



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

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T. VI, № 4(22), 2016



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

«Асоціація



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

Том VI, №4(22), 2016

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

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

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

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

НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медицинский научно-практический журнал NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

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

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

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.м.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії,
акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», заслужений лікар України
Бойчук Тарас Миколайович – д.м.н., професор, ректор Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний
медичний університет»

Заступники головного редактора:

Іващук О.І. – д.м.н., професор, проректор з наукової роботи та міжнародних відносин Вищого державного навчального за-
кладу України «Буковинський державний медичний університет»

Годованець Ю.Д. – д.м.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного
навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

Наукові консультанти:

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

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

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

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

Шунько 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 – **Люсєв 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 – **Горovenко Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Коржинський Ю.С. (м. Львів, Україна)
Курліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Терещенко А.В. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)
Гулів Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Караваєва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Кривченя Д.Ю. (м. Київ, Україна)
Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
Македонський І.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Немілова Т.К. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)
Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)
Венцківський Б.М. (м. Київ, Україна)
Воробийова 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)
Тихоєнко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)
Чайка В.К. (м. Донецьк, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)

Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)
Поліщук М.І. (м. Чернівці, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Смیان І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сорокман Т.В. (м. Чернівці, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

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

Жданович О.І. (м. Київ, Україна)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Лінчевський Г.Л. (м. Донецьк, Україна)
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)
Писарев А.О. (м. Київ, Україна)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)
Тіщенко В.А. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Чуйко М.М. (м. Львів, Україна)
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

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

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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

ПЕДІАТРІЯ:

Безкараваний 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)
Регада М.С. (м. Львів, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

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

*Рекомендовано Вченою радою Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
Протокол №5 від 24 листопада 2016 року*

ВИДАВЦІ

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

РЕДАКЦІЯ

Товариство з обмеженою відповідальністю «РА «Дольче Віта»,

директор Шейко Ірина Петрівна

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

код ЄДРПОУ 37905676

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПІН 379056726511

Контактний телефон: +38 (044) 3313822

e-mail: neonatologya@mail.ru

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

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2,

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»
д.м.н., професору Годованець Ю.Д.

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

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

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

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.



Вельмишановні колеги!

*Щиро вітаємо Вас з Новим роком та Різдвом Христовим!
Бажаємо Вашій родині сімейного добробуту, радісних усмішок, здоров'я, любові, миру і процвітання.*

Нехай Новий Рік увійде до Вашої оселі добрим і радісним, принесе злагоду і достаток, натхнення на нові вагомні здобутки.

Хай доля щедро обдаровує всілякими земними благами, а друзі та ділові партнери ніколи не розчарують.

Успіхів, нових звершень та здійснення найзаповітніших мрій!

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

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



ЗМІСТ

Ю.Г. Антипкін, Т.К. Знаменська, Г.О. Слабкий, О.О. Дудіна МОНІТОРИНГ І ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗАХОДІВ НАЦІОНАЛЬНОГО ПРОЕКТУ «НОВЕ ЖИТТЯ – НОВА ЯКІСТЬ ОХОРОНИ МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА» ЗА 2013–2015 рр.....	5
--	---

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ
ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ

НЕОНАТОЛОГІЯ

О.С.Яблонь, І.І. Ремінна, О.А. Моравська, К.Т. Берцун, Т.В.Чекотун ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНЕ ІНФІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ: ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ.....	17
О. С. Яблонь, О. Г. Мазур АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕІН У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ЗАТЯЖНИМИ ЖОВТЯНИЦЯМИ.....	23

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

Бензар І.М., Морковкіна Г.С., Таммо Раад ПРОМЕНЕВІ МЕТОДИ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ СУДИННИХ АНОМАЛІЙ У ДІТЕЙ.....	28
О.Г. Дубровін, О.С. Годік, В.П. Соручан, Л.Є. Янович ОЦІНКА ДЕКОМПРЕСИЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МЕЗОКАВАЛЬНОГО ШУНТУВАННЯ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ.....	34

ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

І.А. Жабченко, В.Ф. Олешко НУТРИТИВНИЙ СТАТУС І ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ КОЛАГЕНУ У ВАГІТНИХ З ПОРУШЕННЯМ ОБТУРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ШИЙКИ МАТКИ.....	39
С.Є.Косілова КОРЕКЦІЯ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ ЯК ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ.....	45
Т.Г.Романенко, О.І. Чайка ОСОБЛИВОСТІ ФОЛКУЛОГЕНЕЗУ, ООГЕНЕЗУ ТА ЕМБРІОГЕНЕЗУ У ЖІНОК В ЦИКЛАХ ДРТ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ.....	49

КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ
ПАТОЛОГІЄЮ, УРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ
РОЗВИТКУ ТА СПАДКОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

А. Аністратенко КОМПЛЕКСНА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ЯК ОСНОВА РОЗВИТКУ МОВЛЕННЯ НЕЧУЮЧИХ (СЛАБОЧУЮЧИХ) ДІТЕЙ РАНЬОГО ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ.....	55
Н.В. Котова, О.О. Старець, Т.М. Хіменко РОЛЬ МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЗРОСТАННІ ТА РОЗВИТКУ НА ПЕРШОМУ РОЦІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ПЕРЕДЧАСНО.....	61

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

О.І. Оболонський, В.І. Снісарь, О.Ю. Оболонська СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ БРОНХОЛІГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ ТА ВІДКРИТОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	66
О.І. Юдін, С.В. Веселій КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕСПЕЦИФІЧНОГО МЕЗЕНТЕРІАЛЬНОГО ЛІМФАДЕНІТУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	74

CONTENTS

U.G. Antypkin, TK Znamenskaya, G.A. Slabko, E.A. Dudin MONITORING AND EVALUATION OF THE IMPLEMENTATION THE NATIONAL PROJECT «NEW LIFE - A NEW QUALITY OF MATERNAL AND CHILD HEALTH» FOR THE YEARS 2013-2015.....	5
--	---

RESULTS THESIS
AND SCIENTIFIC - RESEARCH

NEONATOLOGY

O.S.Yablon, I.I.Reminna, O.A.Moravska, K.T.Bertsun, T.V.Chekotun NOSOCOMIAL INFECTION OF THE NEWBORN, WHICH ARE LOCATED IN THE ICU: DEPENDENCE ON GESTATIONAL AGE.....	17
O. Yablon, O. Mazur ALPHA-FETOPROTEIN AND PROLONGED NEONATAL JAUNDICE.....	23

NEONATAL SURGERY AND ANESTHESIOLOGY

Benzar I., Morkovkina A., Tammo Raad RADIOLOGICAL VISUALIZATION OF VASCULAR ANOMALIES IN CHILDREN.....	28
O.G. Dubrovin, A.S. Hodik, V.P. Soruchan, L.E. Azarov TANALYSIS OF THE DECOMPRESSION PROPERTIES OF MESOCAVAL SHUNTING FOR PORTAL HYPERTENSION IN CHILDREN.....	34

PERINATAL MEDICINE

I.A. Zhabchenko, V.F. Oleshko NUTRITIVE STATUS AND METABOLISM OF COLLAGEN IN VIOLATION OF THE CERVIX OBSTRUCTIVE FUNCT IN.....	39
S.Ye.Kosilova CORRECTION OF IODINE DEFICIENCY AS MISCARRIAGE PREVENTION.....	45
T.G. Romanenko, O.I. Chaika FEATURES OF FOLLICULOGENESIS, OOGENESIS AND EMBRYOGENESIS OF WOMEN IN ART CYCLES ON THE BACKGROUND PATHOLOGY OF THE THYROID GLAND.....	49

FOLLOW-UP MONITORING AND REHABILITATION
OF CHILDREN WITH PERINATAL DISORDERS,
CONGENITAL MALFORMATIONS
AND INHERITED DISEASES

A. Anistratenko COMPLEX MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION AS THE BASIS OF SPEECH OF THE DEAF (HEARING IMPAIRED) CHILDREN OF EARLY SCHOOL AGE.....	55
N.V. Kotova, O.O. Starets, T.M. Khimenko THE ROLE OF MACRO- AND MICROELEMENTS IN THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF PRETERM INFANTS.....	61

ANALYTICAL REVIEWS

A. Obolonsky, V. Snysar, O. Obolonskaya THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AND PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM INFANTS.....	66
Yudin O.I., Veselyy S.V. CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE NONSPECIFIC MESENTERIC LYMPHADENITIS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW).....	74

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ	CASE STUDIES
<p><i>Ю.В. Пащенко, П.В. Губанов, К.Ю. Пащенко</i> ВИКОРИСТАННЯ ШЛУНКА ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ АТРЕЗІЇ СТРАВОХОДУ ПРИ VACTER-АСОЦІЙОВАНИХ ВАДАХ РОЗВИТКУ В ДІТЕЙ.....81</p>	<p><i>Yu. Pashchenko, P. Gubanov, K. Pashchenko</i> USING THE STOMACH IN SURGICAL CORRECTION OF ESOPHAGEAL ATRESIA WITH VACTER-ASSOCIATED MALFORMATIONS IN CHILDREN.....81</p>
РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ	RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN PRACTICE
<p><i>Т. К. Знаменська, М.М. Чуйко</i> ВПЛИВ ПОРУШЕНЬ ФОРМУВАННЯ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ, БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКУ НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ВИНИКНЕННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЗНАЧЕННЯ ПРОБІОТИКІВ У ЇХНІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ.....84</p>	<p><i>T.K. Znamenskaya, M.N. Chuyko</i> INFLUENCE VIOLATIONS FORMATION OF INTESTINAL FLORA, INTESTINAL BARRIER FUNCTION IN NEWBORNS OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES AND THE IMPORTANCE OF PROBIOTICS IN THEIR PREVENTION.....84</p>
НОВИНИ НАУКОВОГО ЖИТТЯ	NEWS OF SCIENTIFIC LIFE
<p>МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «РОЗВИТОК НЕОНАТОЛОГІЇ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ», м.Київ, 7-9 листопада 2016 року.....91</p>	<p>INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE «DEVELOPMENT OF NEONATOLOGY AT THE PRESENT STAGE», Kiev, 7-9 November 2016.....91</p>
НАРИСИ З ІСТОРІЇ СПЕЦІАЛЬНОСТІ	ESSAYS ON THE HISTORY PROFESSION
<p><i>Tore Curstedt a, Henry L. Hallidayb, Christian P. Speerc</i> УНИКАЛЬНА ІСТОРІЯ ІССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТІ НЕОНАТОЛОГІЇ – РАЗРАБОТКА СУРФАКТАНТА ИЗ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ СВИНЕЙ.....93</p>	<p><i>Tore Curstedt a, Henry L. Hallidayb, Christian P. Speerc</i> THE UNIQUE HISTORY OF RESEARCH IN THE FIELD OF NEONATOLOGY - THE DEVELOPMENT OF PULMONARY SURFACTANT PIG TISSUE.....93</p>
<p>ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА».....100</p>	<p>REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE».....100</p>

УДК: 614.2:616-053.2:616-055.26(477)"2013-2015"

Ю.Г. Антипкін, Т.К. Знаменська,
Г.О. Слабкий*, О.О. Дудіна*

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

МОНІТОРИНГ І ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ
ВПРОВАДЖЕННЯ ЗАХОДІВ НАЦІОНАЛЬНОГО
ПРОЕКТУ «НОВЕ ЖИТТЯ – НОВА ЯКІСТЬ
ОХОРОНИ МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА»
ЗА 2013–2015 рр.

Резюме. В статті наведено результати моніторингу і оцінки ефективності впровадження заходів Національного проекту «Нове життя – нова якість охорони материнства та дитинства» за 2013–2015 рр. Показано, що за роки спостереження у пілотних регіонах створена трирівнева система перинатальної допомоги. Дані проведеної реструктуризації закладів перинатальної допомоги (ЗПД) за їх рівнями наближаються до орієнтовних – у 2015 р. у ЗПД III рівня частота розроджень вагітних становила 22,2% при орієнтовному за даними світового досвіду показнику 17-20%, у ЗПД II рівня – 48,3%, у ЗПД I рівня – 48,3% при орієнтовних за даними досвіду ННД показниках біля 50% і біля 30% відповідно.

Забезпечена достатня доступність пацієнток з перинатальним ризиком до спеціалізованої і високоспеціалізованої перинатальної допомоги – у ЗПД III рівня розроджено 85,8% вагітних з вадами серця, 61,0% з хворобами системи кровообігу, у ЗПД II-III рівня 87,1% вагітних з еклампсією та прееклампсією, 80,2% з антенатальною загибеллю плода та народжень у ЗПД III рівня немовлят з дуже малою масою тіла при народженні – 77,0,0% новонароджених масою тіла при народженні 500–999 г і 64,9% з масою тіла 1000–1499 г.

Підтверджені очікувані результати Національного проекту – у ЗПД пілотних регіонів показники виживання новонароджених з дуже низькою масою тіла при народженні новонароджених мають тенденцію до збільшення і в 2015 році склали 66,8% новонароджених з масою тіла 500-999 г. і 91,9% з масою тіла 1000-1499 г.; а коефіцієнти перинатальної смертності – 8,9 на 1000 народжених живими і мертвими у 2013 р. і 8,5 у 2015 р. і неонатальної смертності – 3,2 та 3,1 на 1000 народжених живими відповідно.

Незважаючи на позитивну тенденцію, все ще не сягають орієнтовних (60-70%) індекси концентрації у ЗПД III рівня перинатальних (38,5% у 2013 р. і 44,1% у 2015 р.) і неонатальних (49,0% і 58,3% відповідно) втрат при високому (3,4%) індексі неонатального трансферу.

Ключові слова: перинатальна допомога, моніторинг, результати, перинатальні втрати, виживання новонароджених.

У відповідності до концепції, затвердженої наказом МОЗ України від 02.02.2011 р. № 52 «Про затвердження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги та плану реалізації заходів концепції», регіоналізація перинатальної допомоги повинна розглядатися як складова реформи галузі охорони здоров'я в цілому.

Нині створена нормативно-правова база регіоналізації перинатальної допомоги (РПД), шляхи практичної реалізації трирівневої системи перинатальної допомоги та інструменти моніторингу і оцінки (МіО) її повноти та ефективності. У ході впровадження РПД за підтримки міжнародних організацій розроблена і впроваджена система алгоритму ведення жінок і новонароджених з перинатальним ризиком, стратегія підготовки медичного персоналу для роботи в перинатальних центрах з питань перинатального догляду і виходжування новонароджених з дуже малою і надзвичайно малою масою тіла при народженні.

Станом на 01.01.2016 р. в Україні за сприяння Національного проекту «Нове життя – нова якість охорони материнства та дитинства» організовано і функціонує 12 перинатальних центрів (ПЦ) III-го рівня, зокрема у АР Крим, Дніпропетровській, Донецькій, Житомирській, Запорізькій, Кіровоградській, Луганській, Полтавській, Рівненській, Харківській, Хмельницькій областях та м. Києві. У зв'язку з анексією АР Крим, військовими діями у Донецькій і Луганській областях, МіО за 2014 –

2015 рр. у зазначених регіонах не проводилися.

Нажаль Постановою Кабінету Міністрів України від 05.03.2014 р. № 71 «Деякі питання оптимізації державних цільових програм і національних проектів, економії бюджетних коштів та визнання такими, що втратили чинність, деяких актів Кабінету Міністрів України» з переліку проектів із пріоритетних напрямів соціально-економічного та культурного розвитку (національні проекти) виключено позицію «Нове життя – нова якість охорони материнства та дитинства». У зв'язку з цим, не закінчено будівництво перинатальних центрів у Волинській, Львівській, Тернопільській, Черкаській та Чернівецькій областях.

У зв'язку з цим МОЗ України зверталося до Міністерства фінансів України з проханням після внесення відповідних змін до Закону України «Про Державний бюджет України на 2015 рік» під час здійснення розподілу державних капітальних видатків, що розподіляються Кабінетом Міністрів України, передбачити виділення коштів для продовження робіт із завершення будівництва Волинського обласного перинатального центру у м. Луцьку, завершення реконструкції та технічного переоснащення комунальних закладів «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» та «Чернівецький обласний клінічний перинатальний центр», а також з проханням здійснити фінансування для проведення комплексу будівельно-монтажних робіт на об'єкті «Чер-

каський обласний клінічний перинатальний центр».

У цілому в закладах перинатальної допомоги (ЗПД) пілотних регіонів у 2015 р. розроджено 17671 вагітна (без розроджених у закладах перинатальної допомоги АР Крим, Донецької та Луганської областей), при 187 437 у 2014 р. та 183 635 у 2013 р.

Концепцією Національного проекту передбачена організаційна оптимізація мережі закладів перинатальної допомоги. Світовий досвід свідчить про те, що приблизно 17% пологів потребують вчасного лікування як акушерських, так і неонатальних проблем, у перинатальному центрі III рівня надання допомоги. У ННД визначено орієнтовний показник долі пологів у цих закладах, що становив біля 20–30%, у закладах перинатальної допомоги I рівня – біля 30% і у закладах перинатальної допомоги II рівня – біля 50%. За даними МіО у 2013 р. в цілому у ЗПД пілотних регіонів первинного рівня перинатальної допомоги було розроджено 29,3% вагітних, у 2014 р. – 29,2%, а у 2015 р. – 29,5%, у ЗПД вторинного рівня – 54,2%, 50,2% і 48,3% відповідно, а у ЗПД третинного рівня – 16,8%, 20,6% і 22,2% відповідно, що в цілому відповідає орієнтовним показникам і свідчить про проведену реструктуризацію ліжкового фонду (рис. 1).

При в цілому по пілотних регіонах достатній частці пологів у ЗПД первинного рівня у 2013 - 2015 рр., цей показник коливався від 76,1-75,7% у Житомирській, 68,8-68,2% у Хмельницькій, 62,4-59,7% у Рівненській, областях до 0,0% у м. Києві, де відсутні ЗПД первинного рівня, 8,0 - 6,2% у Харківській області. Частка пологів у ЗПД вто-

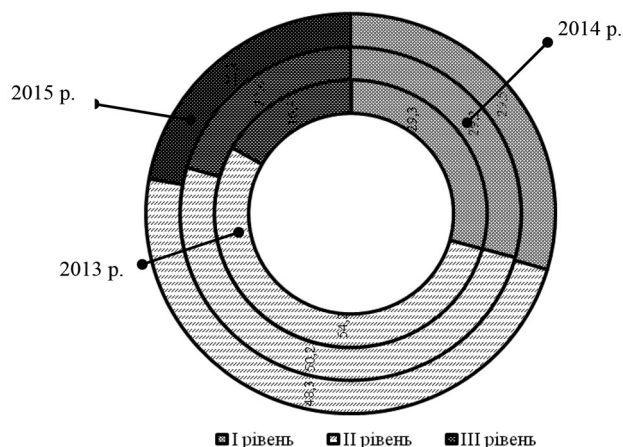


Рис 1. Доля пологів у ЗПД I, II, III рівнів, 2013–2015 рр., % до загальної кількості пологів у регіоні

ринного рівня коливається від 0,0 у Житомирській області, де все ще не організовані ЗПД вторинного рівня, 18,4-18,7% у Рівненській, 18,6- 25,4% у Хмельницькій областях до 80,3-81,1% у м. Києві, 69,4-70,3% у Дніпропетровській області. Найбільш високою залишається забезпеченість пацієнтів високоспеціалізованою високотехнологічною допомогою у Харківській області, де частка пологів у ЗПД III рівня становить 36,0-38,4% та вище орієнтовної у Житомирській області 23,9 - 24,3%, нижче орієнтовної – у Хмельницькій 6,4 - 12,6%, і Полтавській 15,1-15,6% областях (табл. 1).

Таблиця 1

Структура пологів в залежності від рівня перинатальної допомоги у 2013 - 2015 рр. (%)

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Доля пологів на I рівні			Доля пологів на II рівні			Доля пологів на III рівні		
		2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.
1	АР Крим	45,6	–	–	38,2	–	–	16,3	–	–
2	Дніпропетровська	15,5	15,4	16,3	70,3	69,4	60,6	14,3	15,1	23,1
3	Донецька	15,1	–	–	70,9	–	–	14,0	–	–
4	Житомирська	75,7	75,7	76,1	–	–	–	24,3	24,3	23,9
5	Запорізька	31,4	30,0	28,4	68,1	53,4	50,2	0,7	16,6	21,3
6	Кіровоградська	57,6	50,1	50,0	25,4	31,5	32,7	16,9	18,4	17,3
7	Луганська	16,4	–	–	72,4	–	–	11,2	–	–
8	Полтавська	47,9	31,8	35,3	36,5	53,0	49,8	15,6	15,1	15,2
9	Рівненська	62,4	61,0	59,7	18,4	18,4	18,7	19,2	20,6	21,6
10	Харківська	8,0	7,6	6,2	54,5	54,0	57,8	37,5	38,4	36,0
11	Хмельницька	68,2	66,6	68,8	25,4	20,9	18,6	6,4	12,5	12,6
12	м. Київ	–	–	–	80,6	81,1	80,3	19,4	18,9	19,7
Всього		29,3	29,2	29,5	54,0	50,2	48,3	16,8	20,6	22,2

Важливим завданням регіоналізації перинатальної допомоги є профілактика перинатальних ускладнень у жінок з важкою екстрагенітальною патологією. Наразі доведено, що перенесення акценту лікування жінок з екстрагенітальними захворюваннями в стаціонари III рівня перинатальної допомоги є резервом зниження материнської смертності в країні.

У відповідності до відпрацьованих спеціалістами МОЗ України з урахуванням функцій та можливостей ЗПД різних рівнів алгоритмів ведення вагітних

з перинатальним ризиком можна вважати достатнім розродження в умовах ПЦ III рівня 50% вагітних з вродженими вадами серця, 25–30% з хворобами системи кровообігу, 90% і більше із цукровим діабетом.

За даними МіО у 2013–2015 рр. було достатнім забезпечення високоспеціалізованою високотехнічною допомогою в умовах ПЦ III рівня розроджень вагітних з вадами серця та хворобами системи кровообігу в усіх пілотних регіонах при середньому значенні цих показників 70,4%, і 40,0% у 2013 р. , та 75,9%, 56,6% у 2014 р. та 85,8% і 61,0 у 2015 р., (табл.2).

Таблиця 2

Моніторингові показники доступності високоспеціалізованої перинатальної допомоги вагітним, роділлям і породіллям у ПЦ III рівня, 2013 - 2015 рр., % до загальної кількості у регіоні обслуговування

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Розроджено вагітних з вадами серця			Розроджено вагітних з хворобами системи кровообігу			Розроджено вагітних з цукровим діабетом		
		2013р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.
1	АР Крим	68,0	–	–	51,1	–	–	65,5	–	–
2	Дніпропетров-ська	64,5	82,6	87,9	30,7	49,5	66,5	36,1	32,9	34,5
3	Донецька	61,2	–	–	29,2	–	–	73,9	–	–
4	Житомирська	67,7	50,9	68,6	20,0	47,7	58,9	93,8	88,1	95,9
5	Запорізька	0,0	86,2	99,1	1,3	32,9	59,2	5,8	77,1	91,7
6	Кіровоградська	71,4	82,1	53,3	59,3	75,5	83,6	88,0	95,5	100,0
7	Луганська	93,8	–	–	55,2	–	–	88,9	–	–
8	Полтавська	72,00	86,2	82,7	68,9	79,6	84,7	100,0	100,0	100,0
9	Рівненська	100,0	100,0	90,0	39,5	56,6	48,0	38,9	38,2	33,3
10	Харківська	99,5	99,6	99,0	72,9	81,3	88,1	95,7	97,1	96,3
11	Хмельницька	41,5	49,2	79,7	13,5	27,8	23,8	36,8	49,1	48,0
12	м. Київ	52,9	40,8	42,4	26,7	32,4	25,0	14,7	9,1	5,7
Всього		70,4	75,9	85,8	40,0	56,6	61,0	54,3	50,1	44,8

Все ще не забезпечено у більшості регіонів виконання маршрутів пацієнтів для здійснення безпечних розроджень в умовах ПЦ III рівня вагітних із цукровим діабетом. За даними моніторингу, у 2013–2015 рр. в цілому було розроджено в умовах ПЦ III рівня 54,3%, 50,1% та 44,8% вагітних з цукровим діабетом з коливанням цього показника у 2015 р. від 100,0% у Полтавській і Кіровоградській областях, 96,3 % у Харківській, 95,5 і 95,9% у Дніпропетровській областях до 5,7% у м. Києві, 33,3% - у Рівненській, 34,5% - у Дніпропетровській областях. Вкрай низька частота госпіталізації вагітних з цукровим діабетом у ПЦ III рівня м. Києва зумовле-

на забезпеченням високоспеціалізованої медичної допомоги цим пацієнткам в умовах спеціалізованого пологового будинку.

У відповідності до алгоритму ведення вагітних з перинатальним ризиком розродження вагітних з преєклампсією, еклампсією та антенатальною загибеллю плода здійснюється у ЗПД II-III рівнів перинатальної допомоги. За даними моніторингу 2013–2015 рр., у ЗПД II-III рівнів перинатальної допомоги було розроджено відповідно 86,6–85,8 та 87,1% пацієток з преєклампсією і еклампсією та 79,6, 81,0, 80,2 % з антенатальною загибеллю плоду, що можна вважати достатнім (табл.3).

