжкої гіпоксемії, рентгенографічно виявляються округлі (кистозна форма) і поздовжні (лінійна форма) зони підвищеної прозорості, що утворюють грубий сітчастий малюнок, який як би виходить з воріт легенів: I ступінь – розмір зон просвітління до 1 мм в діаметрі; II ступінь – розмір зон просвітління 1–2 мм в діаметрі; III ступінь – бульозна трансформація легень. Кистозні та лінійні зміни часто виявляються одночасно. ІЕЛ може бути лобарною, односторонньою, але найчастіше – двосторонньою.

У 75 % дітей перебіг ІЕЛ ускладнюється розвитком пневмотораксу, майже у половини – внутрішньоплечовим крововиливом; може бути повітряна емболія [2] ІЕЛ з тяжкою дихальною недостатністю триває протягом 2–3 тижнів, що вимагає продовження ШВЛ, тому в дітей значно зростає частота розвитку бронхо-легеневої дисплазії (32 %) та хронічної лобарної емфіземи (19 %), яка у 50% випадків стає причиною лобектомії [4].

У 80–90 роки ХХ сторіччя ризик летальності дітей з ІЕЛ і масою тіла до 1600 г та РДС сягав 80%, був особливо високим у випадках розвитку захворювання в перші 48 годин життя. [5] Зниження летальності у перше десятиріччя ХХІ віку пов'язане з використанням ВЧО ШВЛ [6].

Лікування дітей з ІЕЛ проводиться в умовах ВІТН. Важливою умовою успішного лікування є цілодобова доступність хірургічної допомоги для проведення пункції плевральної порожни-

ни або перикарду при виникненні напруженого пневмотораксу або пневмоперикардіуму.

Респіраторна терапія спрямована на запобігання та зменшення баротравми, тому PIP і середній тиск у дихальних шляхах повинні бути знижені до мінімуму, на якому можна підтримувати адекватні параметри кислотно-лужного балансу і газів крові.

Якщо немає можливості проводити ВЧО ШВЛ, рекомендується використовувати режими тригерної вентиляції (A/C, SIMV, PSV, VG), поступове зниження PIP до 16–18 см вод. ст., PEP до 6 см вод. ст. і забезпечувати прийнятний рівень PaO₂ за рахунок помірної збільшення FiO₂.

За наявності однієї ІЕЛ або ІЕЛ з переважним ураженням однієї легені рекомендується положення дитини на ураженому (більш ураженому) боці протягом 2–6 діб, що забезпечує переважну вентиляцію неураженої легені [7]. У разі однієї або переважно однієї ураження легень також використовується метод селективної бронхіальної інтубації з оклюзією іншого бронху. Цей метод легше виконується у разі необхідності виключення лівої легені, оскільки провести інтубацію правого бронху значно легше, ніж лівого [8] Потенційні ускладнення селективної інтубації / вентиляції: ателектаз ураженої легені; пошкодження слизової оболонки бронхів з подальшим утворенням рубців і стенозу; неадекватна вентиляція однієї легені; брадикардія. За наявності ВЧО ШВЛ селективна інкубація бронху використовується рідко.

Доведено, що для лікування ІЕЛ ВЧО ШВЛ є більш ефективною, ніж традиційна ШВЛ [6, 9]. Цей метод лікування дозволяє забезпечити адекватну оксигенацію при більш низькому рівні тиску у дихальних шляхах. Проте у дітей з НММТ, яким необхідна висока амплітуда коливань, може бути спадання дрібних бронхіол з утворення повітряних пасток. У дітей з ІЕЛ на ВЧО ШВЛ допустимо підвищення PaCO₂ до 60–80 см вод.ст. за умови, що pH > 7,2. Початкові параметри ВЧО ШВЛ: середній тиск на 1 см вод.ст. менше, ніж при традиційній ШВЛ – P_{aw} 10–9 см вод.ст., Fr 12–15 Hz. Оптимальність роздування легень визначають за рівнем стояння правого куполу діафрагми (у нормі до 9-го ребра по середньоключичній лінії).

Профілактика розвитку РДС у глибоко недоношених дітей зменшує ризик розвитку ІЕЛ: призначення глюкокортикостероїдів матері передчасних пологах; профілактичне введення сурфактанту (протягом 15 хвилин після народження) усім новонародженим з терміном гестації < 28 тижні гестації та новонародженим, народженим у 28–30 тижнів гестації, якщо вони потребують інтубації трахеї після народження або матір не отримала курсу глюкокортикостероїдної профілактики. Зменшує ризик ІЕЛ якомога скоріше (оптимально – у перші 2 години життя дитини) терапевтичне введення сурфактанту (для лікування РДС).