Таблиця 3

Моніторингові показники доступності високоспеціалізованої перинатальної допомоги вагітним, роділлям і породіллям у ЗПД II – III рівнів, 2013 - 2015 рр., % до загальної кількості у регіоні обслуговування

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Розроджено вагітних з преєклампсією та еклампсією			Розроджено вагітних з антенатальною загибеллю плода		
		2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.
1	АР Крим	82,9	–	–	72,6	–	–
2	Дніпропетровська	98,2	96,2	97,9	90,0	91,8	91,5
3	Донецька	92,7	–	–	91,7	–	–
4	Житомирська	44,1	38,6	50,8	30,9	40,3	32,3
5	Запорізька	69,8	89,8	80,9	73,2	70,6	79,2
6	Кіровоградська	87,7	83,6	67,7	63,2	60,3	56,4
7	Луганська	96,7	–	–	92,5	–	–
8	Полтавська	100,0	100,0	100,0	87,8	90,2	90,2
9	Рівненська	77,5	67,6	79,6	47,1	65,5	56,6
10	Харківська	95,8	96,9	97,7	93,5	96,6	97,7
11	Хмельницька	37,8	60,6	72,4	34,7	50,7	36,7
12	м. Київ	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Всього		86,9	85,8	87,1	79,6	81,0	80,2

Достатньо повно забезпечується ведення маршруту пацієнток з преєклампсією і еклампсією у м. Києві, Полтавській Дніпропетровській і Харківській областях, де у ЗПД I рівня перинатальної допомоги у 2015 р. було розроджено відповідно 0,0%, 0,0% 2,1%, 2,3% пацієнток від загальної кількості розроджених пацієнток, але потребує доопрацювання робота із забезпечення маршрутів вагітних з цією ж патологією у Житомирській, Кіровоградській, Хмельницькій областях, де цей показник становить відповідно 49,25, 32,3% і 37,6% з антенатальною загибеллю плоду в регіоні.

Доступність високоспеціалізованої перинатальної допомоги вагітним з антенатальною загибеллю плоду є достатньою (індекс концентрації у ЗПД II- III рівнів перинатальної допомоги у 2015 р. 90,2-100% у м. Києві, Полтавській, Дніпропетровській і Харківській областях, а вкрай недостатньою - у Хмельницькій і Житомирській областях, де цей показник не досягав 40%.

Згідно переліку показань, до направлення вагітних до закладів III рівня перинатальної допомоги відносяться стани новонародженого з недоношеністю до 32 тижнів, масою тіла при народженні до 1500 г. Актуальність проблеми концентрації дітей дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні у ЗПД III рівня зумовлена тим, що вже в перші дні життя часто вирішується питання про

їх життєздатність. Тому збереження життя цих дітей можливе тільки в умовах обслуговування їх висококваліфікованим персоналом із застосуванням сучасного високотехнологічного лікувально-діагностичного обладнання. За даними проекту MOSAIC – організація акушерської допомоги при вкрай передчасних пологах в Європі – частка новонароджених з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні, що народилися у відділеннях III рівня допомоги, становила від 63–64% у Данії та Польщі до понад 80% у Бельгії, Німеччині, Італії та Португалії, а за даними метааналізу досліджень регіоналізації перинатальної допомоги дітям з дуже низькою масою тіла при народженні в у ЗПД III рівня п'яти штатів США було сконцентровано $\geq 90\%$ новонароджених з масою тіла при народженні ≤ 1500 г.

В Україні у 2013-2015 рр. відмічається позитивна динаміка концентрації у ЗПД III рівня народження немовлят з дуже малою ($\leq 1500,0$ г) масою тіла при народженні: з 65,4% у 2013 р. до 77,0% у 2015 р. новонароджених масою тіла 500,0–999,0 г та відповідно з 53,4% до 64,9% з масою тіла 1000,0–1499,0 г. і в цілому діяльність ЗПД стосовно забезпечення доступності високоспеціалізованої медичної допомоги новонародженим з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні можна вважати задовільною (табл. 4).

Таблиця 4

Моніторингові показники доступності новонароджених з низькою масою тіла при народженні до високоспеціалізованої перинатальної допомоги у ЗПД III рівня, 2013 - 2015 рр., % до загальної кількості в регіоні обслуговування

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Народжено живими з масою тіла 500-999 г			Народжено живими з масою тіла 1000-499 г			Народжено живими з масою тіла 1500-499 г		
		2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.
1	АР Крим	87,5	–	–	75,9	–	–	34,0	–	–
2	Дніпропетровська	63,1	64,8	65,5	34,5	35,4	41,3	24,9	22,7	28,1
3	Донецька	61,5	–	–	52,1	–	–	32,6	–	–
4	Житомирська	80,6	84,6	93,5	71,9	82,8	77,2	47,0	51,5	50,5
5	Запорізька	10,9	82,4	86,1	2,8	74,6	82,1	1,8	41,3	42,1
6	Кіровоградська	91,7	88,2	75,0	80,3	76,7	63,8	46,0	42,2	36,1
7	Луганська	76,9	–	–	54,2	–	–	22,4	–	–
8	Полтавська	76,3	81,0	100,0	68,3	69,0	69,0	45,5	33,4	33,4
9	Рівненська	32,6	50,0	67,3	57,8	59,5	58,5	33,7	33,5	38,6
10	Харківська	85,3	87,1	91,1	77,6	87,3	84,0	63,7	62,8	61,3
11	Хмельницька	57,1	75,9	86,1	43,6	68,9	77,2	9,3	36,6	28,8
12	м. Київ	65,8	58,4	60,2	48,4	58,8	56,3	33,5	26,4	28,1
Всього		65,4	72,4	77,0	53,4	63,8	64,9	32,7	37,4	37,7

Оптимальним у 2015 р. можна вважати доступ народжених живими з надзвичайно малою масою тіла при народженні до високоспеціалізованої перинатальної допомоги у Полтавській (100,0%), Житомирській (93,5%), Харківській (91,1%) областях, а народжених живими з дуже малою масою тіла при народженні – у Харківській і Запорізькій областях, де цей показник перевищує 80%. Низькими, менше 70%, залишаються індекси концентрації новонароджених з надзвичайно малою масою тіла при народженні та менше 60% народжених живими з дуже малою масою тіла при народженні у ЗПД III рівня перинатальної допо-

моги Дніпропетровської, Рівненської областей та м. Києва.

При цьому, у ЗПД III рівня Харківської та Житомирської областей все ще народжується більше 50,0% новонароджених масою тіла при народженні 1500,0–2499,0 г, а у Харківській області 34,6% новонароджених з масою тіла при народженні більше 2500,0 грам, що свідчить про нераціональне використання дороговартісної високоспеціалізованої перинатальної допомоги в цих регіонах і потребує проведення клінічного аудиту щодо забезпечення маршруту пацієнток залежно від наявності ризику невиношування вагітності (табл.5).

Таблиця 5

Моніторингові показники доступності новонароджених до високоспеціалізованої перинатальної допомоги у ЗПД III рівня, 2013 - 2015 рр., % до загальної кількості в регіоні обслуговування

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Народжено живими з масою тіла > 2500 г			Народжено живими з вродженими вадами розвитку		
		2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.
1	АР Крим	14,9	–	–	29,5	–	–
2	Дніпропетровська	13,5	14,4	22,5	24,8	30,3	38,1
3	Донецька	12,9	–	–	22,7	–	–
4	Житомирська	23,1	22,9	22,5	34,5	39,8	41,0
5	Запорізька	0,6	15,1	19,7	2,9	34,6	49,6
6	Кіровоградська	14,9	16,9	16,4	45,5	34,6	29,3
7	Луганська	10,7	–	–	57,1	–	–
8	Полтавська	14,0	14,2	14,2	41,7	55,6	55,6
9	Рівненська	18,7	20,1	21,1	19,5	27,5	21,7
10	Харківська	36,1	37,1	34,6	51,1	57,9	53,5
11	Хмельницька	6,0	11,6	11,5	13,6	20,6	20,2
12	м. Київ	18,8	18,6	19,3	26,1	26,0	29,1
Всього		15,9	19,7	21,2	28,5	35,7	36,1

До медичних показів для госпіталізації пацієнтів у ПЦ III-го рівня відносяться вагітні з вродженими вадами розвитку плода. Своєчасна і якісна пренатальна діагностика вроджених вад у плода дозволяє сконцентрувати таких вагітних у перинатальних центрах третього рівня і при необхідності здійснити ранню постнатальну корекцію тих чи інших аномалій. Всього у 2013–2015 рр. у ЗПД III рівня народилось відповідно 28,5–35,7 і 36,1% новонароджених з вродженими вадами розвитку з коливанням цього показника від 26,0–29,1% у м. Києві, 13,6–20,6% у Хмельницькій області до 41,7–55,6% у Полтавській, 51,1–57,9% у Харківській областях. Загалом, роботу Національного проекту щодо забезпечення доступності високоспеціалізованої медичної допомоги цим контингентом новонароджених можна оцінити позитивно.

Показники процесу ефективності заходів Наці-

онального проекту, які залежать від методичного регулювання організації перинатальної допомоги у регіоні обслуговування, вивчалися і за даними частоти кесаревого розтину, переведених із закладів перинатальної допомоги I-II рівнів у ЗПД III-го рівня пацієнтів та проведених дистанційних і візних консультацій.

Показник частоти кесаревого розтину напряму залежить від рівня закладу перинатальної допомоги – найнижчий у закладах первинної перинатальної допомоги і найвищий – у закладах третинної перинатальної допомоги. Аналогічна закономірність є характерною для всіх регіонів і в цілому по пілотних регіонах, за даними моніторингу, становила у закладах первинного рівня перинатальної допомоги у 2013–2015 рр. відповідно 12,1, 13,3 і 14,1%, вторинного – 16,9, 17,2 і 18,1%, третинного – 26,2, 26,2 і 25,5% (табл. 6).

Таблиця 6

Характеристика частоти пологів шляхом кесаревого розтину у 2013 – 2015 рр., %.

з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Всього в регіоні			На I рівні			На II рівні			На III рівні		
		2013р.	2014р.	2015р.	2013р.	2014р.	2015р.	2013р.	2014р.	2015р.	2013р.	2014р.	2015р.
1	АР Крим	15,4	–	–	12,1	–	–	15,6	–	–	23,8	–	–
2	Дніпропетровська	15,1	16,3	17,6	9,1	11,9	12,3	14,8	15,5	16,9	23,1	24,7	23,3
3	Донецька	19,3	–	–	10,8	–	–	18,2	–	–	34,1	–	–
4	Житомирська	14,1	15,5	16,9	12,2	13,9	14,6	–	–	–	19,9	20,7	24,2
5	Запорізька	14,3	16,0	16,5	14,3	14,0	14,5	14,1	14,8	14,7	30,8	23,8	23,5
6	Кіровоградська	16,2	18,1	18,5	9,41	12,5	14,0	19,8	18,8	19,9	33,8	32,4	28,9
7	Луганська	16,4	–	–	14,9	–	–	14,6	–	–	30,1	–	–
8	Полтавська	14,9	14,6	15,5	9,8	9,5	10,0	14,6	12,0	14,0	31,8	34,2	32,8
9	Рівненська	15,7	16,8	17,0	12,0	12,6	13,0	16,1	15,4	14,6	27,5	30,3	30,1
10	Харківська	21,7	22,6	23,8	13,0	11,9	11,7	17,8	18,3	19,6	29,3	30,8	32,7
11	Хмельницька	18,1	19,3	19,3	15,6	16,3	17,5	22,6	24,5	23,0	28,1	26,7	23,2
12	м. Київ	18,6	18,5	19,2	–	–	–	19,3	19,6	20,1	15,5	14,0	15,4
Всього		17,1	17,8	18,6	12,1	13,3	14,1	16,9	17,2	18,1	26,2	25,6	25,5

У цілому надвисокі, такі, що потребують вивчення причин, показники частоти кесаревих розтинів, зареєстровано у Харківській (21,7,22,6, 23,8%), Хмельницькій (18,2,19,3, 19,3%), Кіровоградській (16,2,18,1, 18,5%) областях та м. Києві (18,6,18,5, 19,3%), а майже кожна третя вагітна родорозрішена шляхом кесаревого розтину у ЗПД III-го рівня Полтавської, Рівненської та Харківської областей.

Визнано, що частота переведень залежить як від кількості малопотужних ЗПД, так і від наявності і виконання маршрутів пацієнтів. Всього за 2015 р. у ЗПД III рівня та інші заклади третинної медичної допомоги було переведено 2,2 тис. вагітних (роділь, породіль), що становило 1,3% від загальної кількості вибулих пацієнток з коливанням цього показника від 0,1% у м. Києві та Полтавській області до 2,6% у Житомирській та Хмельницькій областях.

Для оцінки оптимальної кількості переведень новонароджених в Європі існує так званий індекс неонатальних трансферів (транспортувань). Індекс неонатальних трансферів (ІНТ) виражає кількість новонароджених, переведених до інших ЗПД на 100 живонароджених. Сучасний показник невід-

кладних транспортувань новонароджених у країнах Євросоюзу становить приблизно 5–10 випадків на 1000 народжених живими [9,11]. Низький ІНТ (близько 1%) вказує на оптимальний розподіл ЗПД перинатальної допомоги за рівнями перинатальної допомоги і достатнє виконання функцій ЗПД III рівня стосовно забезпечення повного циклу медичного догляду за новонародженими. Фактично там, де перинатальна допомога новонародженим високого ризику була регіоналізована, наприклад у Нідерландах, ІНТ становить <1%, тоді як у країнах із недостатньою регіоналізацією пологових відділень він досягає 2,6%, наприклад у Лаціо (Італія). У регіонах із великою кількістю малопотужних пологових будинків потреба в переведенні новонароджених також може бути вища, тому що компетенція персоналу в діагностиці перинатальних ризиків і патології знижується через спорадичне виникнення таких випадків і відсутність досвіду роботи.

В Україні оптимальний (0,71%) ІНТ наявний лише у Полтавській області, а перевищує 5,0% у Житомирській, і Рівненській та Запорізькій областях (рис. 2.).

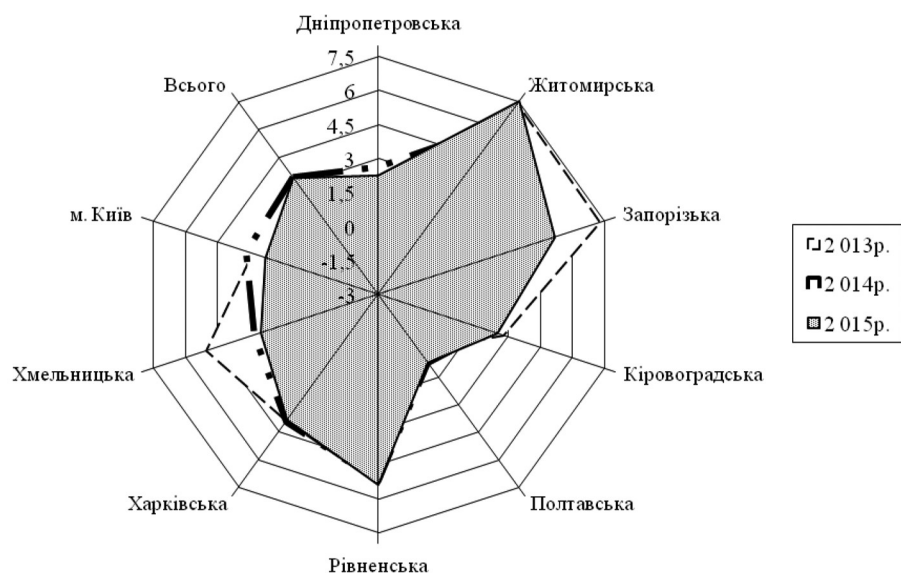


Рис 2. Індекс неонатальних трансферів, 2013–2015 рр., %

Якщо до впровадження регіоналізації перинатальної допомоги із пологових стаціонарів в інші заклади охорони здоров'я переводилося біля 6% новонароджених, то у 2013 - 2015 рр. – лише 3,4% з коливанням цього показника відповідно від 7,5–6,4% у Житомирській, 7,3–3,9% у Запорізькій, 5,3–5,2% у Рівненській областях, до 0,04–0,7% у Полтавській, 1,9–2,1% у Кіровоградській областях.

Досягнута позитивна динаміка і частоти переведених із ПЦ III-го рівня у відділення патології новонароджених дитячих обласних (міських) лікарень новонароджених – у 2013 р. було переведено 433 новонароджених, що складає 1,0% від загальної кількості новонароджених у ПЦ III-го рівня, у 2014 р. – 193 і 0,7% відповідно, а у 2015р. відповідно 30 і 0,1%. Позитивна динаміка цього показника відбулася за рахунок забезпечення повного комплексу медичного догляду новонароджених у ПЦ III-го рівня.

Невід'ємним елементом координації та інтеграції перинатальної допомоги в регіоні, що забезпечує ефективну, своєчасну та безперервну медичну

допомогу, безпечно та обґрунтоване переведення пацієнтів з одного рівня на інший, є консультування.

За даними МіО, у 2013 р. спеціалістами ПЦ III-го рівня здійснено 2603 консультацій вагітних, роділь і породіль, що становить 0,9% від загальної кількості пацієнток, які закінчили вагітність, у 2014 р. відповідно 2556 і 1,4%, а у 2015р. – 2401 і 1,4%. ;1773 консультації новонароджених (1,1% від загальної кількості новонароджених, що вибули). Частота консультацій новонароджених залишається на рівні 1,3–1,8%, а кількість проконсультованих у 2015 р. становить 3249. Найбільша кількість консультацій у 2015 р. вагітним, родільям і породільям була проведена у Кіровоградській (456–5,1%), Дніпропетровській (876–2,7%), Рівненській (294–1,8%), Хмельницькій (281–1,9%) областях, а новонародженим - у Харківській (1183 – 4,8%), Рівненській (437–2,7%), Кіровоградській (222 –2,5%), і Хмельницькій (332 – 2,2%) областях. Аналіз здійснення виїзних консультацій в цілому ускладнений тим, що у більшості регіонів виїзні консультації

здійснюються Центрами екстреної медичної допомоги із залученням спеціалістів ПЦ ІІІ-го рівня.

Запорукою високої якості надання перинатальної допомоги є дотримання визначених стандартів, які складаються з чіткого дотримання нормативно-правової бази – покрокового виконання клінічних протоколів, а також постійної підтримки професійного рівня всіх учасників як процесу медичного супроводу вагітної, так і догляду за новонародженими. Для забезпечення виконання цих умов необхідна розробка локальних протоколів та постійна робота навчальних тренінгових центрів різних рівнів. Наразі в усіх ЗПД ІІІ рівня розроблено і впроваджено локальні протоколи. У Дніпропетровській, Донецькій, Харківській областях при ПЦ створені і

функціонують регіональні ресурсні (симуляційно-тренінгові) центри.

Загальновизнано, що для досягнення позитивних показників результату впровадження медико-організаційних технологій, які вивчалися за даними коефіцієнтів виживання новонароджених, неонатальної і материнської смертності, потрібний більш тривалий термін впровадження, ніж для досягнення позитивних результатів показника процесу. В цілому, за роки впровадження заходів Національного проекту досягнута позитивна динаміка виживання новонароджених з надзвичайно низькою масою тіла при народженні (67,7% у 2013р. і 66,8% у 2015р) і дуже низькою масою тіла (90,4% і 91,9% відповідно) (табл.7).

Таблиця 7

Характеристика виживання новонароджених з масою тіла при народженні 500,0-999,0 г у 2013- 2015 рр., %

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Всього в регіоні			На І рівні			На ІІ рівні			На ІІІ рівні		
		2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.
1	АР Крим	44,6	–	–	25,0	–	–	33,3	–	–	46,9	–	–
2	Дніпропетровська	69,4	79,2	76,7	–	25,0	75,0	73,0	72,5	70,3	71,4	81,5	80,3
3	Донецька	57,1	–	–	100,0	–	–	48,2	–	–	60,4	–	–
4	Житомирська	61,3	71,8	83,9	33,3	83,3	100,0	–	–	–	68,0	69,7	82,8
5	Запорізька	52,2	74,5	63,9	20,0	83,3	60,0	55,6	100,0	–	60,0	71,4	61,3
6	Кіровоградська	44,4	52,9	31,3	100,0	50,0	25,0	–	–	–	39,4	53,3	33,3
7	Луганська	66,7	–	–	50,0	–	–	57,1	–	–	66,7	–	–
8	Полтавська	89,5	69,0	69,0	–	66,7	–	100,0	100,0	–	86,2	67,7	69,0
9	Рівненська	55,8	55,3	59,2	61,1	25,0	80,0	18,2	27,3	16,7	78,6	84,2	60,6
10	Харківська	68,0	70,3	61,4	0,0	66,7	–	55,6	30,0	66,7	71,9	75,0	60,9
11	Хмельницька	65,7	37,9	38,9	62,5	33,3	40,0	85,7	100,0	–	60,0	40,9	38,7
12	м. Київ	71,1	72,3	74,8	–	–	–	69,2	73,8	75,6	72,0	71,2	74,2
Всього		62,7	69,8	66,8	50,0	53,7	63,3	59,8	66,1	68,8	65,1	72,0	66,4

Доведено, що виживання новонароджених залежить як від маси тіла при народженні, так і від рівня кваліфікації й оснащення медичним обладнанням закладів перинатальної допомоги. Очікувано найнижчий рівень виживання новонароджених повинен бути у закладах первинного рівня перинатальної допомоги, найвищий – у ЗПД ІІІ-го рівня.

Якщо у 2013-2014 рр. виживання новонароджених з надзвичайно малою масою тіла при народженні у залежності від рівня перинатальної

допомоги відповідало очікуваним результатам і у 2013 р. коливалося від 50,0% у закладах охорони здоров'я І рівня надання перинатальної допомоги, до 59,81% у закладах охорони здоров'я ІІ рівня надання перинатальної допомоги та 65,1% у ЗПД ІІІ рівня, а у 2014 р. - відповідно 53,7%, 66,1% та 72,0%, то у 2015 р. виживаність новонароджених з масою тіла при народженні 500,0-999,0 г у ЗПД ІІ рівня була вищою, ніж у ЗПД ІІІ рівня (68,8 і 66,4% відповідно) (рис.3).

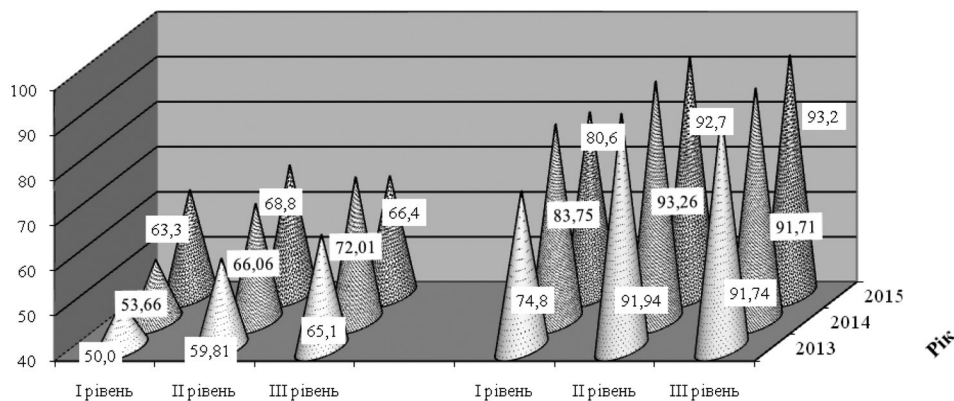


Рис 3. Залежність виживання новонароджених у перші 168 годин від маси тіла при народженні та рівнів ЗПД у 2013–2015 рр., %

Отримані результати залежності виживання немовлят з дуже малою масою тіла при народженні від рівня ЗПД – рівень виживання немовлят цієї вагової категорії у 2015р. у ЗПД II рівня вищий, ніж у ЗПД III рівня не підтвердили гіпотезу дослідження (найбільш високий рівень виживання немовлят з дуже малою масою тіла при народженні у ЗПД III рівня і самий низький у ЗПД I рівня) можуть бути зумовлені некоректністю реєстрації народжень цієї категорії немовлят у ЗПД II рівня, що підтверджується все ще низькою, не відповідаючою орієнтовним даним ВООЗ і біологічним закономірностям народжених живими і мертвими з дуже малою масою тіла при народженні (біля 1%) в цілому в Україні.

Значно меншою є залежність виживання новонароджених від рівня надання перинатальної допомоги з масою тіла при народженні більше 1500,0 г.

Аналіз виживання новонароджених у залежності від маси тіла при народженні в розрізі пілотних регіонів, засвідчив, що виживання новонароджених у перші 168 годин життя з масою тіла при народженні 500,0–999,0 г у 2014 р. коливалося від 31,5% у Кіровоградській, 38,9% у Хмельницькій, до 76,7% у

Дніпропетровській, 83,9% у Житомирській областях та 74,8% у м. Києві. Показник виживання новонароджених у перші 168 годин життя з масою тіла при народженні 500,0–999,0 г у ЗПД III-го рівня у 2015 р. коливалася від 33,3% у Кіровоградській, 38,7% у Хмельницькій, 53,3% областях, до 82,8% у Житомирській, 80,3% у Дніпропетровській областях (табл. 7).

Достовірно вищим, у порівнянні з виживанням новонароджених з масою тіла при народженні 500,0–999,0 г, було виживання новонароджених з масою тіла при народженні 1000,0–1499,0 г, і в середньому по пілотних регіонах становило у 2015 р. 91,9% з меншим діапазоном коливань від 86,6% у Рівненській, 87,3% у Житомирській, до більше 93,0% - у Дніпропетровській, Полтавській областях та м. Києві у 2013 р. та від 82,7% у Житомирській до 95,7% у Кіровоградській, областях та 95,9% у м. Києві. У ЗПД III-го рівня виживання новонароджених з масою тіла при народженні 1000,0–1499,0 г. коливалося від 88,3% у Полтавській, 89,6% у Рівненській областях до вище 95,0% у Дніпропетровській, Хмельницькій та Кіровоградській областях (табл. 8).

Таблиця 8

Характеристика виживання новонароджених з масою тіла при народженні 1000,0–1499,0 г у 2013- 2015 рр., %

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Всього в регіоні			На I рівні			На II рівні			На III рівні		
		2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.
1	АР Крим	88,3	–	–	95,5	–	–	92,3	–	–	86,4	–	–
2	Дніпропетровська	93,3	88,0	91,7	87,5	72,7	80,0	93,0	91,1	90,1	94,4	85,1	95,3
3	Донецька	85,0	–	–	33,3	–	–	85,0	–	–	90,2	–	–
4	Житомирська	86,0	82,8	87,3	81,3	90,0	72,2	–	–	–	87,8	81,3	91,8
5	Запорізька	93,4	94,1	91,8	100,0	72,7	84,6	92,2	89,5	90,9	100,0	97,7	92,7
6	Кіровоградська	83,6	93,3	95,7	45,5	100,0	88,2	100,0	–	–	91,8	91,3	100,0
7	Луганська	90,7	–	–	50,0	–	–	92,7	–	–	94,8	–	–
8	Полтавська	93,3	90,8	90,8	–	–	–	89,5	96,3	96,3	95,1	88,3	88,3
9	Рівненська	91,6	89,9	86,6	78,9	90,5	76,2	100,0	100,0	92,3	93,8	87,2	89,6
10	Харківська	90,3	93,0	91,6	50,0	66,7	100,0	87,1	93,3	88,9	93,0	93,6	91,8
11	Хмельницька	87,2	88,5	92,4	83,3	70,0	81,8	93,8	100,0	71,4	82,4	90,5	96,7
12	м. Київ	96,9	96,8	95,9	–	–	–	97,0	94,8	97,7	96,8	98,2	94,6
Всього		90,4	91,5	91,9	74,8	83,8	80,6	91,9	93,3	92,7	91,7	91,7	93,2

Отримані дані виживання новонароджених з дуже низькою масою тіла при народженні можна було б оцінити позитивно. Проте, за даними ВООЗ, у економічно розвинених країнах виживання новонароджених у перші 168 годин життя з масою тіла при народженні 500,0–999,0 г складає 30,0%, а новонароджених з масою тіла при народженні 1000,0–1499,0г – лише 70%. Тому високі показники виживання новонароджених з малою і дуже малою масою тіла при народженні потребують вивчення їх коректності шляхом проведення клінічних аудитів.

Виживання новонароджених з масою тіла при народженні 1500,0–2499,0 г та більше 2500,0 г (99,8%) можна оцінити позитивно і відмінність цих показників у розрізі регіонів і ЗПД III-го рів-

ня є несуттєвою.

Основною метою вітчизняної перинатології з моменту її створення вважалося зниження репродуктивних втрат – неонатальної, перинатальної й материнської смертності, які є основними критеріями якості та рівня організації роботи перинатальних закладів, ефективності впровадження наукових досягнень у практику охорони здоров'я. Водночас вони є інтегруючим показником здоров'я жінок репродуктивного віку і відображають популяційний підсумок взаємодій економічних, екологічних, культурних, соціально-гігієнічних та медико-організаційних чинників.

За даними МіО РПД рівень перинатальної та неонатальної смертності у пілотних регіонах Національного проекту мав позитивну тенденцію (табл.9).

Таблиця 9

Рівень перинатальної та неонатальної смерті у ЗПД, у 2013- 2015 рр.

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Перинатальна смертність (на 1тис. народжених живими і мертвими)			Неонатальна смертність (на 1тис. народжених живими)		
		2013 р.	2014 р.	2015 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.
1	Дніпропетровська	9,5	10,4	10,1	2,6	2,8	2,6
2	Житомирська	7,1	7,8	6,7	2,8	4,3	3,1
3	Запорізька	10,0	8,3	10,4	1,4	1,4	1,2
4	Кіровоградська	12,5	10,1	9,9	5,0	2,0	4,1
5	Полтавська	9,3	8,1	8,1	3,1	4,4	4,4
6	Рівненська	8,3	7,7	8,8	2,7	3,5	2,8
7	Харківська	10,2	10,1	10,3	2,7	2,9	3,7
8	Хмельницька	1,9	7,8	6,6	3,3	2,6	3,2
9	м. Київ	5,6	5,4	6,1	3,1	2,6	3,1
Всього		8,9	8,4	8,5	3,2	2,9	3,1

Так, коефіцієнт перинатальної смертності у ЗПД пілотних регіонів становив 8,9 на 1000 народжених живими і мертвими у 2013 р. та 8,5 у 2015 р., а рівень неонатальної смертності – 3,2 на 1000 народжених живими та 3,1 відповідно. При цьому, за період спостереження високими (9,5-12,5) залишаються рівні перинатальної смертності у ЗПД Дніпропетровської, Запорізької, Кіровоградської і Харківської областей, а рівні неонатальної смертності (3,7 і вище) – у ЗПД Кіровоградської, Полтавської і Харківської областей. На низьких рівнях утримуються показники перинатальних втрат (менше 7,0) у м. Києві та Житомирській області, а неонатальних (менше 3,0) у ЗПД Запорізької і Дніпропетровської областей.

Концентрація госпіталізації пацієнток з ризиком перинатальної патології у ПЦ III-го рівня зумовлює більш високий рівень показників перинатальної, неонатальної та материнської смертності у цих закладах. Об'єктивним критерієм забез-

печення маршрутів пацієнток з високим перинатальним ризиком є показник концентрації плодово-малюкових і материнських втрат у закладах перинатальної допомоги III рівня. Регіоналізація перинатальної допомоги сприяла значному зниженню частки померлих в перинатальному та неонатальному періодах у родопомічних закладах I та II рівня і збільшенню показників у ЗПД III рівня.

Очікувано частка плодово-малюкових втрат у ЗПД III-го рівня від їх загальної кількості в регіоні обслуговування при ефективному методичному регулюванні організації перинатальної допомоги у регіоні повинна наблизитися до 60-70%. Наразі при в цілому позитивній тенденції долі перинатальних втрат у ЗПД III рівня (38,5% у 2013р. і 44,1% у 2015р.) до цих критеріїв можна віднести лише діяльність ЗПД Харківської, де у 2013-2015 рр. частка перинатальних втрат у ЗПД III рівня перинатальної допомоги із загальної кількості загиблих в регіоні становила 58,5%, 60,6% і 60,1%. (рис.4).

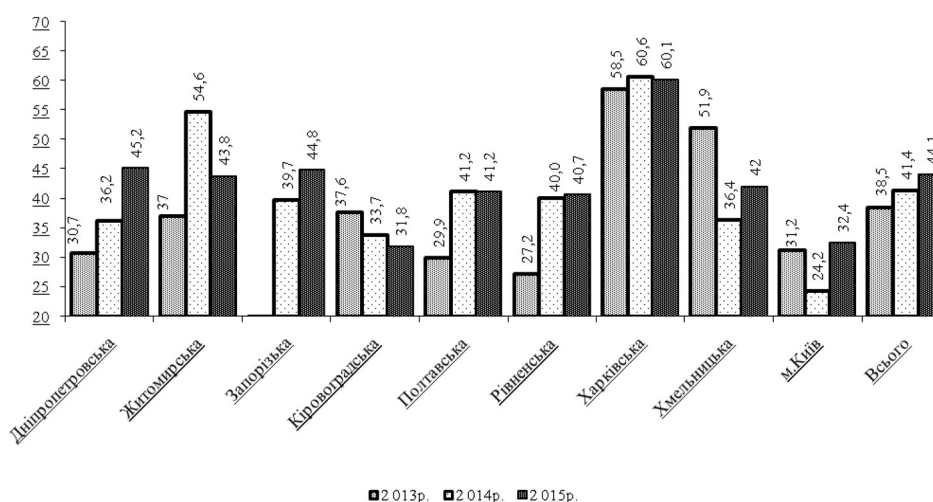


Рис 4. Характеристика долі перинатальних втрат у ЗПД III рівня у 2013- 2015 рр., % із загальної кількості втрат у регіоні обслуговування

За показниками частки неонатальних втрат у 2013-2015 рр. у ЗПД III рівня перинатальної допомоги при в цілому позитивній динаміці (49,0; 52,5; 58,3%), за цими критеріями можна також віднести діяльність

ЗПД III рівня Харківської та Житомирської областей, де частка неонатальних втрат у цих закладах перинатальної допомоги відповідно становила 70,0% , 73,6% і 84,6% та 47,6%, 79,5% і 84,9% (рис. 5).

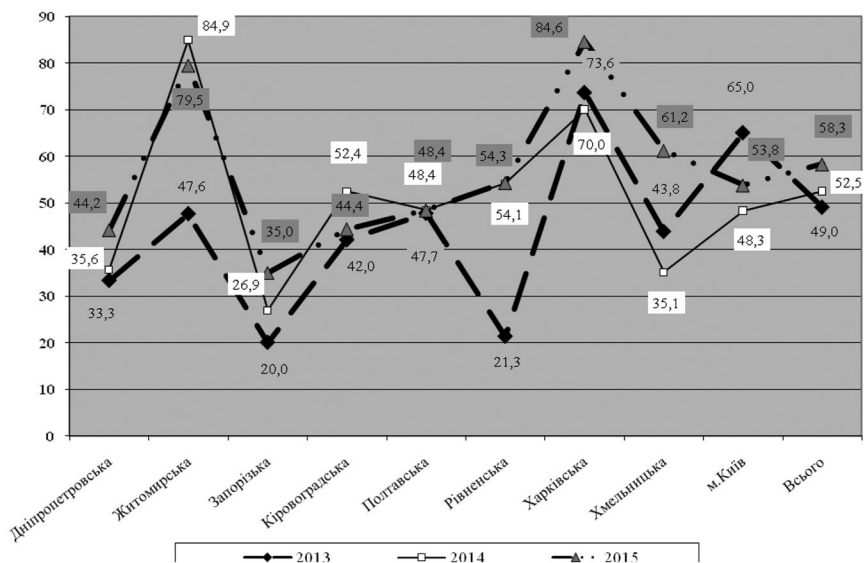


Рис 5. Характеристика долі неонатальних втрат у ЗПД III рівня у 2013- 2015 рр., % із загальної кількості втрат у регіоні обслуговування

Низькою, що потребує вивчення, залишається частка перинатальних втрат у ЗПД III рівня перинатальної допомоги у 2015 році у м. Києві –32,4%, Кіровоградській області (31,8%) а втрат у неонатальному періоді – у Запорізькій (35,0%), Дніпропетровській (44,2%) та Кіровоградській (44,4%) областях.

За даними МіО в пілотних регіонах у 2013 р. засвідчено 18, у 2014 р. – 22, у 2015 р. - 20 ви-

падків материнської смертності, у тому числі 6 у Запорізькій області, по 3 – у Дніпропетровській, Рівненській і Харківській, по 1 – у Житомирській, Кіровоградській, Полтавській, Хмельницькій областях та м. Києві. Із загальної кількості материнських втрат у 4 (20,0%) випадках смерть наступила у ЗПД I рівня та поза ЗПД, у 3 (05,0%) – у ЗПД II рівня, а у 13 (65,0%) – у ЗПД III рівня (табл. 10).

Таблиця 10

Характеристика материнських втрат за місцем смерті, 2013- 2015 рр., абс., %

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Всього в регіоні			Всього на I рівні і поза ЗПД			Всього на II рівні			Всього на III рівні		
		2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
1	Дніпропетровська	5	5	3	1	2	–	1	2	–	3	1	3
2	Житомирська	1	–	1	–	–	–	–	–	–	1	–	1
3	Запорізька	3	3	6	2	1	1	–	1	1	1	1	4
4	Кіровоградська	–	3	1	–	2	1	–	–	–	–	1	–
5	Полтавська	1	3	1	–	1	–	1	–	–	–	2	1
6	Рівненська	1	3	3	1	2	2	–	–	1	–	1	–
7	Харківська	3	2	3	–	–	–	1	–	–	2	2	3
8	Хмельницька	2	3	1	–	1	–	2	–	–	–	2	1
9	м. Київ	2	–	1	–	–	–	1	–	1	1	–	–
Всього		18	22	20	4	9	4	6	3	3	8	10	13
%		100,0	100,0	100,0	22,2	40,9	20,0	33,3	13,6	15,0	44,5	45,4	65,0

Як видно з таблиці, кількість материнських втрат у 2015 р. у порівнянні з 2013 р., зменшилася на 2 випадки, при цьому зменшилася частка материнських втрат, що наступили у закладах первинного рівня перинатальної допомоги та поза закладами охорони здоров'я.

Висновки

Отримані результати моніторингу ефективності впровадження заходів національного проекту «Нове життя – нова якість охорони материнства та дитинства» в пілотних регіонах за 2013–2015 рр. показали наступне:

1. За роки спостереження зменшилася частка

пологів у закладах вторинного та збільшилася у закладах третинного рівня. У 2015 році частка пологів на першому рівні перинатальної допомоги склала 29,5%, на другому – 48,3%, а на третьому – 22,2%. У закладах третинного рівня розроджено 85,8% вагітних з вадами серця, 61,0% з хворобами системи кровообігу, 44,8% з цукровим діабетом. 87,1% вагітних з еклампсією та прееклампсією розроджено в закладах вторинного та третинного рівнів. За роки дослідження відмічається коливання даного показника як в межах пілотних регіонів так і за роками. Найкращі показники доступності високоспеціалізованої перинатальної допомоги жінкам з перинатальним ризиком зареєстровані в Полтавській області.

2. Відмічається позитивна динаміка концентрації народження немовлят з масою тіла до 1500 г в закладах перинатальної допомоги третинного рівня. Так, в них народжено 77,0% новонароджених з масою тіла 500-999 г та 64,9% - з масою тіла 1000-1499 г. У пілотних регіонах народжено в закладах перинатальної допомоги третинного рівня 36,1% народжених живими з вродженими вадами розвитку. Індекс неонатальних трансферів становив від 0,71% в Полтавській до 6,4% в Житомирській областях.

3. Показник виживання новонароджених з ма-

сою тіла 500-999 г має тенденцію до збільшення і в 2015 році склав 66,8%. Рівень перинатальної смертності у пілотних регіонах склав 8,5 з коливаннями від 6,1 в м. Київ до 10,4 в Запорізькій області. Рівень неонатальної смертності у пілотних регіонах склав 3,1з коливаннями від 1,2 в Запорізькій до 4,4 в Полтавській області.

4. У пілотних регіонах відмічається зменшення кількості материнських втрат. При цьому зменшилася частка материнських втрат, що настали у закладах первинного рівня перинатальної допомоги та поза закладами охорони здоров'я.

**МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ
МЕРОПРИЯТИЙ НАЦИОНАЛЬНОГО
ПРОЕКТА «НОВАЯ ЖИЗНЬ - НОВОЕ КАЧЕСТВО
ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА»
ЗА 2013-2015 гг.**

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

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

Резюме. В статье представлены результаты мониторинга и оценки эффективности внедрения мероприятий Национального проекта «Новая жизнь – новое качество охраны материнства и детства» за 2013–2015 гг.

Показано, что за годы наблюдения в пилотных регионах создана трехуровневая система перинатальной помощи. Данные проведенной реструктуризации учреждений перинатальной помощи (УПП) по уровням приближаются к ориентировочным – в 2015 г. в УПП III уровня частота родоразрешений беременных составляла 22,2% при ориентировочных по данным опыта ННД показателям около 50% и около 30% соответственно.

Обеспечено достаточную доступность пациентов с перинатальным риском к специализированной и высокоспециализированной перинатальной помощи – в УПП III уровня родоразрешено 85,8% беременных с пороками сердца, 61,0% с болезнями системы кровообращения, в УПП II-III уровня - 87,1% беременных с эклампсией и прееклампсией, 80,2% с антенатальной гибелью плода и рождений в УПП III уровня младенцев с очень малой массой тела при рождении – 77% новорожденных с массой тела при рождении 500–999 г и 64,9% с массой тела 1000-1499 г.

Подтверждены ожидаемые результаты Национального проекта – в УПП пилотных регионов показатели выживания новорожденных с очень низкой массой тела при рождении имеют тенденцию к увеличению и в 2015 году составили 66,8% новорожденных с массой тела 500-999 г. и 91,9% с массой тела 1000-1499 г; а коэффициенты пе-

**MONITORING AND EVALUATION
OF THE IMPLEMENTATION
OF THE NATIONAL PROJECT «NEW LIFE -
A NEW QUALITY OF MATERNAL AND CHILD
HEALTH» FOR THE YEARS
2013-2015**

*U.G. Antypkin, TK Znamenskaya,
G.A. Slabko*, E.A. Dudin**

**SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology NAMS Ukraine»
SE «Ukrainian Institute
of Strategic Research» *
(Kiev, Ukraine)**

Summary. The results of monitoring and evaluation of the implementation of the activities of the National Project "New Life - a new quality of maternal and child health" for the 2013-2015 ..

It is shown that during the years of observation in the pilot regions of the three-level system of perinatal care. These the restructuring of perinatal care institutions (PCI) for their indicative levels approaching - in 2015 in the PCI III level frequency deliveries of pregnant women was 22.2% while at the indicative according to the experience of NPD figures about 50% and 30%, respectively.

Ensure adequate availability of patients with perinatal risk for secondary and tertiary perinatal care - in the PCI III level delivered 85.8% of pregnant women with heart defects, 61.0% of the circulatory system diseases, PCI II-III level, 87.1% of pregnant women with eclampsia and preeclampsia, 80.2% with fetal death and birth in the PCI III level of infants with very low birth weight - 77% of newborns with birth weight 500-999 g, and 64.9% of the body weight of 1000-1499 g .

Confirmed the expected results of the National project - in the PCI pilot regions survival rates of newborns with very low birth weight infants at birth, tend to increase and in 2015 amounted to 66.8% of newborns weighing 500-999 g, and 91.9% of the weight 1000-1499 g body; and the coefficients of perinatal mortality tends to decrease - 8.9 per 1000 live births and dead in 2013 r. and 8.5 in 2015r, neonatal mortality 3.2 and 3,1na 1000 live births, respectively.

Despite the positive trend is still not reach the indicative (60-70%) concentration indices in the PCI

ринатальной смертности имеют тенденцию к уменьшению – 8,9 на 1000 родившихся живыми и мертвыми в 2013 р. и 8,5 в 2015 р. и неонатальной смертности - 3,2 и 3,1 на 1000 родившихся живыми соответственно.

Несмотря на положительную тенденцию, все еще не достигли ориентировочных (60-70%) индексы концентрации в УПД III уровня перинатальных (38,5% в 2013 г. и 44,1% в 2015 г.) и неонатальных (49,0% и 58,3% соответственно) потерь при высоком (3,4%) индексе неонатального трансфера.

Ключевые слова: перинатальная помощь, мониторинг, результаты, перинатальные потери, выживание новорожденных.

level III perinatal (38.5% in 2013 and 44.1% in 2015) and neonatal (49.0% and 58, 3%, respectively) with high losses (3.4%), the index of neonatal transfers.

Keywords: perinatal care, monitoring of perinatal loss, neonatal survival.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.мед.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», (м. Київ, Україна).

Контактна адреса: вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна.

Контактний телефон: +38 (067) 4038120.

E-mail: znamenskia@mail.ru

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - д.м.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделением неонатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев, Украина).

Контактный адрес: ул. Платона Майбороды, 8, г.Киев, 04050, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 4038120.

E-mail: znamenskia@mail.ru

Contact Information:

Znamenskaya Tatiana K. - MD, professor, deputy director of Perinatal Medicine SI "Institute pediatriyi, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine", head of neonatology department of SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine" (m. Kyiv, Ukraine).

Contact address: Platon Mayboroda str., 8, m. Kyiv 04050, Ukraine.

Phone: +38 (067) 4038120.

E-mail: znamenskia@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 577.18+616-022.362(060.51)

*О.С.Яблонь, І.І. Ремінна,
О.А. Моравська*, К.Т. Берцун*,
Т.В.Чекотун*

Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова
Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня*
(м. Вінниця, Україна)

ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНЕ ІНФІКУВАННЯ
НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ
У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ:
ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ

Резюме

Мета - встановити особливості внутрішньолікарняного інфікування новонароджених дітей, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, у залежності від гестаційного віку.

Пацієнти та методи. Проведене комплексне клініко-параклінічне обстеження 348 новонароджених дітей, яких було госпіталізовано у відділення інтенсивної терапії (ВАІТН) обласної дитячої лікарні. Сформовано 3 групи в залежності від гестаційного віку. Для вивчення бактеріальної контамінації усім дітям, які поступали в стаціонар, були проведені бактеріологічні дослідження матеріалу з очей, носа, зіву, пупочної ранки та прямої кишки, а також з інтубаційної трубки з повторенням на 7 добу перебування дітей в стаціонарі. Досліджували чутливість виділених мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

Результати. Встановлено, що при поступленні позитивні результати бактеріологічного дослідження отримані у 11,78 % дітей. Через 7 днів перебування в стаціонарі ВАІТН виявлено умовно-патогенні мікроорганізми у 20,52 % дітей. У 7 дітей патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми виявлено і при поступленні, і через 7 днів перебування у ВАІТН. У дітей, контамінованих в пологових будинках, найчастіше виділявся *Staphylococcus aureus* (37,5 %), *Enterobacter cloacae* (25 %). Встановлено, що серед дітей, контамінованих у пологовому будинку, переважали доношені – 71,4 %. Аналіз результатів бактеріологічних досліджень, які проводилися через 7 днів перебування у ВАІТН показав, що частіше госпітально інфікувалися недоношені діти – 62%. Найчастіше виділяли мікроорганізми з калу та інтубаційної трубки. Аналіз отриманих результатів чутливості до антибіотиків показав, що грам-позитивні мікроорганізми мали високу чутливість у 13,6%, а грам-негативні лише у 4,3% досліджень.

Висновки. 11,8% пацієнтів ВАІТН контамінувалися у пологових будинках, частіше це доношені новонароджені (71,4%). Серед 20,52 % пацієнтів, контамінованих у ВАІТН, переважали недоношені діти (61,9%). Найчастіше збудники лікарняних інфекцій виділяли з калу (49,5%) та інтубаційної трубки (26,3%). Більшість госпітальних збудників не мала високої чутливості до антибіотиків.

Ключові слова: новонароджені, внутрішньолікарняне інфікування, відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених.

Вступ

Поняття внутрішньолікарняної інфекції виникло до 325 року нашої ери, коли з'явилися перші прообрази майбутніх шпиталів. Протягом тривалого часу термін «внутрішньолікарняні інфекції» означав тільки інфекції, які виникають в стаціонарі [6]. Дослідження 70-х років ХХ ст. дозволили включити в цю групу і захворювання, що проявляються як в умовах лікувально-профілактичних закладів, так і після виписки з них. Захворювання, пов'язані з наданням медичної допомоги, позначають терміном «ятрогенія» або «внутрішньолікарняні», а також «нозокоміальні» або «госпітальні інфекції». Існують деякі відмінності в трактуванні цих термінів: ятрогенні захворювання - прямий наслідок медичних втручань; нозокоміальна або госпітальна інфекція - поняття, що об'єднує внутрішньолікарняні зараження і захворювання, які виникають в стаціонарі, але обумовлені зараженням не тільки в ньому, але і до надходження [5].

Частота нозокоміальних інфекцій в світі становить, в середньому, 8,5-9% від загальної кількості

госпіталізованих пацієнтів. Серед новонароджених, які знаходяться в післяпологових відділеннях «мати-дитина» – до 5 %, а у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених кількість хворих пацієнтів з нозокоміальними інфекціями сягає 20-50%. При цьому, рівень нозокоміального інфікування в країнах з високим рівнем життя і високим рівнем забезпечення медичних закладів складає 20-25%, а в країнах, де на охорону здоров'я витрачається менше 8% ВВП - 40-50% [1].

Новонароджені з тяжкою перинатальною патологією є головним резервуаром госпітальних штамів бактерій. Особливо часто інфікування внутрішньолікарняними штамми мікроорганізмів відбувається в умовах блоку інтенсивної терапії. Інфікування дітей в умовах стаціонару зазвичай відбувається повітряно-крапельним шляхом, при безпосередньому контакті з джерелом інфекції, гематогенним шляхом, у результаті аспірації мікроорганізмів, які колонізують ротоглотку та шлунок, а також при потраплянні безпосередньо у дихальні шляхи з дихальної апаратури при її не-

адекватній обробці, при контамінації води, яку використовують у зволожувачах, конденсату, що утворюється у вдихальних контурах під час проведення санації трахеобронхіального дерева [2], через навколишні предмети, руки персоналу, інструментарій, білизну, обладнання, предмети побуту, що оточують дитину.

Спектр збудників госпітальних інфекцій постійно змінюється. Впродовж останніх десятиліть на зміну Грам-позитивним мікроорганізмам прийшли Грам-негативні. Останнім часом основними збудниками бактеремії у новонароджених знову стали Грам-позитивні коки, особливо *S. aureus* і коагулозонегативні стафілококи [4].

Таким чином, внутрішньолікарняні інфекції новонароджених є надзвичайно важливою сучасною проблемою. Однак, існуючі в нашій країні методи оцінки епідемічної ситуації недостатньо чутливі, а діюча система нагляду орієнтована на захворюваність, а не на фактори, які її детермінують. Офіційно зареєстрована захворюваність є у декілька разів меншою, ніж реально існуюча. Санітарно-бактеріологічні дослідження, що проводяться за діючою в сучасний період схемою, дозволяють оцінити при внутрішньолікарняній інфекції здебільшого якість дезінфекції, а не ступінь активізації епідемічного процесу. Більшість таких систем не мають чітких алгоритмів збору, аналізу інформації й вибору рекомендацій [3].

Мета дослідження

Встановити особливості внутрішньолікарняного інфікування новонароджених дітей, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, в залежності від гестаційного віку.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 348 новонароджених дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні у 2013 році.

У залежності від гестаційного віку всі діти були розподілені на 3 групи:

1 група – новонароджені, які народилися в терміні гестації ≤ 31 тижень, $n=53$;

2 група - новонароджені, які народилися в терміні гестації 32-36 тижнів, $n=97$;

3 група - новонароджені, які народилися в терміні гестації > 37 тижнів, $n=198$.

Розподіл за масою тіла був наступний: серед 348 новонароджених було 36, які народились з масою тіла < 1499 г, 100 дітей з масою тіла 1500-2499 г та 212 немовлят з масою при народженні > 2500 г.