Не доведена позитивна роль ВЧО ШВЛ (у порівнянні з традиційною ШВЛ) як міри профілактики розвитку ІЕЛ [10].

Не виявлено, які режими традиційної вентиляції зменшують ризик розвитку ІЕЛ, проте рекомендується при проведенні ШВЛ у недоношених дітей уникати використання високого РІР і контролювати манометром тиск на вдиху під час проведення ручної вентиляції легень за допомогою мішка Амбу [11].

Висновки

Аналізуючи клінічний випадок, наведений на початку цієї статті, доцільно зазначити, наступне:

1. Розвитку ІЕЛ можна було б запобігти за умови проведення заходів профілактики РДС –

призначення матері глюкокортикостероїдів або профілактичного введення сурфактанту.

2. Транспортування дитини відразу після пізнього терапевтичного введення сурфактанту було недоцільним, враховуючи зміну резистентності легень та неможливість контрольованої вентиляції мішком Амбу під час транспортування.

3. Поєднане використання сурфактанту із сірчанокислою магнезією у значній дозі для зниження легеневої гіпертензії на тлі вентиляції мішком Амбу та наступній традиційній ШВЛ призвело до розвитку ІЕЛ та його ускладнення – пневмотораксу.

4. ВЧО ШВЛ є патогенетично обґрунтованою стратегією вентиляційної підтримки новонароджених з проявами ІЕЛ.

Література

1. Moriette G., Paris-Llado J., Walti H., et al. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. – *Pediatrics*. – 2001. – N 107 (2). – P. 363-372.
2. Verma R.P. Chandra S., Niwas R., Komaroff E. Risk factors and clinical outcomes of pulmonary interstitial emphysema in extremely low birth weight infants. – *J Perinatol*. – 2006. – N 26(3). – P. 197-200.
3. Dunn M.S., Shennan A.T., Zayack D., Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. – *Pediatrics*. – 1991. – N 87(3). – P. 377-386.
4. Cunningham K., Paes B.A., Symington A. Pulmonary interstitial emphysema: a review. – *Neonatal Netw*. – 1992. – N 11(5). – P. 7-16, 29-31.
5. Morisot C., Kacet N., Bouchez M.C., et al. Risk factors for fatal pulmonary interstitial emphysema in neonates. – *Eur J Pediatr*. – 1990. – N 149(7). – P. 493-495.
6. Squires K.A., De Paoli A.G., Williams C., Dargaville P.A. High-Frequency Oscillatory Ventilation with Low Oscillatory Frequency in Pulmonary Interstitial Emphysema. – *Neonatology*. – 2013. – N 104(4). – P. 243-249.
7. Schwartz A. N., Graham C. B. Neonatal tension pulmonary interstitial emphysema in bronchopulmonary dysplasia: treatment with lateral decubitus positioning. – *Radiology*. – 1986. – N 161(2). – P. 351-354.
8. Chalak L.F., Kaiser J.R., Arrington R.W. Resolution of pulmonary interstitial emphysema following selective left main stem intubation in a premature newborn: an old procedure revisited. – *Paediatr Anaesth*. – 2007. – N 17(2). – P. 183-186.
9. Keszler M., Donn S.M., Bucciarelli R.L., et al. Multicenter controlled trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in newborn infants with pulmonary interstitial emphysema. – *J Pediatr*. – 1991. – N 119(1 (Pt 1)). – P. 85-93.
10. Bhuta T., Henderson-Smart D. J. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. – *Cochrane Database Syst Rev*. – 2000. (2):CD000328.
11. [Best Evidence] McCallion N., Davis P.G., Morley C.J. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. – *Cochrane Database Syst Rev*. – 2005; CD003666.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ЭМФИЗЕМА, ВОЗНИКШАЯ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (P25.0)*Н.В. Котова, Н. В. Сиволап*

Одесский национальный медицинский университет, Одесская областная детская клиническая больница (г. Одесса, Украина)

Резюме. В статье обсуждается клинический случай интерстициальной эмфиземы легких (ИЭЛ) у недоношенного ребенка и представлены данные об эпидемиологии, этиопатогенезе, клинике, диагностике, лечении и профилактике ИЭЛ у новорожденных. ИЭЛ – накопление воздуха в интерстициальном пространстве легких является распространенным заболеванием дыхательной системы у недоношенных детей, характеризуется высоким риском развития хронического поражения легких или смерти.

В результате разрыва альвеол и терминальных бронхиол на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) воздух, проникший в интерстициальное пространство, сдавливает на легочную ткань и сосуды, нарушает вентиляцию легких и легочный кровоток, снижает газообмен, что приводит к легочной гипертензии и шунтированию крови справа налево. Факторы риска ИЭЛ: респираторный дистресс-синдромом, глубокая морфо-функциональная незрелость, вентиляция легких с высоким положительным давлением, синдром аспирации мекония, инфекции, асфиксия, введение высоких доз сернокислой магнезии.

Клиника ИЭЛ характеризуется нарастанием дыхательной недостаточности на фоне ИВЛ, развитием системной гипотонии и тяжелой гипоксемии. На рентгенограмме легких выявляются округлые и продольные зоны повышенной прозрачности, которые образуют грубый сетчатый рисунок. У 75 % детей течение ИЭЛ осложняется развитием пневмоторакса, почти у половины – внутрижелудочковым кровоизлиянием; может быть воздушная эмболия. У детей с ИЭЛ в дальнейшем повышен риск развития бронхо-легочной дисплазии (32 %) и хронической лобарной эмфиземы (19 %).

Лечение ИЭЛ проводится в условиях отделения интенсивной терапии. Респираторная терапия направлена на предотвращение и уменьшение баротравмы; давление на вдохе и среднее давление в дыхательных путях должны быть снижены до минимума, на котором можно поддерживать адекватные параметры кислотно-основного баланса и газов крови. Доказано, что высокочастотная (осцилляторная) ИВЛ более эффективна, чем традиционная ИВЛ.

Профилактика развития РДС у глубоко недоношенных детей посредством введения глюкокортикостероидов матери и раннего введения сурфактанта ребенку уменьшает риск развития ИЭЛ.

Ключевые слова: интерстициальная эмфизема легких; недоношенные новорожденные.

INTERSTITIAL EMPHYSEMA OCCURRING IN PERINATAL PERIOD (P25.0)*N. V. Kotova, N. V. Sivolap*

Odessa National Medical University, Odessa Regional Children's Clinical Hospital (Odessa, Ukraine)

Summary. A clinical case of interstitial emphysema of the lungs (IEL) in a preterm infant is discussed in the article, and the findings concerning epidemiology, etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and prevention of IEL in newborns are presented.

IEL, air accumulation in the interstitial space of the lungs, is a wide-spread disease of the respiratory system in preterm infants characterized by a high risk of chronic affliction of the lungs or death.

As a result of alveolar and terminal bronchioles rupture against the ground of artificial lung ventilation (ALV) the air which have penetrated into the interstitial space puts pressure on the lung tissue and vessels, disturbs lung ventilation and blood circulation, reduces gas exchange resulting in pulmonary hypertension and blood shunting from the right to the left. The risk factors of IEL are: respiratory distress syndrome (RDS), deep morpho-functional immaturity, lung ventilation with a high positive pressure, meconium aspiration syndrome, infections, asphyxia, introducing high doses of magnesium sulfate.

Clinical manifestation of IEL is characterized by the increase of respiratory failure against ALV, development of systemic hypotension and severe hypoxemia. X-ray of the lungs detects circular and longitudinal areas of intensified transparency forming a rough reticular picture. In 75% of infants the development of IEL is complicated by pneumothorax development, practically in half of them intraventricular bleeding occurs, air embolism may occur. In future the infants with IEL have a higher risk of the development of bronchopulmonary dysplasia (32%) and chronic lobular emphysema (19%).

The treatment of IEL is conducted in intensive care units. Respiratory therapy is directed to prevent and reduce barotrauma; expiratory pressure and an average pressure in the respiratory tract should be reduced to minimum enabling to maintain adequate parameters of acid-base balance and gases in the blood. High frequency (oscillatory) ALV is proved to be more effective than traditional ALV.

Prevention of RDS in severely preterm infants by means of introducing glucocorticoids to mother and early administration of surfactant to her baby reduces the risk of IEL development.

Key words: interstitial emphysema of the lung, preterm infants.

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА
МЕДИЦИНА» 2015 рік**

Розділи журналу:

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково – дослідних робіт:
 - Неонатологія
 - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених
 - Неонатальна хірургія
 - Перинатальна медицина
 - Педіатрія
 - Медична генетика
 - Клінічна фармакологія
 - Фізіологія і патофізіологія
 - Морфологія і патоморфологія
 - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
 - Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
 - Післядипломна освіта.
 - Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові – 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.