Проведено клінічне дослідження дітей, яке включало оцінку загального стану та протокольне лабораторне і інструментальне обстеження в залежності від виявленої патології. Для оцінки бактеріальної контамінації усім дітям, які поступали в стаціонар, були проведені бактеріологічні висіви матеріалу з очей, носа, зіву, пупка та калу, а також з інтубаційної трубки. У динаміці бактеріологічне дослідження було повторене на 7 добу перебування дітей в стаціонарі. Для визначення тих чи інших мікроорганізмів використовувалися відповідні поживні середовища. У подальшому, після визначення збудників, проводилося дослідження їх чутливості до антибактеріальних препаратів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми (Excel Microsoft Office), різниця достовірна при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед 348 новонароджених, яких було госпіталізовано у ВАІТН, при поступленні позитивні бактеріологічні висіви мали 41 дитина (11,78%), що свідчило про їх контамінацію умовно-патогенними мікроорганізмами у пологових будинках. У 307 не контамінованих в пологовому будинку новонароджених проведено бактеріологічне дослідження через 7 днів перебування в стаціонарі ВАІТН, виявлено патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми у 63 дітей (20,52%), а серед усіх дітей, включених в дослідження, це склало 18,1% (рис. 1). У 7 новонароджених дітей патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми висівалися і при поступленні у ВАІТН, і через 7 днів перебування у ВАІТН, причому відбулася заміна госпітальної мікрофлори.

Аналіз мікробіологічного спектру дітей, контамінованих в пологових будинках, показав, що у доношених та недоношених 32-36 тижнів гестації найчастіше виділявся *Staphylococcus aureus* (37,5%), *Enterobacter cloacae* (25%). З однаковою частотою 12,5% виділялися *Enterobacter aerogenes* (у новонародженого в терміні гестації 32-36 тижнів), *Klebsiella oxytoca* та *Pseudomonas aeruginosa* (у новонароджених в > 37 тижнів гестації). Також встановлено, що частіше в пологових будинках контамінувалися доношені новонароджені – 71,4%, тоді як недоношених контамінованих було 28,6%.

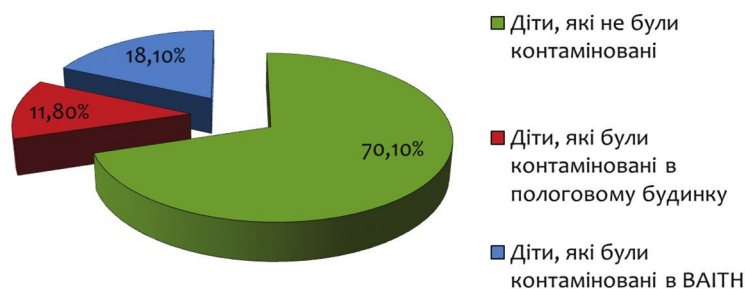


Рис. 1. Поширеність госпітального інфікування серед пацієнтів ВАІТН. Досліджувана група дітей, $n=348$

Аналіз результатів бактеріологічних досліджень, які проводилися через 7 днів перебування у ВАІТН показав, що частіше виділялася умовно-патогенна мікрофлора, а саме: *Enterobacter aerogenes* (32,1%), *Enterobacter cloacae* (19%), *Staphylococcus aureus* (15,5%), *Escherichia coli* (9,5%). Достовірної різниці

між частотою виділення цих збудників в залежності від терміну гестації не виявлено. Рідше виявляли *Klebsiella oxytoca* (7,1%) та *Staphylococcus epidermidis* (6%) - у новонароджених в терміні гестації ≤ 31 тижнів та > 37 тижнів. *Pseudomonas aeruginosa* (3,6%) - у новонароджених всіх досліджуваних груп. (рис. 2).

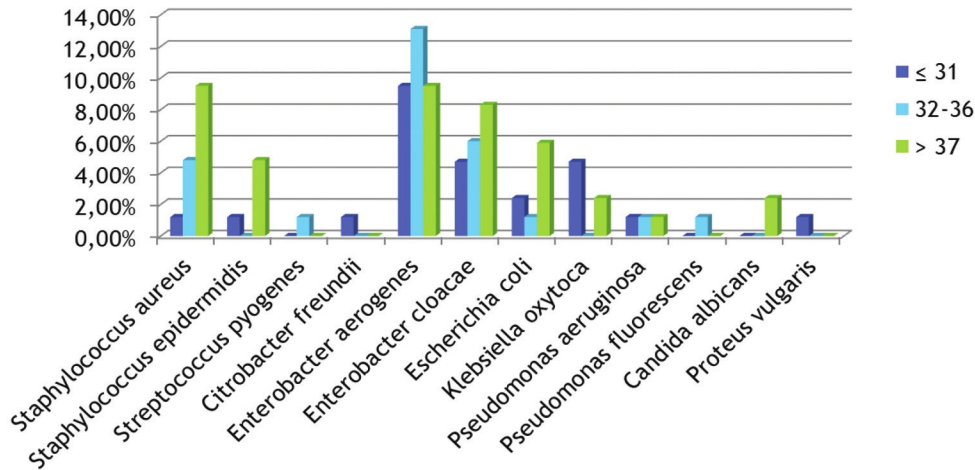


Рис. 2. Мікробіологічний спектр у дітей, контамінованих у ВАІТН, залежно від терміну гестації

Candida albicans (2,4%), у новонароджених в терміні гестації > 37 тижнів. По 1,2% виділялись *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas fluorescens* - у новонароджених в терміні гестації 32-36 тижнів, *Citrobacter freundii* та *Proteus vulgaris* - у новонароджених в терміні гестації ≤ 31 тижнів. Встановлено, що частіше госпітально контамінувались недоношені новонароджені - їх було 39 (62%), тоді як доношених контамінованих було 24 (38%). Контамінованих внутрішньолікарняною флорою у ВАІТН було най-

більше дітей з масою тіла від 1500 до 2499 г (42,8%).

Було проведено аналіз мікробіологічного спектру в залежності від локалізації збудника та зроблено висновок, що найчастіше виділялись мікроорганізми у новонароджених дітей з калу 49 разів (49,5%) та інтубаційної трубки 26 разів (26,3%), з пупка - 8 разів (8,1%), з зіву - 6 разів (6,1%), з носа - 5 разів (5%), з очей - 3 рази (3%), з сечі - 2 рази (2%). Достовірної різниці між частотою виділення цих збудників в залежності від терміну гестації не виявлено.

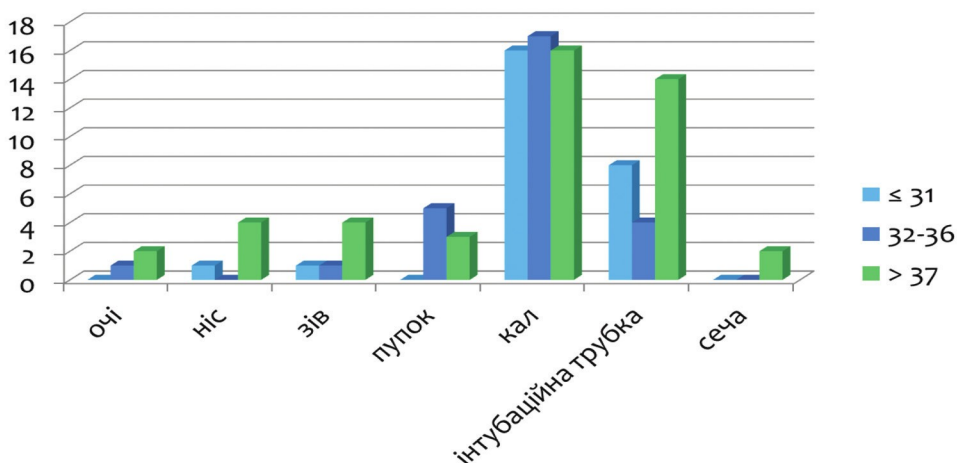


Рис. 3. Локалізація збудника у дітей, контамінованих у ВАІТН, залежно від терміну гестації

Дослідження впливу госпітальної контамінації на захворюваність у новонароджених, які перебували у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, показало, що приводом до госпіталізації у ВАІТН були переважно ураження центральної нервової системи (ЦНС) та внутрішньоутробні інфекції. Серед неінфекційних захворювань найчастіше були ураження

центральної нервової системи гіпоксичного генезу - 88,2%, а також респіраторний дистрес-синдром - 58,8% (виключно у глибоко недоношених новонароджених). У кожній другій недоношеній дитині в терміні гестації 32-36 тижнів були жовтяниці різної етіології (50%). Також частіше спостерігалися у недоношених дітей вроджені вади серця - 25%, травно-

го тракту – 20,8% та ураження очей.

До числа інфекційно-запальних захворювань увійшли пневмонії, які були майже у кожній доношеній дитини (91,7%); внутрішньоутробні інфекції – 41,2% та нейроінфекції – 11,8% частіше спостерігалися у глибоко недоношених дітей, а також гепатити (5,9%) та ВНЕК (5,9%); сепсис, ГГО та перитоніт мали лише доношені діти – по 4,2%.

Тобто, причиною поступлення у ВАІТН найчастіше були ураження ЦНС та внутрішньоутробні інфекції. На тлі цих патологічних станів в умовах інтенсивної терапії та інвазивних втручань створювалися умови для госпітальної контамінації. Зокрема, аналіз тривалості перебування на штучній вентиляції легень (ШВЛ) у залежності від терміну гестації показав, що найдовше на ШВЛ перебували діти з терміном гестації ≤ 31 тижня – в середньому, $12,4 \pm 2,9$ днів, новонароджені в 32-36 тижнів гестації – $4,4 \pm 2,3$ дні, а доношені немовлята – $6,5 \pm 1,2$ дні. Ці дані підтверджують найчастішу контамінацію недоношених дітей.

Для визначення раціональності призначення антибіотикотерапії з урахуванням чутливості до антибіотиків при внутрішньолікарняних інфекціях в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, було проведено аналіз чутливості збудників до антибактеріальних препаратів. Встановлено, що Грам-позитивні збудники мали найбільшу чутливість до глікопептидів (ванкоміцину) – у 31,8% висівів. Грам-негативна мікрофлора у переважній більшості зберігала чутливість до цефалоспоринів III покоління (цефтазідім – 7,3%, цефотаксім – 4,4%) та аміноглікозидів (гентаміцин – 7,3%, амікацин – 4,4%), до цефалоспоринів IV покоління (потентокс – 1,5%), до карбапенемів (меропенем – 3%).

Провівши аналіз антибактеріальної терапії при інфекційно-запальних захворюваннях, встановлено, що перший курс препаратів призначався емпірично, до отримання результату бактеріологічного обстеження. Стартовими антибіотиками у більшості випадків 45 (71%) згідно клінічного протоколу № 484 «Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами» були напівсинтетичні захищені пеніциліни (ампісульбін 46%) або цефалоспоринової II покоління (цефуруксім 39,7%) та аміноглікозиди II та III покоління (гентаміцин 1,6% та амікацин 60,3%, нетромідин 44,4%). При відсутності клінічного ефекту призначали альтернативні анти-

біотики: цефалоспоринової III та IV покоління (цефтазідім 46%, цефотаксім 22,2%, цефтріаксон 3,2%, сульбактомакс 11,1%, сульперазон 3,2% та цефепім 3,2%), глікопептиди (ванкоміцин 19,1%), карбапенеми (тінам 1,6%, меронем 23,8%). За таким принципом від «меншого до більшого» призначалась антибактеріальна терапія і її отримувала переважна більшість пацієнтів ВАІТН – 71%. У інших (29%) хворих новонароджених важкість стану при поступленні (сепсис, неонатальна пневмонія) потребувала проведення дескалаційної терапії, а саме: цефалоспоринової III та IV покоління (цефтазідім – 20%, сульперазон – 5%, цефотаксім – 11%, цефепім – 1,6%), глікопептиди (ванкоміцин 11%), карбапенеми (меронем 12,7%).

Отже, аналіз отриманих даних свідчить, що більшість госпітальних збудників не мала високої чутливості до антибіотиків, а саме Грам-позитивні мікроорганізми із 22 висівів мали високу чутливість лише у 3 (13,6%), Грам-негативні з 69 висівів – 3 (4,3%). Серед препаратів, до яких встановлено чутливість збудників, переважна більшість заборонена чи не застосовується в неонатології (Грам-позитивна флора – оксацилін та кліндаміцин, Грам-негативна – левоміцетин, нефлоксацин, ко-тримаксозол).

Висновки

Встановлено, що серед пацієнтів ВАІТН 11,8% контаміновано у пологових будинках. Частіше це були доношені новонароджені (71,4%), які контамінувалися патогенною мікрофлорою. 20,52% пацієнтів було контаміновано у ВАІТН, переважно це були недоношені діти (61,9%), у яких виділені умовно-патогенні збудники. Найчастіше збудники лікарняних інфекцій висівали з калу (49,5%) та інтубаційної трубки (26,3%).

Госпітальна контамінація обумовлює інфекційно-запальну захворюваність пацієнтів ВАІТН. Частіше і важче хворіли недоношені новонароджені з терміном гестації ≤ 31 тижня, які в комплексному лікуванні найдовше отримували ШВЛ.

Більшість госпітальних збудників не мала високої чутливості до антибіотиків. Так, Грам-позитивні мікроорганізми мали високу чутливість лише у 13,6%, Грам-негативні лише – 4,3%. Серед препаратів, до яких встановлено чутливість збудників, переважна більшість заборонена чи не застосовується в неонатології.

Література

1. Шунько Є.Є. Сучасні підходи до профілактики та лікування бактеріальних інфекцій у новонароджених / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова, О.О. Костюк, О.Т. Лакша // Методичні рекомендації. - К. - 2010.
2. Hemming V.G. Nosocomial infections in a newborn intensive care unit / V.G. Hemming, J.C. Overall, M.R. Britt // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol.294. – P.1310-1316.
3. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates / O. Levy // Nat Rev Immunol. – 2007. – Vol.7(5). – P. 379-390.
4. Seybold U. Emergence of and risk factors for methicillin-resistant staphylococcus aureus of community origin in intensive care nurseries / Ulrich Seybold, J. Sue Halvosa, Nancy White, Victoria Voris, Susan M. Ray, Henry M. Blumberg // PEDIATRICS. – 2008. – Vol.122. – P. 1039 -1046.
5. Su B.H. Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit: a prospective study in Taiwan / B.H. Su, H.Y. Hsieh, H.Y. Chiu, H.C. Lin, H.C. Lin // Am J. Infect Control. – 2007. – Vol.35(3). – P. 190-195.
6. Zingg W. Healthcare-associated infections in neonates / W. Zingg, K.M. Posfay-Barbe, D. Pittet // Curr Opin Infect Dis. – 2008. – Vol.21(3). – P. 228-234.

**ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ
НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ НАХОДЯТСЯ
В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ:
ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА**

О.С.Яблонь, И.И. Реминная, О.А. Моравская, К.Т.
Берцун*, Т.В. Чекомун*

**Винницкий национальный медицинский
университет им. М.И. Пирогова
Винницкая областная детская
клиническая больница*
(г. Винница, Украина)**

Резюме

Цель - установить особенности внутрибольничного инфицирования новорожденных детей, находящихся в отделении интенсивной терапии, в зависимости от гестационного возраста.

Пациенты и методы. Проведенное комплексное клинико-параclinical обследование 348 новорожденных детей, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии (ВАИТН) областной детской больницы. Сформировано 3 группы в зависимости от гестационного возраста. Для изучения бактериальной контаминации всем детям, поступавшим в стационар, были проведены бактериологические посевы материала из глаз, носа, зева, пупка и кала, а также с интубационной трубки с повторным забором на 7 сутки пребывания детей в стационаре. Исследовали чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Результаты. Установлено, что при поступлении положительные результаты бактериологического исследования получены у 11,78 % детей. Через 7 дней пребывания в стационаре ВАИТН обнаружены условно-патогенные микроорганизмы у 20,52% детей. У 7 детей патогенные и условно-патогенные микроорганизмы обнаружены и при поступлении, и через 7 дней пребывания в ВАИТН. У детей, контаминированных в родильных домах, чаще всего выделялся *Staphylococcus aureus* (37,5%), *Enterobacter cloacae* (25%). Установлено, что среди детей, контаминированных в роддоме, преобладали доношенные - 71,4%. Анализ результатов бактериологических исследований, которые проводились через 7 дней пребывания в ВАИТН показал, что чаще госпитально контаминировались недоношенные дети - 62%. Чаще выделялись микроорганизмы из кала и интубационной трубки. Анализ полученных результатов чувствительности к антибиотикам показал, что Грамположительные микроорганизмы имели высокую чувствительность только в 13,6%, а Грам-отрицательные - только в 4,3% исследований.

Выводы. 11,8% пациентов ВАИТН контаминировались в родильных домах, чаще это доношенные новорожденные (71,4%). Среди 20,52% пациентов, контаминированных в ВАИТН, преобладали недоношенные дети (61,9%). Чаще всего возбудители больничных инфекций выделяли из кала (49,5%) и интубационной трубки (26,3%). Большинство госпитальных возбудителей не имели высокой чувствительности к антибиотикам.

Ключевые слова: новорожденные, внутрибольничное инфицирование, отделение анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных.

**NOSOCOMIAL INFECTION
OF THE NEWBORN, WHICH ARE LOCATED IN
THE ICU:
DEPENDENCE ON GESTATIONAL AGE**

O.S.Yablon, I.I.Reminna, O.A.Moravska,
K.T.Bertsun *, T.V.Chekotun*

**Vinnitsa National Medical University.
MI Pirogov
Vinnytsia Regional Children's
Hospital *
Vinnitsa, Ukraine**

Summary

Purpose - to establish features of hospital infection of newborn children in the intensive care unit, depending on gestational age.

Patients and methods. Conducted a comprehensive clinical and paraclinical survey of 348 newborns who were hospitalized in the intensive care unit (ICU) regional children's hospital. Formed three groups depending on the gestational age. To study the bacterial contamination of all the children that came to the hospital, it was done bacteriological crop material with the eyes, nose, throat, navel and feces, as well as with endotracheal tubes with repetition on the 7th day of stay of children in the hospital. It was investigated the sensitivity of microorganisms to antibiotics.

Results. It was found that when entering, positive results of bacteriological tests were obtained in 11.78% of children. After 7 days of hospital stay ICU found opportunistic microorganisms in 20.52% of children. In 7 children pathogenic and opportunistic pathogenic microorganisms detected and at admission, and after 7 days in ICU. In children, contaminated in hospitals, often stood *Staphylococcus aureus* (37,5%), *Enterobacter cloacae* (25%). It was determined that among children contaminated in the hospital, was dominated by full-term - 71.4%. Analysis of the results of bacteriological studies, which were carried out after 7 days in ICU showed, that nosocomial contaminations more often were with premature babies - 62%. More often common microorganisms allocated from the feces and the endotracheal tube. Analysis of the results of antibiotic susceptibility showed that Gram-positive bacteria had high sensitivity only of 13.6% and Gram-negative - only 4.3% of the studies.

Conclusions. 11.8% of patients ICU were contaminations in hospitals, it is often full-term newborns (71.4%). Among the 20.52% of the patients in the contaminated ICU prevailed preterm infants (61.9%). The most common causative agents of hospital infections was isolated from the feces (49.5%) and the endotracheal tube (26.3%). Most nosocomial pathogens had not a high sensitivity to antibiotics.

Keywords: newborn, nosocomial infections, department of anesthesiology and intensive care of newborns.

Контактна інформація:

Яблонь Ольга Степанівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

Контактна адреса: вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21027, Україна.

Контактний телефон: +38 (067) 9548557. Факс: +38 (043) 2552048.

e-mail: oyablon@gmail.com

Контактная информация:

Яблонь Ольга Степановна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова (г. Винница, Украина).

Контактный адрес: ул. Пирогова, 56, г.Винница, 21027, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 9548557. Факс: +38 (043) 2552048.

e-mail: oyablon@gmail.com

Contact Information:

Yablon Olga - MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Vinnitsya National Medical University after named Pirogov (Vinnytsya, Ukraine).

Contact Address: Pirogov Str, 56, Vinnytsya, 21027, Ukraine.

Phone: +38 (067) 9548557. Fax: +38 (043) 2552048

e-mail: oyablon@gmail.com

УДК: 616.36-008.5-053.3

АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕЇН У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ЗАТЯЖНИМИ ЖОВТЯНИЦЯМИ

О. С. Яблонь, О. Г. Мазур

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

Резюме

Вступ. До факторів, які можуть впливати на розвиток зтяжної жовтяниці новонароджених, які знаходяться на грудному вигодовуванні, відноситься підвищений вміст альфа-фетопротеїну (АФП) сироватки крові. АФП – ембріональний глікопротеїн, зв'язує і транспортує безліч лігандів, таких як білірубін і поліненасичені жирні кислоти. Проте, механізм підвищення АФП у новонароджених із зтяжною жовтяницею залишається відкритим.

Мета: Визначення вмісту альфа-фетопротеїну сироватки крові у новонароджених із зтяжною жовтяницею, які знаходилися на грудному вигодовуванні.

Матеріали і методи. Було обстежено 53 дитини, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу зтяжної жовтяниці новонароджених. Діти були розподілені на групи в залежності від тривалості жовтяниці. До I групи увійшло 22 дитини із тривалістю жовтяниці більше 1 місяця, до II групи увійшло 18 дітей із тривалістю жовтяниці до 1 місяця, III групу (порівняння) склали 13 дітей із фізіологічною жовтяницею новонароджених. Всі діти знаходилися на грудному вигодовуванні.

Результати та їх обговорення. При біохімічному дослідженні крові у дітей I і II групи відмічалось підвищення рівня загального білірубину сироватки крові за рахунок його непрямої фракції: середнє значення загального білірубину сироватки крові у дітей I групи становило $264,9 \pm 15,5$ мкмоль/л; II групи – $285,2 \pm 12,8$ мкмоль/л, що достовірно переважало показники дітей групи порівняння – $185,2 \pm 6,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Вміст АФП сироватки крові був підвищеним у всіх групах дітей, залучених у дослідження. Так, в I групі вміст АФП у середньому склав $811,12 \pm 28,56$ нг/мл; в II групі – $763,1 \pm 28,4$ нг/мл, що достовірно перевищувало значення АФП дітей групи порівняння ($p < 0,05$).

У кожній третій дитини із зтяжною жовтяницею відмічався підвищений рівень печінкових трансаміназ. Так, діти із зтяжною жовтяницею та підвищеним показником печінкових трансаміназ: АЛТ в середньому був в межах $47,5 \pm 6,3$ Од/л; АСАТ $64,7 \pm 13,7$ Од/л, мали показники АФП достовірно вищі – АФП – $793,5 \pm 31,5$ нг/мл, тоді як у дітей з низкими трансаміназами показник АФП був $700,9 \pm 33,7$ нг/мл ($p < 0,05$).

Висновок. Отримані дані свідчать про те, що у дітей із найбільш тривалим перебігом жовтяниці спостерігався максимальний показник альфа-фетопротеїну сироватки крові, що свідчить про роль пошкодження гепатоцитів у генезі зтяжної жовтяниці новонароджених.

У дітей із підвищеними рівнем печінкових трансаміназ вміст альфа-фетопротеїну був достовірно вищим.

Ключові слова: зтяжна жовтяниця, новонароджені, білірубін, печінкові трансамінази, альфа-фетопротеїн.

Вступ

До сьогоднішнього дня залишається дискусійним питання жовтяниці грудного молока (ЖГМ), що характеризується зтяжним перебігом. Одним із факторів, який може впливати на зтяжний перебіг даної жовтяниці, на думку зарубіжних вчених, є підвищений вміст альфа-фетопротеїну (АФП) [1].

АФП – ембріональний глікопротеїн, який за структурою і фізико-хімічними властивостями дуже близький головному білку сироватки крові – альбуміну. Відомо, що АФП зв'язує і транспортує безліч речовин, таких як білірубін і жирні поліненасичені кислоти. У період внутрішньоутробного розвитку плода АФП спочатку синтезується клітинами жовткового мішка, потім з 5-го тижня синтезується в печінці [2]. Після народження дитини вміст АФП в сироватці крові поступово знижується і досягає рівня дорослих до кінця першого року життя.

Відомо, що АФП використовується як у якості діагностичного маркера пренатальної діагностики для виявлення вад розвитку плода – дефектів нервової трубки і черевної стінки, синдрому Дау-

на, моніторингу стану плода протягом вагітності, так і в якості онкомаркера для виявлення злоякісних пухлин, таких як гепатобластома, захворювань печінки не ракової етіології [3].

Окрім того існують дані, що підвищений вміст АФП спостерігається у дітей грудного віку із вродженим гіпотиреозом, синдромом Беквіка-Відемана і анемією Фанконі [4-5].

Нещодавні зарубіжні дослідження показали, що у дітей із ЖГМ, що характеризується зтяжним перебігом і підвищеним рівнем непрямого білірубину, нормальним фізичним розвитком, середні показники АФП були значно вищими, ніж у дітей такого ж віку, які знаходилися на грудному вигодовуванні, але не мали ознак жовтяниці. Зниження вмісту АФП у дітей із ЖГМ було повільнішим ніж у здорових діток [6-7]. Проте механізм підвищення АФП у дітей із ЖГМ залишається відкритим. Відомо, що АФП зв'язує і транспортує безліч лігандів, зокрема, білірубін і поліненасичені жирні кислоти. Існують припущення, що швидкість синтезу АФП в печінці підвищена, або період напіввиведення АФП подовжений за рахунок зміненого кліренсу сироватки крові. Де-

які компоненти грудного молока можуть впливати на ріст гепатоциту чи / або функцію печінки, пов'язаною з метаболізмом білірубину [8-9].

Мета дослідження

Визначення вмісту альфа-фетопротеїну у дітей із затяжною жовтяницею, які знаходилися на грудному вигодовуванні.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 53 дитини, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу затяжної жовтяниці новонароджених. Діти були розподілені на групи в залежності від тривалості жовтяниці. До I групи залучено 22 дитини із тривалістю жовтяниці більше 1 місяця, до II групи залучено 18 дітей із тривалістю жовтяниці до 1 місяця, III групу (порівняння) склали 13 дітей із фізіологічною жовтяницею новонароджених. Всі діти знаходилися на грудному вигодовуванні.

Критеріями включення в дослідження були: тривалість жовтяничного забарвлення довше 14 днів, гестаційний вік 37-40 тижнів, вага при народженні >2500 г. Критеріями виключення були гемолітична хвороба новонароджених, кон'югаційні жовтяниці, вроджені вади розвитку гепатобіліар-

ної системи, вроджені і набуті інфекційні захворювання.

Комплекс досліджень включав в себе клінічний огляд, лабораторні загально-клінічні та біохімічні показники крові (рівень сироваткового білірубину і його фракції, рівень печінкових трансаміназ (АлАТ, АсАТ).

Вміст АФП у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням "Alpha-Fetoprotein (AFP) Test System" (Monobind Inc., США) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, Windows XP. Для обробки результатів дослідження використовували стандартні методи математичної статистики із визначенням середньоарифметичних величин (M), стандартного відхилення (δ) і похибку середньої величини (m).

Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика дітей, залучених у дослідження, наведена у табл. 1. Всі діти народилися доношеними. За антропометричними показниками і клінічними характеристиками діти, залучені у дослідження, суттєво не відрізнялися між собою (p>0,05).

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей із затяжною жовтяницею, залучених у дослідження

Показники	I група n=22	II група n=18	Група порівняння n=13
Термін гестації (тижні), M±m	39 ± 0,1	39 ± 0,2	39,2 ± 0,25
хлопчики /дівчатка	10 / 12	13 / 5	8 / 5
Вага, г, M±m	3294 ± 91,4	3272 ± 66	3439 ± 122
Зріст, см, M±m	51,2 ± 0,5	51,3 ± 0,4	52 ± 0,6

Клінічний огляд дітей включав в себе візуальну оцінку жовтяничного забарвлення шкіри згідно Наказу МОЗ України №255 від 27.04.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу надання неонатальної допомоги дітям «Жовтяниця новонароджених». Всі діти на момент поступлення мали жовтяничне забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок.

При біохімічному дослідженні крові у дітей I і II групи відмічалася підвищення рівня загального білірубину сироватки крові за рахунок його непрямої фракції: середнє значення загального білірубину сироватки крові у дітей I групи становило 264,9 ± 15,5 мкмоль/л; II групи – 285,2 ± 12,8 мкмоль/л (p >0,05); у групі порівняння показник загального білірубину сироватки крові був достовірно нижчим - 185,2 ± 6,3 мкмоль/л (p <0,05).

Показники печінкових трансаміназ у групах дітей, залучених у дослідження, мали певні особливості. АлАТ і АсАТ у дітей I і II групи були в межах норми і становили в середньому: АлАТ – 25,8 ± 4,2 Од/л (норма 5 –35 Од/л); АсАТ 32,6 ± 5,7 Од/л (норма 5 – 40 Од/л). Проте коливання АлАТ були в межах 13,8 до 85,9 Од/л; АсАТ – 15,4 - 194,8 Од/л. Підвищена активність печінкових трансаміназ відмічалася у кожній третій дитини (32%), що може свідчити про пошкодження клітин печінки продуктами метаболізму білірубину. В групі порівняння рівень трансаміназ був у межах норми: АлАТ – 7,04 ± 3,08 ОД/л; АсАТ – 13,9 ± 6,3 ОД/л (p >0,05).

Результати біохімічного дослідження крові дітей, залучених у дослідження, представлені в табл.2.

Таблиця 2

Клінічна характеристика дітей із затяжною жовтяницею, залучених у дослідження

Показник	I група (n=22)	II група (n=18)	Група порівняння (n=13)
Білірубін загальний, мкмоль/л	264*	285,2*	185
Білірубін непрямий, мкмоль/мл	256,5*	269*	177,8
Білірубін прямий, мкмоль/мл	9,2	8,9	7,2
АлАТ, Од/л	26,6*	24*	7,04
АсАТ, Од/л	29*	36*	13,9

Примітка: * вірогідна різниця щодо групи порівняння, показник p<0,05.

Як показано на рис. 1, у дітей, залучених у дослідження, було підвищення вмісту АФП сироватки крові. Так, в I групі вміст АФП в середньому склав $811,12 \pm 28,56$ нг/мл; в II групі – $763,1 \pm 28,4$ нг/мл, що достовірно перевищувало значення АФП дітей групи порівняння – $452 \pm 57,9$ нг/мл ($p < 0,05$).

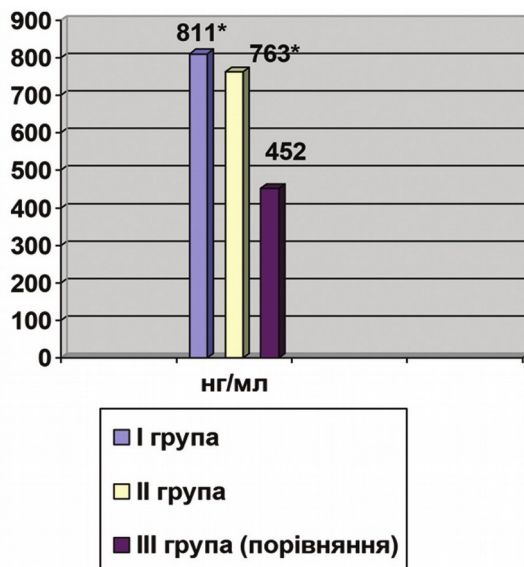


Рис. 1. Вміст альфа-фетопроутеїну (нг/мл) у дітей із затяжною жовтяницею, залучених у дослідження.

Примітка * - вірогідна різниця щодо групи порівняння, $p < 0,05$.

Література

1. Finni K. Cholic acid, chenodeoxycholic acid, alpha-1-fetoprotein and alpha-1- antitripsin serum concentrations in breast-fed infants with prolonged jaundice / K. Finni, S. Simila, M. Koivisto [et al.] // Eur J Pediatr.- 1982.- 138.- P.53–55.
2. Gitlin D . Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus / D. Gitlin, A. Perricelli, G. M. Gitlin [et al.] // Cancer Res 1972.- 32.- P. 979–982.
3. Mizejewski G. J. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states / G. L. Mizejewski // Obstet Gynecol Surv.- 2003.- 56.- P. 804–826.
4. Everman D.B. Serum α -fetoprotein levels in Beckwith–Wiedeman syndrome / D. B. Everman, C. Shuman, B. Dzolganowski [et al.] // J Pediatr .- 2000.- 137.- P.123–127.
5. Cassinat B. Constitutive elevation of serum alpha-fetoprotein in Fanconi anemia / B. Cassinat, P. Guardiola, S. Chevret [et al.] // Blood.- 2000.- 96.- P. 859–863.
6. Jorgensen M. H. Does breast feeding influence liver biochemistry? / M. N. Jorgensen, P. Ott, A. Juul [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr.- 2003.- 37.- P.559–565.
7. Ohama K. Alpha-fetoprotein (AFP)levels in normal children / K. Ohama, H. Nagase, K. Ogino [et al.] // Eur j Pediatr Surg.- 1997.- 7 .- P. 267-269.
8. Deutsch H. F. Chemistry and biology of alpha-fetoprotein/ H. F. Deutsch // AdvCancer Res.- 1991.- 56.- P.253–312.
9. Manganaro R. Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in breastfed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemia / R. Manganaro, L. Marseglai, C. Mami [et al.] // Early Human Development.- 2008.- 84.- P.487–490.

Максимальний показник АФП у дітей I групи був $953 \pm 28,5$ нг/мл, мінімальний – $513,4 \pm 28,5$ нг/мл; в II групі - максимальний показник АФП – $953 \pm 28,4$ нг/мл, а мінімальний – $483,5 \pm 28,4$ нг/мл.

Проведено аналіз вмісту АФП в залежності від виразності трансаміназ. Так, діти із затяжною жовтяницею новонароджених та підвищеним показником печінкових трансаміназ: АЛАТ в середньому був в межах $47,5 \pm 6,3$ Од/л; АсАТ $64,7 \pm 13,7$ Од/л, мали показники АФП достовірно вищі - АФП - $793,5 \pm 31,5$ нг/мл; тоді як у дітей з низькими трансаміназами показник АФП був $700,9 \pm 33,7$ нг/мл ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про те, що у дітей із перебігом жовтяниці більше 1 місяця, спостерігався максимальний показник АФП сироватки крові, що може свідчити про роль пошкодження гепатоцитів у генезі затяжної жовтяниці новонароджених на тлі грудного вигодовування.

Висновки

У всіх дітей із затяжною жовтяницею новонароджених вміст альфа-фетопроутеїну сироватки крові був підвищеним.

Найвищий показник альфа-фетопроутеїну ($811 \pm 28,5$ нг/мл) спостерігався у дітей із тривалістю жовтяниці більше 1 місяця.

У дітей із підвищеними рівнем печінкових трансаміназ вміст альфа-фетопроутеїну був достовірно вищим.

**АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИН
У НОВОРОЖДЕННЫХ
С ЗАТЯЖНЫМИ ЖЕЛТУХАМИ***О.С. Яблонь, О. Г. Мазур***Винницкий национальный медицинский
университет им. Н. И. Пирогова МЗ Украины
(г. Винница, Украина)****Резюме**

Вступление. К факторам, которые могут влиять на развитие затяжной желтухи новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, относится повышение альфа-фетопroteина (АФП) сыворотки крови. АФП - эмбриональный гликопротеин, связывает и транспортирует огромное количество лигандов, таких как билирубин и полиненасыщенные жирные кислоты. Однако механизм повышения АФП сыворотки крови у новорожденных с затяжной желтухой остается открытым.

Цель: Определение альфа-фетопroteина сыворотки крови у детей с затяжной желтухой, которые находились на грудном вскармливании.

Материалы и методы. Было обследовано 53 ребенка, которые находились на стационарном лечении по поводу затяжной желтухи новорожденных. Дети были распределены на группы в зависимости от длительности желтухи. В I группу включено 22 ребенка с длительностью желтухи больше 1 месяца, во II группу - 18 детей с длительностью желтухи до 1 месяца, III группу (сравнения) составили 13 детей с физиологичной желтухой новорожденных. Все дети находились на грудном вскармливании.

Результаты и их обсуждение. При биохимическом исследовании крови у детей I и II групп отмечалось повышение уровня общего билирубина сыворотки крови за счет его непрямой фракции: среднее значение общего билирубина сыворотки крови у детей I группы составило $264,9 \pm 15,5$ мкмоль/л; II группы - $285,2 \pm 12,8$ мкмоль/л, что достоверно превышало показатели детей группы сравнения - $185,2 \pm 6,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Содержимое АФП сыворотки крови было повышенным в группах детей, вовлеченных в исследование. В I группе уровень АФП в среднем составило $811,12 \pm 28,56$ нг/мл; в II группе - $763,1 \pm 28,4$ нг/мл, что достоверно превышало значение АФП детей группы сравнения - $452 \pm 57,9$ нг/мл ($p < 0,05$).

У каждого третьего ребенка с затяжной желтухой отмечался повышенный уровень печеночных трансаминаз. Дети с затяжной желтухой и повышенным показателем печеночных трансаминаз: АЛАТ в среднем был в пределах $47,5 \pm 6,3$ От/л; АсАТ $64,7 \pm 13,7$ От/л, имели показатели АФП достоверно более высокие - АФП - $793,5 \pm 31,5$ нг/мл; тогда как у детей с низкими трансаминазами показатель АФП составлял $700,9 \pm 33,7$ нг/мл ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с наиболее длительным течением желтухи наблюдался максимальный показатель альфа-фетопroteина сыворотки крови, что свидетельствует о роли повреждения гепатоцитов в генезе затяжной желтухи новорожденных. У детей с повышенным уровнем печеночных трансаминаз содержание альфа-фетопroteина было достоверно выше.

Ключевые слова: затяжная желтуха, новорожденные, билирубин, печеночные трансаминазы, альфа-фетопroteин.

**ALPHA-FETOPROTEIN
AND PROLONGED
NEONATAL JAUNDICE***O. Yablon, O. Mazur***Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical
University
(Vinnitsya, Ukraine)****Summary.**

Introduction. The factors that may influence the development of prolonged neonatal jaundice in children that are breastfed, an increased levels of serum alpha-fetoprotein (AFP). AFP is a fetal glycoprotein binds and transport a variety of ligands such as bilirubin and fatty acids. However, the mechanism by which AFP levels are elevated in newborns with prolonged jaundice remains to be clarified.

Aim of work. To determine content of serum alpha-fetoprotein in newborns with prolonged jaundice, who were breastfed.

Material and methods. 53 children with prolonged neonatal jaundice were admitted to the hospital. The children were divided into groups depending on the duration of jaundice. The first group included 22 children with the duration of jaundice of more than 1 month, II group included 18 children with the duration of jaundice up to 1 month, III group (comparison) was 13 children with physiological jaundice of the newborn. All children were breastfed.

Results. In the biochemical blood analysis there was an increase in the concentration of serum total bilirubin due to its indirect fraction of group I and II: mean levels of total bilirubin in blood serum in the children in group I were $264,9 \pm 15,5$ $\mu\text{mol/l}$; II group - $285,2 \pm 12,8$ $\mu\text{mol/l}$ ($p > 0,05$), which was significantly outperforming in children of comparison group - $185,2 \pm 6,3$ $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$).

The serum levels of AFP were increased in the groups of children involved in the study. Thus, in group I, the mean levels of AFP $811,12 \pm 28,56$ ng/ml; in group II - $763,1 \pm 28,4$ ng/ml, which were significantly higher than the values of serum AFP levels in children of the comparison group - $452 \pm 57,9$ ng/ml ($p < 0,05$).

Every third child with prolonged jaundice was observed an increased content of hepatic transaminases. Thus, children with prolonged jaundice and an increased rate of hepatic transaminases: mean АLАТ was in the range of $47,5 \pm 6,3$ U/l; АsАТ $64,7 \pm 13,7$ Per U/l, had significantly higher levels of serum AFP - $793,5 \pm 31,5$ ng/ml; although in children with low transaminase levels of serum AFP was $700,9 \pm 33,7$ ng/ml ($p < 0,05$).

Conclusion. The findings suggest that children with the most prolonged course of jaundice, observed the maximum content of serum alpha-fetoprotein, indicating the role of damage of hepatocytes in the genesis of prolonged neonatal jaundice. In children with elevated hepatic transaminases levels of serum alpha-fetoprotein were significantly higher.

Keywords: prolonged jaundice, newborns, bilirubin, hepatic transaminases, alpha-fetoprotein.

Контактна інформація:

Яблонь Ольга Степанівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

Контактна адреса: вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21027, Україна.

Контактний телефон: +38 (067) 9548557. Факс: +38 (043) 2552048.

e-mail: oyablon@gmail.com

Контактная информация:

Яблонь Ольга Степановна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова (г. Винница, Украина).

Контактный адрес: ул. Пирогова, 56, г.Винница, 21027, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 9548557. Факс: +38 (043) 2552048.

e-mail: oyablon@gmail.com

Contact Information:

Yablon Olga - MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Vinnitsya National Medical University after named Pirogov (Vinnitsya, Ukraine).

Contact Address: Pirogov Str, 56, Vinnitsya, 21027, Ukraine.

Phone: +38 (067) 9548557. Fax: +38 (043) 2552048

e-mail: oyablon@gmail.com

УДК: 616.13/14+616.16] – 053.2 – 07

ПРОМЕНЕВІ МЕТОДИ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ
СУДИННИХ АНОМАЛІЙ У ДІТЕЙ**Бензар І.М.**¹, **Морковкіна Г.Є.**²,
Таммо Раад²Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця¹
ДУ «НПМЦ кардіології і кардіохірургії»²
(м. Київ, Україна)**Резюме**

Вступ. Клінічний діагноз судинних аномалій нерідко є складним. Різні інструментальні методи обстеження мають різну інформативність в плані візуалізації судинних аномалій.

Мета: встановити діагностичну цінність та інформативність різних способів візуалізації судинних аномалій у дітей.

Матеріали і методи. У дослідження включено 194 пацієнта з судинними аномаліями віком від 1 місяця до 16 років. Згідно оновленої класифікації ISSVA 2014 року, судинні аномалії поділяли на судинні пухлини і судинні мальформації (СМ). Судинні пухлини діагностовано у 95 пацієнтів, зокрема, інфантильні гемангіоми (ІГ) м'яких тканин (80,0%), гемангіоми печінки (5,3%), ІГ дихальних шляхів (5,3%), ІГ у складі РНАСЕ синдрому (2,1%), у 7 (7,3%) діагностовано рідкісні судинні пухлини. У 99 пацієнтів діагностовано СМ: лімфатичні мальформації (ЛМ) у 86,8%, венозні мальформації (ВМ) у 8,1%, у 5,1% дітей комбіновані СМ.

Результати дослідження. УЗД виконували усім пацієнтам при первинному звертанні та в динаміці. Ступінь активності ІГ визначали за співвідношенням судин малого діаметру та солідної тканини. КТ з контрастуванням та МРТ виконано у 5,3% пацієнтів з ІГ з нетиповою клінічною картиною та з ураженням дихальних шляхів (9,3%). Для підтвердження діагнозу гемангіом печінки виконано КТ з в/в контрастуванням. У 4,4% пацієнтів з відмежованими кістозними ЛМ виконано лише УЗД, усім іншим пацієнтам проведено МРТ. КТ виконано у 5 (10,2%) дітей з ЛМ голови і шиї та симптомами компресії дихальних шляхів як невідкладну діагностичну процедуру. Для ВМ характерним є утворення флеболітів, які можна виявити як при УЗД, так при рентгенологічному обстеженні, для визначення розповсюдження процесу найбільш інформативним є МРТ. Артеріовенозна мальформація в режимі КДС нагадує ІГ у фазі проліферації. У дітей старшого віку додатково необхідно виконати КТ з контрастуванням, за необхідності – і селективну ангиографію.

Висновки. Для діагностики судинних аномалій первинним методом дослідження є УЗД. «Золотим стандартом» діагностики СМ з повільним кровотоком є МРТ. Для діагностики СМ з швидким кровотоком інформативним є КТ з в/в контрастуванням.

Ключові слова: Судинні пухлини, судинні мальформації, ISSVA класифікація, УЗД, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія

Вступ

Клінічний діагноз судинних аномалій нерідко є складним навіть для міждисциплінарних спеціалізованих центрів, оскільки ці ураження можуть маскувати одне одного і деякі злякисні новоутворення [1]. У багатьох випадках досвідчений клініцист може встановити діагноз, базуючись на анамнезі захворювання та результатах фізикального обстеження [2]. Проте не слід гіперболізувати діагностику, виключно спираючись на власному досвіді. Більш як половина пацієнтів з судинними мальформаціями, які потрапили до Бостонської дитячої клініки судинних аномалій, поступали з невірним діагнозом [3]. Складні форми потребують ретельного обстеження із застосуванням сучасних методик і технічних засобів. Різні інструментальні методи обстеження, до яких належать оглядова рентгенографія, ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія та ангиографія (КТ-ангиографія), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та селективна ангиографія мають різну інформативність з огляду візуалізації судинних аномалій.

Мета роботи: встановлення діагностичної цінності та інформативності зазначених способів дослідження з метою визначення оптимального

діагностичного алгоритму, що дозволить у максимально короткий час встановити клінічний діагноз, уникнути необґрунтованих діагностичних процедур та запізнілої чи невірної діагностики.

Матеріали і методи

У дослідження включено 194 пацієнта з судинними аномаліями віком від 1 місяця до 16 років, які проходили обстеження та лікування на базі НДСЛ «ОХМАТДИТ» з січня 2011 року до січня 2015 року. За основу прийнято оновлену класифікацію ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies – Всесвітнього товариства з вивчення судинних аномалій), прийняту у 2014 році в Мельбурні, Австралія [4]. Судинні аномалії поділяли на судинні пухлини і судинні мальформації (СМ).

Судинні пухлини діагностовано у 95 пацієнтів, судинні мальформації – у 99 осіб. Серед судинних пухлин переважали інфантильні гемангіоми (ІГ) м'яких тканин, які діагностовано у 76 дітей, що складало 80,0%, гемангіоми печінки виявлено у 5 дітей (5,3%), гемангіоми дихальних шляхів – у 5 (5,3%) пацієнтів, гемангіоми у складі РНАСЕ синдрому у 2 двох (2,1%) дітей, у 7 дітей (7,3%) діагностовано рідкісні судинні пухлини: вроджена гемангіома (n=4), китицева ангиома (n=1), ка-

пошиформна гемангіоендотеліома (n=2).

У більшості пацієнтів з групи судинних мальформацій діагностовано лімфатичні мальформації (n=86), що складає 86,8%, венозні мальформації виявлено у 8 дітей (8,1%), в інших 5 (5,1%) пацієнтів були комбіновані судинні мальформації: артеріовенозна в 1 пацієнта, у двох – CLOVES-синдром, та у двох синдром Кліппеля-Треноне.

При поступленні в клініку усім пацієнтам виконували УЗ-дослідження апаратом «Philips» з лінійним датчиком 12-3 МГц у режимах сірої шкали, кольорового доплерівського сканування (КДС) та частково у режимі Доплера. У всіх дітей обстеження проводилося без седації. При УЗ скануванні визначали наступні характеристики: поширення, інфільтрація навколишніх тканин, артеріальне кровопостачання, венозний дренаж.

КТ виконували на апараті Siemens Somatom Definition AS. Для контрастування використовували йодовмісний водорозчинний контрастний середник у дозі від 0,5 до 2,0 мл/кг маси тіла в залежності від віку. При оцінюванні результатів КТ враховували наступні ознаки: локалізація судинних аномалій, розміри, структура, щільність, інтенсивність накопичення контрасту, привідні та дренажні судини, наявність тромбозів, кальцинатів. МРТ виконували на апараті Siemens Avanto 1,5T для уточнення ступеня ураження, топічної діагностики судинних аномалій, та відношення до навколишніх структур.

Результати дослідження

УЗД виконували усім пацієнтам первинно (до застосування інших променевих методів діагностики) та в динаміці для визначення перебігу захворювання, контролю результатів лікування. Кожному пацієнту виконано від 5 до 18 досліджень, у середньому 8,4 діагностичних процедур, інтервал між дослідженнями визначали на основі характеру основного захворювання, важкості перебігу, ускладнень, способів лікування, загалом він складав від 1 доби до трьох місяців. У режимі сірої шкали визначали ехоструктуру, розміри, розповсюдженість судинних утворень.

Інфантильні гемангіоми являють собою гіпо- або гіперехогенні новоутворення, чітко відмежовані від навколишніх тканин, без вираженої капсули. Для фази проліферації характерна гіпоехогенна дольчаста структура (Рис. 1а), у фазі інволюції ІГ набуває гіперехогенної структури (Рис. 1б).



Рис. 1. Хлопчик М., інфантильна гемангіома паротидної ділянки. А – вік 4 місяці, фаза проліферації, гіпоехогенний дольчастий утвір. В – вік 9 місяців, фаза стабілізації, утворення набуває гіперехогенної структури

Ступінь активності гемангіом визначали на основі УЗД в режимі КДС (кольорового доплерівського сканування) за співвідношенням судин малого діаметру та солідної тканини [5]. Відпо-

відно до структури, інтенсивності кровотоку, діаметру судин, частки безсудинних ділянок виділяли 4 фази розвитку гемангіом: продромальну, проліферації, стабілізації, регресу. У продромальній (доклінічній) фазі структура ІГ не визначається, проте інколи можна відмітити припіднімання шкіри або гіперехогенну структуру у дермі. У фазі проліферації ІГ в режимі КДС виявляють максимальну мікроциркуляцію, практично відсутні ділянки невазуляризованої тканини. Фаза дозрівання (стабілізації) характеризується зниженням проліферації вдвічі, що при УЗ-дослідженні в режимі КДС відображається формуванням великих дренажних вен і появою безсудинних ділянок (Рис. 2).



Рис. 2. Дівчинка К., 5 місяців, ІГ обличчя, фаза проліферації, УЗД в режимі ЦДК виявляє інтенсивну васкуляризацію

Поява гіперехогенних ділянок, зменшення кількості судин свідчить про початок фіброзно-жирової трансформації та інволюції (регресу) гемангіоми.

Додаткові методи дослідження, зокрема, КТ з внутрішньовенним контрастуванням (n=2) та МРТ (n=2) виконано у 4 (5,3%) пацієнтів з нетиповою клінічною картиною, глибоким розташуванням, відсутністю характерних змін шкіри (Рис. 3).

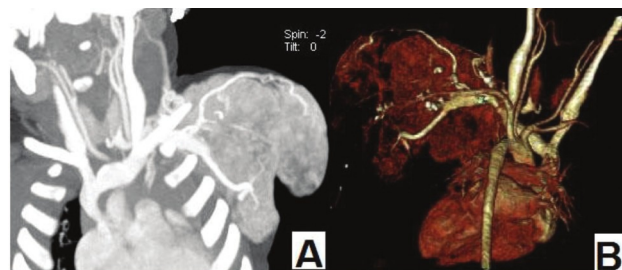


Рис. 3. Дівчинка К., 8 місяців, гемангіома м'яких тканин передньої поверхні грудної клітки та плеча. КТ: мал. А- тонкий МІР та мал. В - VRT-реконструкції. Кровопостачання та дренажування гемангіоми забезпечується за рахунок а.еt v.subclavia.

У пацієнтів з RHACE-синдромом (n=2) проведено КТ з контрастуванням з метою встановлення ступеню компресії дихальних шляхів (Рис. 4).

Усім пацієнтам з ізольованими ІГ дихальних шляхів, окрім ендоскопічних методів дослідження, виконано променеві методи дослідження: КТ з контрастуванням (n=4) та МРТ (n=1) (Рис. 5).

Для гемангіом печінки УЗД є скринінговим методом, для підтвердження діагнозу та визначення форми захворювання усім 5 пацієнтам виконано КТ з в/в контрастуванням (Рис. 6).