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятиковий 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.slovyuk.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 аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів Word з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується зверху справа; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СИ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання 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.slovnuk.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 «In:» та прізвище (а) автора (ів) або редактора (ів), потім назва книги і вихідні дані.

- Бібліографічний опис статті з журналу: автор (и); назва статті; назва журналу; рік; том, у дужках номер журналу, після двокрапки цифри першої та останньої сторінок.

При авторському колективі до 6 осіб включно згадуються всі, при великих авторських колективах 6 перших авторів «та ін.», В іноземних «et al.»; якщо в якості авторів книг виступають редактори, після прізвища слід ставити «ред.», в іноземних «ed.»

За новими правилами, враховуючи вимоги таких міжнародних систем цитування як Web of Science і

Scopus, бібліографічні списки (References) входять в англomовний блок статті і, відповідно, повинні бути представлені не тільки на мові оригіналу, але й в латиниці (романським алфавітом). Список літератури (References) у романському алфавіті для Scopus та інших міжнародних баз даних подається, повторюючи в ньому всі джерела літератури, незалежно від того, чи є серед них іноземні.

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел потрібно наступна структура бібліографічного посилання: автор (и) (транслітерація), переклад назви книги або статті на англійську мову, назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація - механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, 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.slovyuk.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.slovyuk.ua/services/translit.php>.

1. Вхідимо до програми www.slovyuk.ua. У віконці «Виберіть транслітерацію» вибираємо «географічна транслітерація». Вставляємо в спеціальне поле весь текст бібліографії, крім назви книги або статті, українською/російською мовою і натискаємо кнопку «транслітерувати».

2. Копіюємо транслітерований текст у список References, що готується.

3. Переводимо за допомогою перекладача Google опис джерела (назва книги, статті, постанови і т.д.) на англійську мову, переносимо його до тексту джерела. Переклад, безумовно, вимагає редагування, тому дану частину необхідно готувати людині, яка розуміє англійську мову.

4. Об'єднуємо опис у трансліті і перекладене, оформлюючи відповідно до діючих правил. При цьому, необхідно розкрити місце видання (Kyiv) і, можливо, внести деякі технічні поправки.

5. Наприкінці посилання в круглих дужках вказується (in Ukrainian). Посилання готове.

Технологія підготовки посилань з використанням системи автоматичної транслітерації й перекладача з російської мови на сайті: <http://www.translit.ru>:

1. Вхідимо до програми [Translit.ru](http://www.translit.ru). У віконці «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 трансліт».

2. Копіюємо транслітерований текст у список References, що готується.

3. Переводимо за допомогою перекладача Google опис джерела (назва книги, статті, постанови і т.д.) на англійську мову, переносимо його до тексту джерела. Переклад, безумовно, вимагає редагування, тому дану частину необхідно готувати людині, яка розуміє англійську мову.

4. Об'єднуємо опис у трансліті і перекладене, оформляючи відповідно до діючих правил. При цьому, необхідно розкрити місце видання (Moscow) і, можливо, внести деякі технічні поправки.

5. Наприкінці посилання в круглих дужках вказується (in Russian). Посилання готове.

Приклади транслітерації україномовних/російськомовних джерел літератури:

Стаття з журналу

1. Znamens'ka T.K. Treatment of herpes infections (cytomegalovirus, neonatal herpes) in infants with application of Flavozid. *Zdorov'e zhenschyny*. 2009; 4 (40): 204-5 (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, ПІН 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 2015 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.slovnuk.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.uran.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 ЄГРПОУ 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 2015 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 (CI). 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 – О.С. Годованець
Технічний редактор випуску – А.Г. Бабінцева
Коректор – Т.С. Стахова
Редагування англійського тексту – Н.І. Войткевич
Дизайн та комп'ютерна верстка – Н.П. Кудін
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу
правовласників
На фото: Олійник Дем'ян Сергійович
Фотограф: Абрамов Дмитро
www.pixelphoto.com.ua

Підписано до друку _____. Формат _____. Папір офсетний
Гарнітура TIMES NEW ROMAN. Друк офсетний.

Обл.-вид. арк. _____. Ум-друк. арк. _____
Тираж _____ пр. Зам _____
Віддруковано _____. Реєстр _____.

Видавництво «КЖД «Софія»
Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.