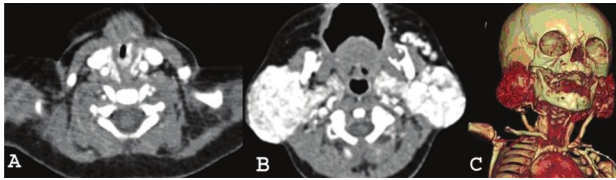


Рис. 4. Дівчинка Б., 4 місяці, РНАСЕ-синдром. КТ з контрастуванням: А – ІГ трахеї зі звуженням просвіту, В – двобічні ІГ м'яких тканин обличчя, С – VRT-реконструкція.

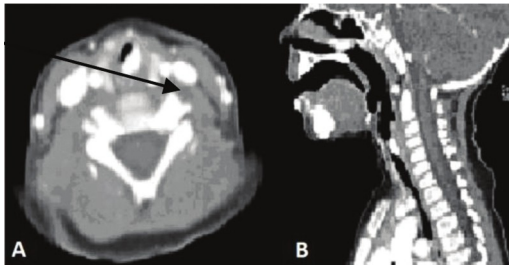


Рис. 5. Хлопчик С., 5 місяців, ІГ трахеї з порушенням прохідності дихальних шляхів (стрілка). КТ- зображення: А – аксіальна проекція, В – сагітальна проекція



Рис. 6. Хлопчик С., 3 місяців, гемангіоми печінки, КТ- зображення, аксіальна проекція: А – артеріальна фаза, В – портальна фаза, С-відстрочена фаза.

Ультразвуковою ознакою кістозних лімфатичних мальформацій (ЛМ) є наявність гіпо- або анехогенних кіст, виповнених рідинним вмістом з наявністю тонких перетинок (Рис. 7). У режимі КЛС кровоток у власне кістах відсутній, визначається у перетинках.

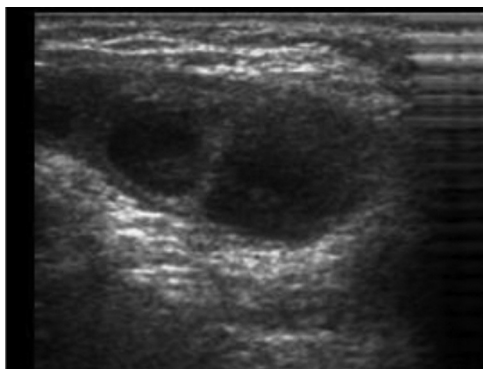


Рис. 7. Дівчинка К., 8 місяців. ЛМ латеральної поверхні шиї. УЗД в режимі сірої шкали виявляє гіпоехогенний (рідинний) утвір з перетинками

Дрібнокістозні ЛМ візуалізуються як гіперехогенні структури, без чітких кістозних утворень. Виключно ультразвукове дослідження виконано у 3-х (4,4%) пацієнтів з кістозними формами ЛМ. Це діти з відмежованими, поверхневими ЛМ. Усім іншим пацієнтам проведено МРТ. Згідно результатів МРТ, окрім визначення розмірів утворення, розмірів кіст, що утворюють цю лімфатичну мальформацію, визна-

чали її поширення і співвідношення з сусідніми органами. Відповідно до об'єму кіст ЛМ класифікували на великокістозні, дрібнокістозні та змішані (Рис. 8).

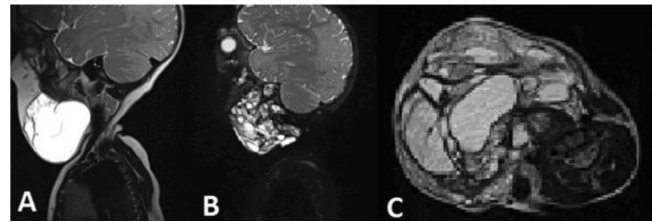


Рис. 8. МРТ в режимі Т2-Т3, сагітальна проекція. А – великокістозна ЛМ обличчя і шиї, В – дрібнокістозна ЛМ голови, шиї, С – змішана ЛМ шиї

Крововилив в порожнину кісти ЛМ призводить до зміни її структури, що можна виявити за зміною ехоструктури при УЗД, та більш інформативною є МРТ (Рис. 9).

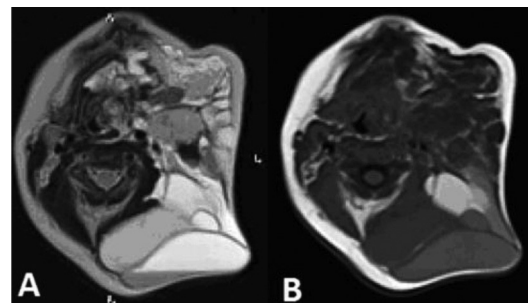


Рис. 9. МРТ у пацієнта з ЛМ лівої половини шиї, стисненням трахеї, огортанням судин шиї, з крововиливом на різних стадіях. Кісти різної структури – гіперінтенсивний сигнал на Т2 (А) з горизонтальним гіпоінтенсивним рівнем у зоні крововиливу (гостра фаза) на Т2 та Т1 (В). Кісти з гіперінтенсивним сигналом на Т1 та Т2 свідчать про підгостру стадію крововиливу

КТ виконано у 5 (10,2%) дітей з ЛМ голови і шиї та симптомами компресії дихальних шляхів як невідкладну діагностичну процедуру.

У пацієнтів з первинною лімфедомою необхідність у проведенні МРТ виникла у трьох випадках (20%), коли необхідно було виключити інші причини лімфатичного набряку. Для діагностики захворювання в типових випадках достатньо клінічного дослідження та УЗД судин кінцівок. Для лімфедоми характерною ознакою при МРТ є потовщення підшкірної клітковини, яка має вигляд «медових стільників» (Рис. 10).

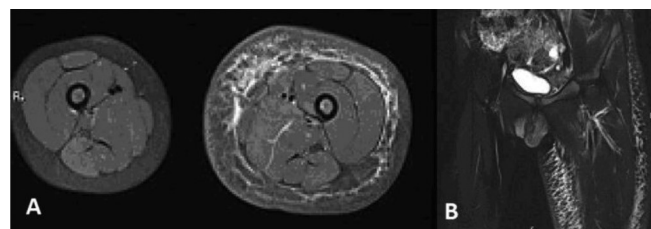


Рис. 10. Дівчинка П., 3 роки. Первинна лімфедома лівої нижньої кінцівки. МРТ в режимі Т2-STIR: А – аксіальна проекція, В – фронтальна проекція. Потовщення та набряк підшкірної клітковини у вигляді «медових стільників»

КТ з контрастуванням проведено у двох пацієнтів з ознаками лімфатичного набряку нижніх кінцівок. В одного хлопчика 14 років невідповідність змін шкіри, які характерні для IV стадії лімфедми, та змін підшкірної клітковини, що відповідають I-II стадії захворювання, виникла необхідність у проведенні біопсії шкіри. За результатами гістологічного дослідження встановлено діагноз китицевої ангиоми.

Для венозних мальформацій (ВМ) характерним є утворення флеболітів, які можна виявити як при УЗД, так при рентгенологічному обстеженні, зокрема, оглядовій рентгенографії, комп'ютерній томографії, проте для визначення розповсюдження процесу найбільш інформативним є МРТ (Рис. 11), яку виконували перед початком лікування усім пацієнтам.



Рис. 11. Хлопчик П., 8 років. Венозна мальформація плечового поясу зліва. А, В – КТ з контрастуванням (А-MPR- фронтальна площина, В – MIP-реконструкція) – виявлено множинні флеболіти. С- з допомогою МРТ в режимі T2 краще видно ступінь ураження та співвідношення до навколишніх тканин

АВМ з формуванням «вогнища» патологічних судин при УЗД в режимі ЦДК має таку ж ехокартину, як ІГ у фазі проліферації. Якщо такі УЗ-ознаки виявляють у дітей старше 2-х років, необхідно виконати КТ з контрастуванням, за необхідності, селективну ангиографію (Рис. 12).

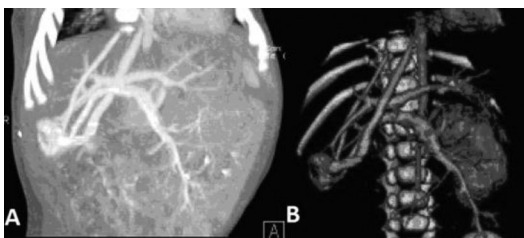


Рис. 12. КТ пацієнта 3 міс з артеріовенозною мальформацією, А-MIP-реконструкція, В-VRT-реконструкція

Для діагностики синдромальних форм змішаних мальформацій, у яких переважають мальформації з повільним кровотоком, зокрема, CLOVES-синдром (n=2) та синдром Кліппеля-Треноне (n=2) оптимально виконати МРТ.

Обговорення

Наявність численних способів візуалізації, їх відносна доступність може стати причиною використання в одного пацієнта багатьох досліджень, нерідко інвазивних і недостатньо інформативних. Тому, з метою уникнення необґрунтованих діагностичних процедур та запізнілої чи невірної діагностики, доцільно впроваджувати локальний діагностичний алгоритм [6]. Навіть якщо пацієнт звертається в спеціалізовану клініку з результатами попередніх досліджень, першим обстеженням повинно бути УЗД з використанням режиму Допплера. У дітей з типовими про-

явами судинних аномалій первинне УЗ-сканування дозволить відрізнити судинні пухлини, мальформації з повільним (ВМ або ЛМ) та швидким (АВМ) кровотоком. При гемангіомах УЗД проводиться з метою діагностики, а також для моніторингу ефективності медикаментозної терапії і для визначення показань до оперативного лікування.

Патогномонічною ознакою кістозних ЛМ є наявність гіпо- або анехогенних кіст, виповнених рідинним вмістом з наявністю тонких перетинок [7]. Кровоток у власне кістах відсутній, а у перетинках визначається. Проте ці ознаки не властиві дрібно-кістозним формам лімфатичних мальформацій, які внаслідок наявності множинних перетинок візуалізуються як гіперехогенні структури, у яких також може визначитися кровоток [8]. Проте, навіть у до-свідчених руках, диференційний діагноз судинних пухлин з судинними мальформаціями є складним. Можливості вимірювання розмірів судинних мальформацій під час ультразвукового обстеження обмежені, що пояснюється маленьким акустичним вікном та утрудненою візуалізацією цілісного ураження під час одного сканування [9].

МРТ є неінвазивним та інформативним способом діагностики судинних мальформацій, який базується на визначенні структури, розповсюдженості та гемодинамічних характеристиках [10]. За його допомогою можна визначити анатомічні співвідношення між судинними ураженнями і сусідніми органами, нервами, сухожиллями і м'язами. МРТ візуалізація у режимах T1 і T2, T2-STIR є золотим стандартом діагностики судинних мальформацій з повільним кровотоком. Для діагностики інфантильних гемангіом МРТ використовують зрідка, лише у сумнівних випадках, при глибоких ураженнях і не зміненій шкірі, коли необхідно визначити розповсюдженість процесу, для визначення тактики лікування та оцінки його ефективності [11].

КТ з контрастуванням має ряд переваг у випадку діагностики судинних аномалій внутрішніх органів, кишечника і легень, для візуалізації судин, які кровопостають та дрениують новоутворення. Додатково при КТ можна виявити флеболіти, що характерно для венозних мальформацій, а також кісткову атрофію в результаті тривалої компресії [12].

Проведення МРТ вимагає 20 хвилин або більше, у дітей молодшого віку обстеження проводять з використанням седатії. На відміну від МРТ, проведення КТ триває менше хвилини і може бути швидкою альтернативою у пацієнтів з нестабільним станом, серцево-судинною чи дихальною недостатністю. Крім того, КТ застосовують у випадку протипоказань до проведення МРТ, зокрема, за наявності водія ритму, хірургічних кліпс, які можуть спричинити магнітні артефакти [13].

Якщо у пацієнта нетипова хронологія історії захворювання (ураження з'явилося гостро або не проявлялось роками), або попередні результати обстеження виявили неспецифічні, неоднозначні ознаки, можливо, необхідно використати альтернативні способи діагностики, інші способи візуалізації або біопсію [14].

Висновки. Для діагностики судинних аномалій первинним методом дослідження є УЗД в режимі сірої шкали, КДС та Допплера. «Золотим стандартом» діагностики судинних мальформацій з повільним кровотоком є МРТ. За його допомогою можна визна-

чити анатомічні співвідношення між судинними ураженнями і сусідніми органами, нервами, сухожиллями і м'язами. Недоліком методу МРТ є тривалість обстеження та необхідність седації у дітей молодшого віку. Для діагностики судинних мальформацій з швидким кровотоком інформативним є КТ з в/в контрастуванням. У випадках нетипового клінічного перебігу, відсутності характерних ознак при різних

способах візуалізації, необхідно виконати біопсію.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальше вивчення можливостей неінвазивних методів діагностики судинних аномалій у дітей, які впроваджуються в практичну медицину з розвитком технічних можливостей, зокрема, динамічної МРТ.

Література

1. Christison-Lagay E.R. Vascular Anomalies / E.R. Christison-Lagay, S.J. Fishman // Surg Clin N Am, 2006 – Vol. 86 – P. 393–425.
2. Domp Martin A. Venous Malformation: update on etiopathogenesis, diagnosis & management / A. Domp Martin, M. Vikkula, L.M. Boon // Phlebology, 2010 – Vol. 25(5) – P. 224–235.
3. Konez O. Magnetic resonance of vascular anomalies / O. Konez, P.E. Burrows // Magn Reson Imaging Clin N Am, 2002 – Vol. 10(2) – P. 363–388.
4. Wassef M. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies / M. Wassef, F. Blei, D. Adams, A. [et al] // Pediatrics, 2015 – Vol. 136 (1) – P. e203 – e215.
5. Бензар І.М. Оцінка клінічної активності та ефективності лікування інфантильних гемангіом з допомогою ультразвукового сканування / І.М. Бензар, О.К. Полулях // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014.-, Т. IV, № 3 (13). – С. 208 – 213.
6. Legiehn G. M. A Step-by-Step Practical Approach to Imaging Diagnosis and Interventional Radiologic Therapy in Vascular Malformations / G. M. Legiehn, M.K.S. Heran // Semin Intervent Radiol, 2010 – Vol. 27(2) – P. 209–231.
7. Burrows P. Radiological Imaging in Vascular Malformations In: Mulliken & Young's Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations / Patricia E. Burrows, John B. Mulliken, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013 – P. 392–479.
8. Dubois J. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know / J. Dubois, M. Alison // Pediatr Radiol, 2010 – Vol. 40 (6) – P. 895–905.
9. Trop I. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US / I. Trop, J. Dubois, L. Guibaud, G. Beaudoin // Radiology, 1999 – Vol. 212(3) – P. 841–845.
10. Moukaddam H. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors / H. Moukaddam, J. Pollak, A.H. Haims // Skeletal Radiology, 2009. – Vol. 38 – No 6 – P. 535–547.
11. Flors L. MR Imaging of Soft-Tissue Vascular Malformations: Diagnosis, Classification, and Therapy Follow-up / L. Flors, C. Leiva-Salinas, I. M. Maged, P. T. Norton, A.H. Matsumoto, J. F. Angle, H. Bonatti, A. Whan Park, E. A. Ahmad, U. Bozlar, MD, A. M. Housseini, T. E. Huerta, K. D. Hagspiel // RadioGraphics, 2011 – Vol. 31 – P. 1321–1340.
12. Legiehn G. M. Venous malformations: classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management / G. M. Legiehn, M.K. Heran // Radiol Clin North Am, 2008 – Vol. 46 – P. 545–597.
13. Bittles M.A. Multidetector CT angiography of pediatric vascular malformations and hemangiomas: utility of 3-D reformatting in differential diagnosis / M.A., Bittles M.K. Sidhu, R.W. Sze, L.S. Finn, V. Ghioni, J.A. Perkins // Pediatr Radiol., 2005 - Vol. 35(11) – P. 1100–1106.
14. Legiehn G. M. A Step-by-Step Practical Approach to Imaging Diagnosis and Interventional Radiologic Therapy in Vascular Malformations / G. M. Legiehn, M.K.S. Heran // Semin Intervent Radiol, 2010 – Vol. 27(2) – P. 209–231.

ЛУЧЕВЫЕ СПОСОБЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СОСУДИСТЫХ АНОМАЛИЙ У ДЕТЕЙ

Бензар И.Н.¹, Морковкина А.Е.², Таммо Раад²

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца¹

ГУ «НМЦ кардиологии и кардиохирургии»²
(г. Киев, Украина)

Резюме

Вступление. Клинический диагноз сосудистых аномалий у детей часто вызывает существенные затруднения. Различные инструментальные методы обследования имеют разную информативность в плане визуализации сосудистых аномалий.

Цель: установить диагностическую ценность и информативность различных способов визуализации сосудистых аномалий у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 194 пациента с сосудистыми аномалиями в возрасте от

RADIOLOGICAL VISUALIZATION OF VASCULAR ANOMALIES IN CHILDREN

Benzar I.¹, Morkovkina A.², Tammo Raad²

Bogomolets National Medical University¹

Research Center of Cardiology
and Cardiac Surgery²
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Background. Clinical diagnosis of vascular anomalies is often difficult. The informative of different instrumental evaluations isn't the same in terms of visualization of vascular anomalies.

Purpose: to establish the diagnostic value and informative of different visualization's methods of vascular anomalies in children.

Methods. The study included 194 patients with vascular anomalies in age from 1 month to 16 years. According to the updated ISSVA classification 2014, vascular anomalies

1 місяця до 16 лет. Согласно обновленной классификации ISSVA 2014 года, сосудистые аномалии разделяли на сосудистые опухоли и сосудистые мальформации (СМ). Сосудистые опухоли диагностированы у 95 пациентов, в частности, инфантильные гемангиомы (ИГ) мягких тканей (80,0%), гемангиомы печени (5,3%), ИГ дыхательных путей (5,3%), ИГ в составе PHACE синдрома (2,1%), у 7 (7,3%) диагностированы редкие сосудистые опухоли. В 99 пациентов диагностированы СМ: лимфатические мальформации (ЛМ) в 86,8%, венозные мальформации (ВМ) в 8,1%, в 5,1% детей диагностированы комбинированные СМ.

Результаты исследования. УЗИ выполняли всем пациентам при первичном обращении и в динамике. Степень активности ИГ определяли по соотношению сосудов малого диаметра и солидной ткани. КТ с контрастированием и МРТ выполнено в 5,3% пациентов с ИГ с нетипичной клинической картиной и с поражением дыхательных путей (9,3%). Для подтверждения диагноза гемангиом печени выполнено КТ с в/в контрастированием. У 3-х (4,4%) пациентов с ограниченными кистозными ЛМ выполнено только УЗИ, всем остальным пациентам проведено МРТ. КТ выполнено в 5 (10,2%) детей с ЛМ головы и шеи и симптомами компрессии дыхательных путей как неотложную диагностическую процедуру. Для ВМ характерно образование флеболитов, которые можно обнаружить как при УЗИ, так при рентгенологическом обследовании, для определения распространения процесса наиболее информативным является МРТ. Артериовенозная мальформация в режиме ЦДС имеет такую же эхокартину, как ИГ в фазе пролиферации. У детей старшего возраста дополнительно необходимо выполнить КТ с контрастированием.

Выводы. Для диагностики сосудистых аномалий первичным методом исследования является УЗИ. «Золотым стандартом» диагностики сосудистых мальформаций с медленным кровотоком является МРТ. Для диагностики СМ с быстрым кровотоком информативным является КТ с в/в контрастированием.

Ключевые слова: Сосудистые опухоли, сосудистые мальформации, ISSVA классификация, УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

divided into vascular tumors and vascular malformations (VMs). Vascular tumors are diagnosed in 95 patients, in particular, infantile hemangiomas (IHs) of soft tissues (80.0%), liver hemangiomas (5.3%), airways IHs (5.3%), IHs as a part of PHACE syndrome (2.1%). Rare vascular tumors were in 7 (7.3%) patients. In 99 patients VMs diagnosed: lymphatic malformations (LM) in 86.8%, venous malformations in 8.1%, and combined VMs in 5.1% of children.

Results. Ultrasound examinations performed as a primary method and follow-up studies. The activity of IHs was determined by the ratio of small diameter vessels and solid tissue. CT with contrast enhanced and MRI performed in 5.3% patients with IHs of soft tissue with atypical clinical presentations and in patients with airway IHs (9.3%). To confirm the diagnosis of the liver hemangiomas the CT with contrast enhanced performed. In 4.4% patients with well localized cystic LM performed ultrasound only, all other patients underwent MRI. CT scans performed in 10.2% children with LM of head and neck and symptoms of airway compression as emergency diagnostic procedure. The peculiarity of VM is phleboliths formation. It can be detected as ultrasound, so X-ray examination but to determine the distribution of process is the most informative is MRI. Arteriovenous malformation in CDS scale has the same characteristic as the IHs in proliferative phase. So if these features are revealed in older children CT with contrast enhanced is necessary.

Conclusions. For the diagnosis of vascular anomalies the primary investigation is ultrasound examination. The "gold standard" for diagnosis of slow-flow VM is the MRI. For the diagnosis of high flow VM informative is the CT scan with contrast enhanced.

Key words: Vascular tumors, vascular malformations, ISSVA classification, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging

Контактна інформація:

Бензар Ирина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедри дитячої хірургії НМУ ім. О.О.Богомольця (м. Київ, Україна)

Контактна адреса: Кафедра дитячої хірургії НДСЛ "Охматдит", вул.Черновола, 28/1, м.Київ, Україна.

Контактний телефон: +38 (095) 1295882

e-mail: ira_benzar@yahoo.com

Контактная информация:

Бензар Ирина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детской хирургии НМУ им. А.А.Богомольца (г. Киев, Украина)

Контактный адрес: Киев, ул.Черновола, 28/1, НДСБ "Охматдет", кафедра детской хирургии

Контактный телефон: +38(095)1295882

e-mail: ira_benzar@yahoo.com

Contact Information:

Benzar Irina, PhD, MD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery NMU them. Bogomolets (Kiev, Ukraine)

Contact Address: Department of Pediatric Surgery NDSB "Okhmatdet", Chernovola str., 28/1, Kiev, Ukraine

Phone: +38 (095) 1295882

e-mail: ira_benzar@yahoo.com

УДК: 616.149-008.341.1-053.2-089

ОЦІНКА ДЕКОМПРЕСІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
МЕЗОКАВАЛЬНОГО ШУНТУВАННЯ
В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПОРТАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙО.Г. Дубровін, О.С. Годік,
В.П. Соручан, Л.Є. ЯновичНМУ імені О.О. Богомольця, НДСЛ «Охматдит»
(м.Київ, Україна)**Резюме****Мета:** Оцінити декомпресійні властивості мезокавального шунтування у дітей з портальною гіпертензією.**Матеріали та методи.** Проведено аналіз ефективності різних видів мезокавального шунтування (МКШ) у 70-ти дітей, на основі порівняння декомпресійних властивостей МКШ, та змін портопечінкової перфузії (ППП) після шунтування. Хворі були розподілені на 2 групи: перша - 40 (57,1%) дітей, яким виконано Н- подібне МКШ (Н-МКШ); друга група- 30 (42,9)% дітей, яким проведено МКШ "бік-в-бік" ("б/б").

Проведено ретроспективний аналіз результатів мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) 52-х дітей з портальною гіпертензією (ПГ), за даними якого виділені три типи (А, В, С) будови спленомезентеріального конфлюенсу (СМК).

Результати: Первинно МКШ (n = 33, 47,1%) виконували у випадках непридатності селезінкової вени до шунтування. При повторних операціях (n = 37, 52,9%) показом до МКШ були незадовільні результати попереднього хірургічного втручання. Порівнюючи різні види МКШ встановлено, що декомпресійний ефект при виконанні МКШ "б/б" на 8,4% більше, ніж після накладання Н- подібного МКШ (Н- МКШ). Різниця змін ППП при різних видах МКШ не відмічена. Регрес варикозного розширення вен (ВРВ) стравоходу та шлунку спостерігався у всіх дітей. Рецидиви кровотечі в післяопераційному періоді відмічені у 12,9% хворих.

Відповідно до анатомічних особливостей СМК можливість виконання МКШ методом "б/б" або Н- подібного МКШ (Н-МКШ) при А та С типах СМК майже однакова (52,4% та 47,6% при А типі СМК; 47,1% та 52,9% при С типі СМК). При В типі СМК можливість виконання Н- МКШ на 28,6% більша за ймовірність накладання МКШ "б/б"

Висновки: МКШ слід розглядати, як метод вибору, враховуючи анатомічні особливості системи ворітної вени (ВВ). Запропоновані види МКШ забезпечують декомпресію портальної системи: після МКШ "б/б" тиск знижується на 35,6%; при Н- МКШ на 27,2% відповідно. Відповідно до змін ППП та динаміки регресу ВРВ, МКШ є ефективним методом попередження або зупинки кровотеч при ПГ у дітей з ефективністю 84,2%.**Ключові слова:** портальна гіпертензія, діти, мезокавальне шунтування, спленомезентеріальний конфлюенс.**Актуальність**

Дослідження останніх років вказують, що портосистемне шунтування є надійним методом лікування та первинної профілактики кровотеч у дітей з ПГ [1, 2, 3]. Виявлено, що після повної ендоскопічної іррадіації ВРВ стравоходу та шлунку, у 30% дітей спостерігаються повторні епізоди кровотечі [1]. В літературі зустрічаються лише поодинокі дослідження оцінки впливу портосистемного шунтування на ППП [1,4]. У той же час немає однозначної думки відносно чітких критеріїв вибору варіанту портосистемного анастомозу, в залежності від декомпресійних властивостей шунтів та їх впливу на ППП. При достатньому арсеналі варіантів портосистемних анастомозів (ПСА), що можуть застосовуватися в дитячому віці, досить мало уваги приділяється можливості виконання МКШ у залежності від анатомічних особливостей будови портальної системи, а саме від варіантів формування спленомезентеріального конфлюенсу (СМК) [5]. Також не встановлені чіткі критерії вибору виду МКШ у дитячому віці.

Мета: Оцінити ефективність МКШ при хірургічній корекції ПГ у дітей, відповідно до декомпресійних властивостей анастомозів та змін ППП після їх застосування.**Матеріали та методи**

З 1990 по червень 2016 року, на базі кафедри

дитячої хірургії в НДСЛ «ОХМАТДИТ» на лікуванні заходилося 499 дітей з ПГ. Хірургічне лікування проведено у 365 (73,1%) пацієнтів. У 70 (19,2%) хворих виконано МКШ. З цих хворих допечінкова форма портальної гіпертензії (ДФПГ) діагностована у 67 (95,7%) пацієнтів, печінкова форма (ПФПГ) у 3 (4,3%) хворих. Середній вік дітей становив 10 років \pm 1 місяць.

Діагностика ПГ включала: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), езофагогастроуденоскопію (ЕГДС), лабораторні методи обстеження (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові, коагулограма, скринінг маркерів гепатитів, група крові та резус фактор), та мультиспіральну комп'ютерну томографію органів черевної порожнини (МСКТ) з внутрішньовенним контрастуванням судин портальної системи.

Проведено ретроспективний аналіз результатів мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) 52-х дітей з ПГ, яким виконано МКШ.

На підставі виконаної МСКТ органів черевної порожнини (ОЧП) з в/в контрастуванням, у дітей з ПГ, нами були виділені три типи формування СМК:

- тип А - формується шляхом злиття ВБВ та СВ під кутом 90°, а НБВ впадає в СВ;
- тип В - коли НБВ та ВБВ зливаються у загальний стовбур, який вище сполучається із СВ (під кутом 90°);

• тип С - формування відбувається шляхом злиття, під гострим кутом, на одному рівні ВБВ, НБВ, та СВ.

Для оцінки ефективності хірургічного втручання, інтраопераційно вимірювали тиск в системі ВВ до- та після накладання анастомозу. Тиск вимірювався в мм. вод. ст., шляхом пункції внутрішньовенним катетером аркадної вени мезентеріального басейну. Після пункції вени катетер під'єднували до градійованого подовжувача, по якому здійснювався тік крові з аркадної вени мезентеріального басейну. Подовжувач встановлювали вертикально над пацієнтом, де нижній його край залишався на рівні серця, а тиск вимірювали лінійкою на позначці, де зупинявся тік крові.

Ефективність МКШ оцінювали за даними результатів УЗД ОЧП на 7- 10 післяопераційну добу, для оцінки прохідності та функції анастомозу, визначення змін ППП. Строки спостереження були 1-3-6-12-24 місяці після операційного втручання.

Всі хворі були розподілені за варіантом виконаного МКШ: перша група – діти, яким виконано Н- МКШ з використанням аутотрансплантату з лівої внутрішньої яремної вени $n = 40$ (57,1%); друга група - пацієнти, яким накладені МКШ “б/б” $n = 30$ (42,9%). МКШ “б/б” виконували при відстані між венхньою брижовою веною (ВБВ) та нижньою порожнистою веною (НПВ) до 2 см.

Результати та їх обговорення

У дітей, яким виконано МКШ ($n = 70$) первинним проявом ПГ була кровотеча з ВРВ стравоходу та шлунку у 62 (88,6%) хворих. При вивченні анамнезу цих дітей, встановлені причини ПГ: ідеопатична кавернозна трансформація ВВ (ДфПГ) - у 48 (71,6%) пацієнтів; тромбоз ВВ внаслідок катетеризації пупкової вени в періоді новонародженості та омфаліт у 19 (28,4%) хворих (ДфПГ); причиною ПфПГ в 2 випадках був ідеопатичний фіброз печінки та у одного хворого цироз печінки внаслідок вірусного гепатиту.

За результатами передопераційного обстеження виявлені наступні ускладнення ПГ: у всіх хворих ($n = 70$, 100%) спостерігалися ВРВ та спленомегалія; гіперспленізм та гастропатія відмічені у 55 дітей (78,6%).

За ступенем ВРВ пацієнти розподілилися наступним чином: 1-й ступінь ВРВ відмічено у 3-х дітей (4,3%); 2-й ступінь ВРВ спостерігався у 18-ти хворих (25,7%); 3-й ступінь ВРВ встановлено у 49-ти (70%) пацієнтів.

Супутня патологія відмічалася у 12 хворих (17,1%). Найчастіше спостерігалися наступні вади: ДЦП у 4-х (33,3%) дітей; дивертикул Мекеля у 2-х (16,7) пацієнтів. Іншою супутньою патологією у 6 хворих (50%) було: цукровий діабет 1-го типу; вроджена вада серця; лейкомаляція; патологія ОЧП (фрагментована селезінка, лімфангеома брижі тонкої кишки).

Показом до хірургічного втручання було: кровотеча з ВРВ стравоходу та шлунку ($n = 62$,

88,57%); загроза кровотечі з ВРВ у 4 (5,71%) хворих; спленомегалія та гіперспленізм у 4-х (5,72%) пацієнтів.

МКШ, як первинне операційне втручання, проведено у 33 (47,1%) хворих: Н- МКШ $n = 20$ (60,6%); МКШ «б/б» $n = 13$ (39,4%). Вибір МКШ при первинному операційному втручанні був обумовлений анатомічними особливостями селезінкової вени: внутрішньопанкреатичне розташування, діаметр вени до 5 мм з відстанню до ниркової вени більше 4 см, розсипний тип будови. Накладання МКШ методом бік в бік можливе було при відстані до 2 см між шунтуючими судинами, попереджаючи їх перегин. При відсутності умов для виконання МКШ «б/б», виконували Н- МКШ.

У 37 (52,9%) пацієнтів МКШ виконано після попередніх операційних втручань: Н- МКШ $n = 20$ (54,1%); МКШ “б/б” $n = 17$ (45,9%). Вибір МКШ при повторному хірургічному втручанні був обумовлений незадовільним результатом попереднього хірургічного втручання: прошивання шлунково- стравохідного переходу (ПШСП) $n=17$; спленоренального шунтування “бік-в-бік” $n= 9$; дистального спленоренального шунтування $n= 6$; ПШСП з спленектомією (СЕ) $n= 2$; СЕ $n= 2$; мезопортального шунтування (Rex- shunt) $n= 1$.

За ургентними показами хірургічне втручання було виконано у 12 (17,1%) випадках, що дало змогу зупинити кровотечу та забезпечити надійний післяопераційний гемостаз у всіх хворих.

Проводячи ретроспективний аналіз МСКТ дітей, яким виконано МКШ ($n = 52$), хворі були розподілені на 3 групи відповідно до типу формування СМК: тип А $n = 21$ (40,4%); тип В $n = 14$ (26,9%); тип С $n = 17$ (32,7%).

Співставляючи різні типи СМК в залежності від виду МКШ, при різних його видах, встановлено що:

- при А типі СМК можливість виконання МКШ “б/б” становить 52,4% ($n= 11$), а Н-МКШ- 47,6% ($n = 10$);

- при В типі СМК можливість виконання МКШ “б/б” дорівнює 35,7% ($n= 5$), а Н-МКШ- 64,3% ($n = 9$);

- при С типі СМК можливість виконання МКШ “б/б” відповідає 47,1% ($n= 8$), а Н-МКШ- 52,9% ($n = 9$).

При А та С типах СМК частота виконання МКШ “б/б” або Н-подібного варіантів розподіляється майже порівну (52,4% та 47,6%), що обумовлено мобільністю та довжиною ВБВ по відношенню до НПВ та місцем впадіння НБВ у СМК. На відміну від В типу СМК, де частота виконання Н-МКШ дорівнює 64,3%, що на нашу думку пов'язано з анатомічною будовою цього варіанту СМК, де мобільність ВБВ зменшена за рахунок прямого впадіння НБВ в ВБВ та меншою довжиною ВБВ. Таким чином, враховуючи варіанти будови СМК за результатами МСКТ ОЧП, на етапах підготовки до операційного втручання, можливе прогнозування використання варіанту МКШ.

МКШ відноситься до варіантів портосистемного шунтування не селективного типу, що наряду з високим декомпресійним ефектом може

привести до значної депорталізації печінки в післяопераційному періоді [3, 4, 6].

Середній тиск в системі ВВ до шунтування становив 360 ± 12 мм вод.ст. Встановлено що, після накладання МКШ б/б тиск в системі ВВ зменшується на 35,6% і дорівнює 232 ± 15 мм.вод.ст., а після виконання Н- МКШ на 27,2% і становить 262 ± 9 мм вод.ст. Таким чином, найбільший декомпресійний ефект відмічено при МКШ “б/б”, що на 8,4% більше від Н- МКШ.

При аналізі ендоскопічних даних встановлено, що протягом першого року після оперативного втручання у всіх хворих спостерігається регрес ВРВ. Відповідно до характеристики декомпресійних властивостей МКШ, найбільш швидкий регрес ВРВ відбувається при МКШ “б/б” в перші 6 місяців після операції, на відміну від МКШ Н-подібного типу де регрес ВРВ відбувається протягом 12 місяців.

Ускладнення спостерігалися у 9 (12,9%) пацієнтів: у 6 випадках відмічено стенозування анастомозу у термін від 1-го до 3-х років після операції; у 3-х випадках були явища гострого тромбозу анастомозу на 5-ту та 7-му післяопераційну добу.

Стенозування шунта проявлялося дисфункцією анастомозу, з поступовим збільшенням селезінки та збільшенням ступеню ВРВ, або виникненням кровотечі у різні строки післяопераційного періоду. Гострий тромбоз анастомозу проявлявся підвищенням температури тіла, збільшенням лімфореї по дренажу з черевної порожнини, наростанням

спленомегалії, відсутністю реєстрації кровотоку по анастомозу за даними УЗД або відсутністю контрастування за МСКТ, та кровотечею з ВРВ. Летальність складала 2,9% ($n = 2$): в одному випадку на тлі печінкової недостатності та геморагічного шоку при кровотечі з ВРВ стравоходу; в другому випадку летальність пов'язана з септичними ускладненнями (синдром поліорганної недостатності).

Висновки:

1. МКШ виконується при непридатності селезінкової вени до шунтування, що обумовлено анатомічними та віковими особливостями хворого при первинній хірургічній корекції, а при повторних операціях обумовлено попереднім хірургічним втручанням.

2. Відповідно до анатомічних особливостей формування А та С типів СМК, можливість виконання МКШ “б/б” або Н- МКШ розподіляється майже порівну: при А типі СМК частота виконання МКШ “б/б”- 52,4%, Н- МКШ- 47,6%; при С типі СМК частота виконання МКШ “б/б”- 47,1%, Н- МКШ- 52,9%. При В типі СМК, частота можливості виконання Н-МКШ більша на 28,6% за можливість накладання МКШ “б/б”.

3. Запропоновані варіанти МКШ забезпечують адекватну декомпресію портальної системи, що обумовлено зниженням тиску після МКШ “б/б” на 35,6%, а при Н- МКШ на 27,2% відповідно. Отриманні результати, на нашу думку обумовлені прямим скидом портальної крові до системи порожнистої вени.

Література

1. Shneider B.L. Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding in Children and the Role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium / [B.L. Benjamin, J. de Ville de Goyet, D.H. Leung, et al] / Journal of Hepatology. – 2016. – Vol 63. – No 4. – P. 1368- 1380.
2. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / R. de Franchis // Journal of Hepatology. -2015. - Vol. 63. - P. 743–752.
3. Botha J.F. Campson BD, Grant WJ et all. Portosystemic shunt in children: a 15-year experience. / [J.F. Botha, B.D. Campson, W.J. Grant et al] / J Am Coll Surg.- 2004.- Vol. 199(2).- P. 179,85.
4. Годік О. С. Повторні оперативні втручання в лікуванні портальної гіпертензії у дітей: дис. канд. мед. наук : 14.01.09 «дитяча хірургія» / Годік Олег Святославович. – Київ, 2014. – 132 С.
5. Tsuyoshi S. Extrahepatic portal vein morphology in children with extrahepatic portal hypertension assessed by 3-dimensional computed tomography: a new etiology of extrahepatic portal hypertension / [S. Tsuyoshi, A. Hisami, W. Yoshio et al.] // J pediatr Surg. – 2006. - №41. – P. 812-816.
6. Садыков М. Ф. Нарушение портоспеченочной гемодинамики и их коррекции при внепеченочной портальной гипертензии у детей: автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.19 «Детская хирургия» / Садыков Марат Фатыхович. – Москва, 2011. – 22 С.

ОЦЕНКА ДЕКОМПРЕССИОННЫХ СВОЙСТВ
МЕЗОКАВАЛЬНОГО ШУНТИРОВАНИЕ
В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОРТАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

*А. Г. Дубровин, А. С. Годик,
В. П. Соручан, Л.Е. Янович*

НМУ имени А.А. Богомольца, НДСБ «Охматдет»
(Киев, Украина)

Резюме

Цель: Оценить декомпрессионные свойства мезокавального шунтирования у детей с портальной гипертензией.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности различных видов мезокавального шунтирования (МКШ) в 70-ти детей, на основе сравнения декомпрессионных свойств МКШ и изменений портопеченочной перфузии (ППП) после шунтирования. Больные были разделены на 2 группы: первая - 40 (57,1%) детей, которым выполнено Н подобное МКШ (Н-МКШ) вторая группа-30 (42,9%) детей, которым проведено МКШ "бок-в-бок" ("б/б").

Проведен ретроспективный анализ результатов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) 52-х детей с портальной гипертензией (ПГ), по результатам которой выделены три типа (А, В, С) строения спленомезентериального конfluence (СМК).

Результаты. Первоначально МКШ (n = 33, 47,1%) выполняли в случаях непригодности селезеночной вены к шунтированию. При повторных операциях (n = 37, 52,9%) показанием к МКШ были неудовлетворительные результаты предыдущего хирургического вмешательства. Сравнивая различные виды МКШ установлено, что декомпрессионной эффект при выполнении МКШ "б/б" на 8,4% больше, чем после наложения Н подобного МКШ (Н МКШ). Разницы изменений ППП при различных видах МКШ не отмечено. Регресс варикозного расширения вен (ВРВ) пищевода и желудка наблюдался у всех детей. Рецидивы кровотечения в послеоперационном периоде отмечены у 12,9% больных.

Соответственно с анатомическими особенностями СМК, возможность выполнения МКШ методом "б/б" или Н подобного МКШ (Н-МКШ) при А и С типах СМК почти одинакова (52,4% и 47,6% при А типе СМК; 47,1% и 52,9% при С типе СМК). При В типе СМК возможность выполнения Н МКШ на 28,6% больше вероятности наложения МКШ "б / б".

Выводы: МКШ следует рассматривать как метод выбора, учитывая анатомические особенности системы воротной вены (ВВ). Предложенные виды МКШ обеспечивают декомпрессию портальной системы: после МКШ "б/б" давление снижается на 35,6%; при Н - МКШ на 27,2% соответственно. В соответствии с изменениями ППП и динамики регресса ВРВ, МКШ является эффективным методом предупреждения или остановки кровотечений при ПГ у детей с эффективностью 84,2%.

Ключевые слова: портальная гипертензия, дети, мезокавальное шунтирование, спленомезентериальный конfluence.

ANALYSIS OF THE DECOMPRESSION
PROPERTIES OF MESOCAVAL SHUNTING
FOR PORTAL HYPERTENSION
IN CHILDREN

*O.G. Dubrovin, A.S. Hodik,
V.P. Soruchan, L.E. Azarov*

НМУ О.О. Бохомотець Бохомотська НДСЛ "Охматдит"
(Киев, Україна)

Summary

Aim: To evaluate the decompression properties of mesocaval shunting (MCS) in children with portal hypertension (PH).

Materials and methods: We analyzed the effectiveness of different variants of MCS in 70 children, based on the comparing properties of decompression of MCS, and the change in portohepatic perfusion (PHP) after shunting. Patients were divided into two groups: first- 40 (57,1%) children who underwent H- type MCS (H- MCS); second group- 30 (42,9%) children who had MCS side-to-side (s/s).

By retrospective analysis of computed tomography (CT) results in 52 children with portal hypertension (PH) we outlined three types (A, B, C) of the splenomesenteric confluence (SMC).

Results: Primarily MCS (n- 33, 47,1%) was conducted in cases when the splenic vein was unfit for shunting. In cases of secondary operations (n- 37, 52,9%) the indication for MCS was unsatisfactory results of primary operation. Comparing different types of MCS the highest decompression (8,4% higher) was seen in cases with MCS s/s. There was no difference in the change of PHP after different types of MCS. Regression of varicose in the esophagus and stomach was seen in all children. Recurrences of bleeding in postoperative period were stated in 12,9% of patients.

Based on the anatomical features of the SMC the ability to perform mesocaval shunting (MCS) side-to-side (s/s) or MCS of the H-type (H- MCS) in cases with A and C type of the SMC is almost the same (52,4% and 47,6% with A type SMC; 47,1% and 52,9% with C type SMC). In cases with B type SMC the ability to perform H-MCS is 28,6% higher than performing a MCS s/s.

Conclusions: MCS can be considered as a method of choice taking in consideration the anatomic features of the portal vein (PV). Suggested types of MCS ensure decompression of the portal system: pressure decreases by 35,6% after MCS s/s; after H-MCS a 27,2% decrease in pressure is seen. Taking in consideration the change in PHP and the dynamics of varicose regression, MCS is an effective method for preventing or treating bleeding in children with PH, with an effectiveness of 84,2%.

Key words: portal hypertension, children, mesocaval shunting, splenomesenteric confluence

Контактна інформація:

Соручан Валерія Петрівна, асистент кафедри дитячої хірургії НМУ ім. О.О.Богомольця

Контактна адреса: кафедра дитячої хірургії НСДБ "Охматдит", вул.Черновола, 28/1, м.Київ, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 3085959

e-mail: soroutchan@gmail.com

Контактная информация:

Соручан Валерия Петровна, ассистент кафедры детской хирургии НМУ им. А.А.Богомольца

Контактный адрес: кафедра детской хирургии НСДБ "Охматдет", ул.Черновола, 28/1, г.Киев, Украина.

Контактный телефон: +38(050)3085959

e-mail: soroutchan@gmail.com

Contact Information:

Soroutchan Valeria Petrovna, MD, assistant of the Department of Pediatric Surgery National Medical University of O.O. Bogomolets Contact.

Contact Address: Department of Pediatric Surgery NSDB "Okhmatdet", .Chernovola str., 28/1, Kiev, Ukraine.

Phone: +38 (050) 3085959

e-mail: soroutchan@gmail.com

УДК: 618.146+612.394+547.962.9

НУТРИТИВНИЙ СТАТУС І ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ КОЛАГЕНУ У ВАГІТНИХ З ПОРУШЕННЯМ ОБТУРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ШИЙКИ МАТКИ

І.А. Жабченко, В.Ф. Олешко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
(м. Київ, Україна)

Резюме

Вступ. Одним із чинників, що виступає запорукою фізіологічного перебігу вагітності, є збалансування стану пластичних і енергетичних ресурсів організму вагітної, що віддзеркалює її нутритивний статус. Факт негативного впливу дисбалансу основних макро- і мікроелементів на структуру колагену, еластину та колагеново-волоконна, з яких складається сполучна тканина (СТ), є доведеним. З нашої точки зору, це обумовлює прогресуюче порушення обтураційної функції шийки матки при вагітності (ПОФШМ).

Мета дослідження: визначити особливості нутритивного статусу і обміну колагену у вагітних з обтураційною неспроможністю функції шийки матки (ШМ) при вагітності для удосконалення програми антенатального спостереження, профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження. Проведено проспективне обстеження 63 вагітних з клінічними проявами ПОФШМ (основна група) і 34 вагітних з фізіологічним обтураційним станом ШМ при вагітності (контрольна група) в терміні 22-32 тижні.

Поряд із рутинним клініко-інструментальним обстеженням у цих вагітних в режимі скринінгу оцінювали наявність клінічних ознак недиференційованої дисплазії СТ (НДСТ). Для досягнення поставленої мети у жінок груп обстеження визначали вміст маркерів синтезу (Total PINP - аміно-термінальний пропептид проколагену I типу) та резорбції сполучної тканини (ss - CrossLaps), вітаміну D загального (автоматичний аналізатор Cobas-411), а також концентрації мікроелементів - Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ та загального Ca і P, що виконували методом імуноферментного аналізу (автоматичний аналізатор електролітів і набір реактивів для їх визначення Easylyte (Medica, США)).

Результати дослідження. Кожна третя вагітна з маніфестацією ПОФШМ у другому триместрі вагітності має клінічні ознаки НДСТ. Для цих вагітних притаманне достовірне зниження концентрації загального вітаміну D у порівнянні з жінками групи контролю. Дефіцит вітаміну D обумовлює вихід іонізованого Ca²⁺ із кісткової тканини шляхом підтримки процесів диференціювання моноцитів і макрофагів в остеокласти і знижує синтез колагену I типу остеобластами, що негативно відбивається на стані СТ і, зокрема ШМ. Дослідженнями також встановлено достовірне підвищення в плазмі крові вагітних основної групи концентрації Ca загального та іонізованого з паралельним достовірним зростанням концентрації загального фосфору, що може бути ознаками зростання концентрації м'язової тканини в шийці матки, яке відбувається при патологічному заміщенні СТ на гладеньком'язову у вагітних з НДСТ, що погіршує обтураційні можливості внутрішнього вічка та сприяє зростанню скоротливої активності матки.

Для вагітних основної групи є характерною підпорогова середня концентрація Mg⁺ у сироватці крові. Абсолютний дефіцит Mg⁺ на тлі антагонізму з іонами кальцію є однією з патогенетичних ланок підвищення скоротливої спроможності гладенької мускулатури матки та розвитку її передчасної скоротливої діяльності. Магнієвий статус, який ми зареєстрували у вагітних жінок основної групи, з високою долею вірогідності є однією з причин порушень мембранного транспорту і фізіологічної Na⁺/K⁺ рівноваги, що проявляється зменшенням вмісту іонізованого калію та іонізованого натрію при збереженні Na⁺/K⁺ співвідношення. Визначені порушення можуть бути підґрунтям для порушення розладів процесів збудження тканин і передачі нервового збудження з нерву на орган, що призводить до розвитку передчасної скоротливої діяльності матки.

Оцінюючи концентрацію Total PINP, який є одним із маркерів синтезу колагену і свідчить про активацію синтезу колагену I типу, ми виявили достовірне зростання концентрації цього маркера в порівнянні з показниками групи контролю. Проте середні значення маркера резорбції сполучної тканини ss - CrossLaps, який є продуктом деградації колагену, у вагітних основної і контрольної груп достовірно не відрізнявся і знаходився в межах фізіологічної норми, що, з нашої точки зору, лежить в основі передчасного розм'якшення СТ ШМ, розкриття внутрішнього вічка та цервікального каналу при вагітності.

Висновки. Таким чином, для вагітних з порушенням обтураційної функції шийки матки є притаманним дефіцит загального вітаміну D і дисбаланс найбільш впливових мікро- і макроелементів, що свідчить про наявність порушень нутритивного статусу в таких жінок. Нутритивний дисонанс у поєднанні з підвищенням концентрації маркера синтезу колагену I типу Total PINP на тлі фізіологічного вмісту маркера резорбції сполучної тканини ss - CrossLaps є однією із причин передчасного розм'якшення сполучної тканини шийки матки, розкриття внутрішнього вічка та цервікального каналу при вагітності, що обумовлює доцільність колагено-протекторної та матрикс-протекторної терапії і корекції порушень нутритивного статусу у таких жінок.

Ключові слова: маркери синтезу та резорбції колагену I типу; сполучна тканина; невиношування вагітності; нутритивний статус, мікроелементи, макроелементи

Вступ

Одним із чинників, що виступає запорукою фізіологічного перебігу вагітності, є збалансування стану пластичних і енергетичних ресурсів організму вагітної, що віддзеркалює її нутритив-

ний статус. Значна частина вагітних мають ознаки недостатності харчування в тій чи іншій формі (протеїнова, енергетична, мінерально-вітамінна тощо). Тільки 6% вагітних відрізняються достатнім нутриєнтним енергетичним забезпеченням, а

28% при початковій нутритивній недостатності зберігають або збільшують її за період вагітності [1]. Так, доведений вплив дисбалансу основних макро- і мікроелементів на структуру колагену, еластину та колагенові волокна, з яких складається сполучна тканина (СТ). Враховуючи той факт, що стан саме СТ визначає функціональні властивості шийки матки (ШМ) при вагітності, цілком закономірним є зростання частоти екстремально-ранніх передчасних пологів у вагітних жінок з недиференційованою дисплазією СТ (НДСТ) [2, 3, 4]. З цієї точки зору вельми перспективним представляється удосконалення тактики антенатального нагляду за вагітними з порушенням обтураційної функції шийки матки (ПОФШМ), що сприятиме зменшенню питомої ваги передчасних пологів, профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень у таких жінок.

Мета дослідження

Визначення особливостей нутритивного статусу і обміну колагену у вагітних з порушенням обтураційної функції шийки матки при вагітності для удосконалення програми антенатального спостереження, профілактики у них акушерських та перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети нами було проведено проспективне обстеження 63 вагітних, що знаходились на лікуванні у відділенні акушерської патології ДУ «ПАГ НАМН України» з верифікованим діагнозом «істміко-цервікальна недостатність» у терміні гестації 22-32 тижні (основна група). Контрольну групу склали 34 вагітні в аналогічних термінах з фізіологічним обтураційним станом шийки матки. За місцем проживання, сімейним і соціальним станом вагітні основної і контрольної груп біли однорідними, що в подальшому дозволило судити про різницю, викликану, перш за все, порушенням обтураційної функції ШМ.

Усі вагітні досліджуваних груп з метою постановки діагнозу обстежувались рутинно у відповідності до стандартів якості Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» та клінічного протоколу з акушерської допомоги МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Невиношування вагітності». Поряд із рутинним клініко-інструментальним обстеженням у цих вагітних в режимі скринінгу оцінювали наявність клінічних ознак НДСТ. Для цього з усіма обстежуваними вагітними проводилося клінічне інтерв'ю, під час якого встановлювалась наявність загальних захворювань, що мають відношення до НДСТ (міопія, варикозна хвороба, вегето-судинна дистонія, остеохондроз, дискінезія жовчовивідних шляхів, нефроптоз тощо) [4].

Діагностичними критеріями ІЦН при огляді вважали розкриття шийки ≥ 2 см у другому триместрі вагітності при відсутності маткових скорочень та відшарування плаценти, пролабування плодового міхура із зовнішнього вічка шийки матки, а також вроджені або набуті анатомічні дефекти ектоцервіксу, а при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні (ТУЗД) - укорочен-

ня шийки матки ≥ 25 мм в терміні 16 - 24 тижні та наявність клиноподібної трансформації каналу шийки матки на $\geq 40\%$ довжини [5].

Для визначення особливостей обміну колагену і нутритивного статусу у обстежуваних вагітних визначали вміст маркерів синтезу (Total PINP - аміно-термінальний пропептид проколагену 1 типу) та резорбції сполучної тканини (ss - CrossLaps), вітаміну D загального (автоматичний аналізатор Cobas-411), а також концентрації мікроелементів - Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} та загального Ca і P виконували методом імуноферментного аналізу (автоматичний аналізатор електролітів і набір реактивів для їх визначення Easylyte (Medica, США)). Дослідження виконувались в біохімічній лабораторії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Отримані результати були оброблені за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначалися як можливі при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані нами дані свідчать, що 34,78% вагітних з ІЦН мали ті чи інші клінічні прояви загальних захворювань, що належать до НДСТ, що майже в 3 рази частіше, ніж у вагітних контрольної групи. Із патологічних загальноклінічних симптомкомплексів у вагітних з ІЦН домінували серцево-судинні маркери НДСТ (пролапс мітрального клапану, вегето-судинна дистонія, варикозна розширення вен нижніх кінцівок), які у кожній другій вагітній маніфестували саме у другому триместрі гестації.

Проведені дослідження свідчать про зниження концентрації загального вітаміну D у сироватці крові вагітних основної групи ($15,25 \pm 1,42$ нг/мл) на 31,1% у порівнянні з показниками фізіологічної норми і на 54,9% від аналогічного показника у вагітних контрольної групи ($23,62 \pm 1,61$ нг/мл; $p < 0,05$).

Роль загального вітаміну D в підтримці гомеостазу при вагітності є безперечною. На ускладнений перебіг гестації при дефіциті вітаміну D вказують і сучасні дослідники [6, 7]. Зокрема, не викликає сумнівів взаємообумовленість між рівнем вітаміну D і раннім гестозом, прееклампсією, гестаційним діабетом, малою вагою дитини при народженні, невиношуванням і анемією [8]. Доведено зв'язок між дефіцитом вітаміну D і кандидозним вагінітом у вагітних, що цілком узгоджується з нашими даними, згідно до яких кандидозний вагініт реєструється у 50,8% вагітних основної групи (29,4% - в групі контролю; $p < 0,01$). Патогенетичний механізм маніфестації кандидозу посідає у порушенні продукції антимікробного пептиду кателицидину [7], який є компонентом уродженого імунітету і сприяє захисту епітелію слизової оболонки від хвороботворних мікробів. Потужна протизапальна дія вітаміну D обумовлена інгібіцією антиген-індукованих E-клітин, продукції цитокінів, насамперед, інтерлейкіну - 2 та γ -інтерферону [9] і молекул адгезії, що в поєднанні з проліферацією гладеньком'язових клітин, відіграє значну роль в процесах кальцифікації артерій [10].

Ми також вважаємо цілком вірогідним корелятивний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і порушенням функціональної спроможності ШМ. Відомо, що вітамін D приймає участь у регуляції

концентрації кальцію і фосфатів шляхом стимуляції їх всмоктування в тонкому кишечнику, внаслідок чого підвищується ефективність кишкової абсорбції кальцію на 30-40% [11], і стимуляції реабсорбції цих мікроелементів у проксимальних ниркових каналцях. Кінцевий продукт подвійного гідроксилування загального вітаміну D спочатку в печінці, а потім в нирках – 1,25 ди-гідрокси-вітамін D або кальцитриол – стимулює вихід іонізованого Ca^{2+} із кісткової тканини шляхом підтримки процесів диференціювання моноцитів і макрофагів в остеокласти і знижує синтез колагену I типу остеобластами [12, 13, 14], що, безперечно, відбивається на стані СТ і, зокрема ШМ. Відомо, що на інтенсивність процесів гідроксилування загального вітаміну D стимулюючи впливає ціла низка гормонів, у тому числі і пролактин, пригнічують ці процеси високі концентрації фосфатів і кальцію, що призводить до порушень різноманітних ланок нутритивного гомеостазу людини.

Враховуючи залежність кальцієвого балансу від концентрації вітаміну D, досить цікавими представляються дані про вміст у плазмі крові вагітних груп дослідження Ca загального та Ca^{2+} .

Отримані нами результати свідчать про підвищення концентрації Ca загального у плазмі крові вагітних з ПОФШМ ($2,81 \pm 0,26$ ммоль/л) у порівнянні з фізіологічною нормою на 30,7% і в порівнянні з аналогічним показником у вагітних контрольної групи ($2,21 \pm 0,09$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 27,1%. Схожа тенденція простежувалась також щодо концентрації Ca^{2+} , середній вміст якого в плазмі крові вагітних основної групи сягав $1,45 \pm 0,05$ ммоль/л, перевищуючи середні показники фізіологічної норми і вагітних групи контролю ($1,11 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,05$) відповідно на 38,1% і 30,6%. Загальновідома роль іонів кальцію у фізіологічному функціонуванні СТ. Саме Ca^{2+} є регулятором різноманітних внутрішньоклітинних процесів: іонізований кальцій забезпечує проведення специфічного трансмембранного сигналу в клітину завдяки змінам власної концентрації, визначає гнучкість волокон еластину та приймає участь в активації центрів еластаз, визначаючи властивості СТ. Тому підвищення концентрації кальцію загального та його іонізованої форми погіршують властивості як самої сполучної тканини, так і органів, до складу яких вона входить.

Досліджуючи нутритивний статус вагітних з ПОФШМ, ми звернули увагу на синергічне зростання концентрації загального фосфору в сироватці крові цих жінок, яка становить $1,64 \pm 0,04$ ммоль/л і майже в 2 рази перевищує показники фізіологічної норми при вагітності, та на 45,1% аналогічний показник концентрації мікроелементу у сироватці крові вагітних жінок контрольної групи ($1,13 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,05$). Але Ca/P співвідношення у плазмі крові вагітних з ПОФШМ залишалося в межах норми і складало 1:1. Підвищення рівня Ca загального, Ca^{2+} та P можуть бути ознаками зростання концентрації м'язової тканини в шийці матки, яке відбувається при патологічному заміщенні сполучної тканини на гладеньком'язову у вагітних з НДСТ, що погіршує обтураційні можливості внутрішнього вічка та сприяє зростанню

скоротливої активності матки.

Сьогодні не викладає сумнівів той факт, що ремоделювання у вигляді деградації або протеолізу колагенових волокон внутрішньоклітинної матриці реалізується за рахунок матриксних металопротеїназ (ММП), на функціональному стані яких відбивається концентрація Mg^{2+} : при його дефіциті синтез протеїнів у СТ гальмується, активність ММП підвищується і позаклітинна матриця СТ прогресивно деградує, оскільки структурна підтримка тканини, зокрема колагенових волокон, руйнується швидше, ніж синтезується. Але незалежно від того, яка причина аномалій в структурі СТ, її стан тільки покращиться, якщо активність колагеназ, еластаз і біосинтетичних ферментів глікозаміногліканів будуть збалансовані. Ця активність, в свою чергу, визначається безпосереднім впливом адекватних доз основних іонів – Ca^{2+} , Mg^{+} і P , співвідношення яких при фізіологічних умовах відповідає формулі 1:1:0,5 [11]. Як свідчать отримані нами дані, у сироватці крові вагітних з неспроможністю обтураційної функції ШМ спостерігається підпорогова середня концентрація Mg^{+} ($0,61 \pm 0,04$ ммоль/л), що нижче фізіологічної норми на 7,6% і середньої концентрації Mg^{+} у плазмі крові вагітних контрольної групи ($0,86 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 29,1%. Абсолютний дефіцит Mg^{+} , притаманний вагітним основної групи, на тлі антагонізму з іонами кальцію, є однією з патогенетичних ланок підвищення скоротливої спроможності гладенької мускулатури матки та розвитку її передчасної скоротливої діяльності [15]. Також сучасні автори [15] вказують на взаємозв'язок дефіциту Mg^{+} із дисбалансом біосинтезу плацентарних гормонів, зокрема прогестерону, що також відбивається на стані внутрішнього вічка, цервікального каналу і усії ШМ. У вагітних з НДСТ Т.С. Лукина і співав. [16] відзначали суттєві порушення магнієвої концентрації, що супроводжувалось розвитком істміко-цервікальної недостатності.

Однією із багаточисельних функцій Mg^{+} в організмі вагітної є регуляція клітинної адгезії і стану клітинної мембрани, а також забезпечення активного транспорту кальцію і калію через неї [17, 18]. Магнієвий статус, який ми зареєстрували у вагітних жінок основної групи, з високою долею вірогідності є однією з причин порушень мембранного транспорту і фізіологічної $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ рівноваги. Як свідчать проведені дослідження, для вагітних з ПОФШМ притаманне зменшення вмісту іонізованого калію ($3,29 \pm 0,18$ ммоль/л) нижче межі фізіологічної норми на 6,4% і нижче його концентрації в групі контролю ($4,14 \pm 0,24$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 25,8%. Така ж сама тенденція зберігається і щодо концентрації іонізованого натрію ($124,1 \pm 3,64$ ммоль/л), вміст якого на 8,7% нижче фізіологічної норми і на 13,9% нижче показника в контрольній групі ($141,3 \pm 6,21$ ммоль/л; $p < 0,05$).

У той же час $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ співвідношення у вагітних основної і контрольної груп достовірно не відрізняється і складає 37,7 і 34,1 відповідно. Враховуючи той факт, що перепад концентрацій іонізованого калію і натрію, що відбувається за участі мембранного ферменту натрій-калій-АТФ-ази, і за рахунок енергії АТФ переміщує іони Na^{+} і K^{+} про-

ти градієнту концентрації між клітинами і позаклітинною рідиною, забезпечує процес збудження тканин, цілком ймовірно виглядає порушення процесів передачі нервового збудження з нерву на орган, що ним інервується, а також поміж нейронами при зміні вмісту цих мікроелементів в плазмі крові.

Визначаючи стан волокнистої СТ ШМ, що знаходиться навколо лейоміоцитів і представлена різноманітними типами волокон [3], ми оцінювали в сироватці крові вагітних основної групи концентрацію Total P1NP, який є одним із маркерів синтезу колагену і свідчить про активацію синтезу колагену I типу. У вагітних з ПОФШМ відзначалось достовірне зростання концентрації цього маркера ($69,15 \pm 6,31$ нг/мл) в порівнянні з показниками групи контролю ($50,90 \pm 4,36$ нг/мл; $p < 0,05$).

Накопичення колагену I типу в ШМ сприяє передчасному розм'якшенню її тканин, розкриттю внутрішнього вічка та цервікального каналу при вагітності, що проявляється маніфестацією передчасних пологів на тлі ПОФШМ. Для вагітних з фізіологічним обтураційним станом ШМ притаманний збалансований в межах фізіологічної норми біосинтез маркерів синтезу і резорбції колагену I типу, що саме і забезпечує підтримку фізіологічної анатомії і функції каркасу ШМ й еластичних волоконців, які утворюють неупорядковані мережеві структури цього органу. У той же час, середнє значення маркера резорбції сполучної тканини ss – CrossLaps, який є продуктом

деградації колагену, у вагітних основної і контрольної груп достовірно не відрізнявся і знаходився в межах фізіологічної норми ($0,390 \pm 0,05$ нг/мл і $0,300 \pm 0,02$ нг/мл відповідно). Останнє свідчить про переважання процесів синтезу колагену I типу над процесами резорбції у цих жінок, що, цілком ймовірно, і є однією з провідних ланок патогенезу безсимптомного прогресуючого розм'якшення, укорочення та розкриття ШМ у них.

Висновки

Таким чином, для вагітних з порушенням обтураційної функції шийки матки є притаманним дефіцит загального вітаміну D і дисбаланс найбільш впливових мікро- і макроелементів, що свідчить про наявність порушень нутритивного статусу в таких жінок. Нутритивний дисонанс у поєднанні з підвищенням концентрації маркера синтезу колагену I типу Total P1NP на тлі фізіологічного вмісту маркера резорбції сполучної тканини ss – CrossLaps є однією із причин передчасного розм'якшення сполучної тканини шийки матки, розкриття внутрішнього вічка та цервікального каналу при вагітності

Перспективи подальших досліджень

Отримані нами дані свідчать про доцільність колагенопротекторної та матрикспротекторної терапії, адекватної корекції порушень нутритивного статусу у жінок з групи високого ризику щодо розвитку порушень обтураційної функції шийки матки.

Література

1. Luz Maria De-Regil. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD008873. DOI: 10.1002/14651858. CD008873. pub2.
2. Грищенко О.В. Роль матрикса соединительной ткани в обеспечении функциональной активности эндотелия у беременных / О.В. Грищенко, А.В. Сторкач, Тоан Буй Сон // Репродуктивная эндокринология. – 2011, № 1.-С.36-41.
3. Григорьева Ю.В. Коллаген III типа в шейке матки при беременности и родах / Ю.В. Григорьева, С.Н. Чемидронов, Н.А. Ренц [и соавт.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015, №1.- С. 72-75.
4. Починок Т.В. Ефективність корекції електролітного дисбалансу та вегетативних порушень у дітей пубертатного віку з проявами дисплазії сполучної тканини / Т.В.Починок, Т.В. Веселова // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2014, № 2(4).- С.498 – 507.
5. Клінічний протокол з акушерської допомоги МОЗ України від 03.11.2008 р № 624 «Невиношування вагітності».
6. Міщенко В.П. Перебіг вагітності у жінок з дефіцитом вітаміну D / В.П. Міщенко, І.В. Руденко, М.Б. Запорожченко, Г.Л. Лавриненко // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2016, № 2 (38).- С.301-304.
7. Tulic M. Vitamin D in pregnancy and early life / M. Tulic, K. Meric //Expert Rev Clin Immunol. – 2013, № 9.- P. 817-820.
8. Мазур И.П. Минеральный обмен при беременности и его адекватная коррекция / И.П. Мазур, Т.Ф. Татарчук, В.А. Габаль // Репродуктивная эндокринология. – 2016, № 1 (27).- С. 36 – 40.
9. Білко Т.М. Вплив нутрієнтного стану харчового раціону на імунний стан слизових у жінок / Т.М. Білко, О.С. Ахтемійчук //Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016, № 1.-С. 71-76.
10. Zittermann A. Vitamin D and vascular calcification / A. Zittermann, S. Schleithoff, R. Koerfer // Curr Opin Lipidol. – 2007, 18 (1).-P. 41–46.
11. Шурпяк С.А. Роль баланса микроэлементов и витаминов в обеспечении гестационного процесса / С.А. Шурпяк, Н.И. Жемела // Здоровье женщины. – 2014, №5(91).- С. 37-40.
12. Поворознюк В.В. Дефіцит і недостатність вітаміну D у жителів України / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, В.Я. Муц, О.В. Вдовіна // Боль. Суставы. Позвоночник. -2011, № 4.-С.10-25.
13. Семин С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Монсеев, Н.В. Никитина // Педиатрия. – 2012, № 2.-С. 122-131.
14. Зафт В.Б. Дефіцит вітаміну D та його сучасна лабораторна діагностика / В.Б. Зафт, А.А. Зафт, Ж.О. Клімова, І.В. Бойко [та співав.] // Новости медицинской фармации. Акушерство и гинекология. – 2016, № 587.-С. 23 – 28.
15. Борис О.М. Проблема дефіциту магнію під час вагітності та можливості його корекції / О.М. Борис, Г.Б. Бойко, Т.О. Однокоз, Л.М. Онищик // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2015, № 1 (35).- С. 66-71.
16. Лукина Т.С. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина, О.Г. Павлов // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. – 2014, № 1.-С.1-5.
17. Rylander R. Magnesium in pregnancy blood pressure and pre-eclampsia: A review / R. Rylander// Pregnancy Hypertens. – 2014, V. 4.- P. 146-149.
18. Grober U. Magnesium in Prevention and Therapy / U. Grober, J. Schmidt, K. Kisters // Nutrients. – 2015.- V. 7, № 9.-P. 8199-8226.

НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС И ОБМЕН КОЛЛАГЕНА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ОБТУРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ

И.А. Жабченко, В.Ф. Олешко

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

Резюме.

Вступление. Одним из факторов, выступающих залогом физиологического течения беременности, является сбалансирование состояния пластических и энергетических ресурсов организма беременной, что отражает ее нутритивный статус. Факт негативного влияния дисбаланса основных макро- и микроэлементов на структуру коллагена, эластина и коллагеновых волокон, из которых состоит соединительная ткань (СТ), является доказанным. С нашей точки зрения, это обуславливает прогрессирующее нарушение обтурационной функции шейки матки при беременности (ПОФСМ).

Цель исследования: определить особенности нутритивного статуса и обмена коллагена у беременных с обтурационной несостоятельностью функции шейки матки (ШМ) при беременности для усовершенствования программы антенатального наблюдения, профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное обследование 63 беременных с клиническими проявлениями ПОФСМ (основная группа) и 34 беременных с физиологическим обтурационным состоянием ШМ при беременности (контрольная группа) в сроке 22-32 недели.

Наряду с рутинным клинико-инструментальным обследованием у этих беременных в режиме скрининга оценивали наличие клинических признаков недифференцированной дисплазии СТ (НДСТ). Для достижения поставленной цели у женщин обследуемых групп определяли содержание маркеров синтеза (Total PINP - аминок-терминальный пропептид проколлагена I типа) и резорбции соединительной ткани (ss - CrossLaps), витамина D общего (автоматический анализатор Cobas-411), а также концентрации микроэлементов - Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ и общего Ca и P выполняли методом иммуноферментного анализа (автоматический анализатор электролитов и набор реактивов для их определения Easylyte (Medica, США)).

Результаты исследования. Каждая третья беременная с манифестацией НОФСМ во втором триместре беременности имеет клинические признаки НДСТ. Для этих беременных характерно достоверное снижение концентрации общего витамина D по сравнению с женщинами группы контроля. Дефицит витамина D обуславливает выход ионизированного Ca²⁺ из костной ткани путем поддержки процессов дифференцировки моноцитов и макрофагов в остеокласты и снижает синтез коллагена I типа остеобластами, что негативно отражается на состоянии СТ и, в частности, ШМ. Исследованиями также установлено достоверное повышение в плазме крови беременных основной группы концентрации общего и ионизированного Ca с возрастанием концентрации общего фосфора, что может быть признаками роста концентрации мышечной ткани в шейке матки, которое происходит при патологическом замещении СТ на гладкомышечную у беременных с НДСТ, что ухудшает обтурационные возможности внутреннего зева и способствует повышению сократительной активности матки.

Для беременных основной группы была характерной подпороговая средняя концентрация Mg⁺ в сыворотке крови. Абсолютный дефицит Mg⁺ на фоне антагонизма с ионами кальция является одним из патогенетических

NUTRITIVE STATUS AND METABOLISM OF COLLAGEN IN VIOLATION OF THE CERVIX OBSTRUCTIVE FUNCTION

I. A. Zhabchenko, V. F. Oleshko

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

Summary

Introduction. One of the factors which is a guarantee of physiological gestation course, is the balanced state of plastic and energy resources of pregnant woman's body that reflects her nutritive status. The fact of the negative impact of imbalance of the main macro- and micronutrients on the structure of collagen, elastin and collagen fibers, which the connective tissue (CT) consists of is proved. From our point of view, this leads to a progressive violation of the cervix obstructive function during pregnancy.

The aim of the research is to determine the peculiarities of the nutritional status and the metabolism of collagen in pregnant women with the violation of the cervix obstructive function during pregnancy in order to improve the antenatal surveillance program and to prevent obstetric and perinatal complications in such pregnant women.

Materials and methods. A prospective survey of 63 pregnant women with clinical manifestations of violation of the cervix obstructive function (main group) and 34 pregnant women with physiological obstructive condition of the cervix during pregnancy (control group) in term of 22 to 32 weeks has been conducted.

The presence of clinical signs of undifferentiated dysplasia of CT (UDCT) was evaluated along with the routine clinical and instrumental examination of these pregnant women in the screening mode. To achieve this goal the content of synthesis markers (Total PINP amino-terminal propeptide of type I procollagen), connective tissue resorption (ss - CrossLaps) and vitamin D total (automated analyzer Cobas-411), as well as the concentration of the elements, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ and total Ca and P in women of study groups were determined and performed by the enzyme immunoassay method (automated electrolytes analyzer and a set of reagents for determining Easylyte (Medica, USA)).

The results of the research. Every third pregnant with a manifestation of the violation of the cervix obstructive function in the second trimester of pregnancy has clinical signs of UDCT. These pregnant women are characterized by a significant decrease in the concentration of total vitamin D compared to women of the control group. Vitamin D deficiency leads to the release of ionized Ca from the bone tissue by supporting of the differentiation processes of monocytes and macrophages into osteoclasts and reduces the synthesis of I type collagen by the osteoblasts, that adversely affects on the CT status and, in particular on the cervix. Studies have also found a significant increase of the concentration of total and ionized Ca in the blood serum of pregnant women of the main group with the parallel and the reliable increase of the concentration of total phosphorus that can be signs of concentration increase of muscular tissue in the cervix, which occurs during the pathological CT substitution into the smooth muscle one in pregnant women with UDCT, that deteriorates the obstructive opportunities of the internal os and promotes the uterine activity growth.

The pregnant women of the main group are characterized by the average subthreshold Mg⁺ concentration in the blood serum. The absolute Mg⁺ deficiency on the background of antagonism with calcium ions is one of the pathogenetic links of contractility increasing of the uterus smooth muscle and development of its premature contractile activity.

звеньев повышения сократительной способности гладкой мускулатуры матки и развитию ее преждевременной сократительной деятельности. Магний статус, который мы зарегистрировали у беременных женщин основной группы, с высокой долей вероятности является одной из причин нарушений мембранного транспорта и физиологической Na^+/K^+ равновесия, что проявляется уменьшением содержания ионизированного калия и ионизированного натрия при сохранении Na^+/K^+ соотношения. Обнаруженные нарушения могут быть основой для дисбаланса процессов возбуждения тканей и передачи нервного возбуждения с нерва на орган, что приводит к развитию преждевременной сократительной деятельности матки.

Оценивая концентрацию Total P1NP, который является одним из маркеров синтеза коллагена и свидетельствует об активации синтеза коллагена I типа, мы выявили достоверный рост концентрации этого маркера в сравнении с показателями группы контроля. Однако среднее значение маркера резорбции соединительной ткани ss – CrossLaps, который является продуктом деградации коллагена у беременных основной и контрольной групп, достоверно не отличался и находился в пределах физиологической нормы, что, с нашей точки зрения, лежит в основе преждевременного размягчения СТ ШМ, раскрытия внутреннего зева и цервикального канала при беременности.

Выводы. Таким образом, для беременных с нарушением обтурационной функции шейки матки характерен дефицит общего витамина D и дисбаланс наиболее влияющих микро- и макроэлементов, что свидетельствует о наличии нарушений нутритивного статуса у таких женщин. Нутритивный диссонанс в сочетании с повышением концентрации маркера синтеза коллагена I типа Total P1NP на фоне физиологического содержания маркера резорбции соединительной ткани ss – CrossLaps является одной из причин преждевременного размягчения соединительной ткани шейки матки, раскрытия внутреннего зева и цервикального канала при беременности, что обуславливает целесообразность коллагенопротекторной и матрикспротекторной терапии и коррекции нарушений нутритивного статуса у таких женщин.

Ключевые слова: маркеры синтеза и резорбции коллагена I типа; соединительная ткань; невынашивание беременности; нутритивный статус, микроэлементы, макроэлементы.

Контактна інформація:

Жабченко Ірина Анатоліївна - доктор медичних наук, професор, керівник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ, Україна).

Контактна адреса: вул. П. Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна.

Контактний телефон: +38 (067) 5043518.

e-mail: izhab@ukr.net.

ORCID ID: 0000-0001-5622-5813

Контактная информация:

Жабченко Ирина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев, Украина).

Контактный адрес: ул. П. Майбороды, 8, г. Киев, 04050, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 5043518.

e-mail: izhab@ukr.net.

ORCID ID: 0000-0001-5622-5813

Contact Information:

Zhabchenko Irina - MD, professor, head of Department of Pathology of Pregnancy and Birth Control "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine" (Kyiv, Ukraine).

Contact Address: Platon Mayboroda str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine.

Phone: +38 (067) 5043518.

e-mail: izhab@ukr.net.

ORCID ID: 0000-0001-5622-5813

Magnesium status that has been registered in pregnant women of the main group, with high probability rate, is one of the causes of the membrane transport violations and the physiological Na^+/K^+ balance, that is manifested by decrease in the content of ionized K^+ and ionized Na^+ with the current Na^+/K^+ ratio. The determined violations can be a base for the initiation of the disorders of the tissues excitative processes and the transmission of nerve excitation from the nerve to the organ that leads to the development of premature uterine activity.

Estimating the concentration of Total P1NP, which is one of the markers of collagen synthesis and shows the activation of I type collagen synthesis, we have detected a significant increase in the concentration of this marker in the comparison with the control group. However, the average index of the resorption connective tissue marker ss – CrossLaps, which is a product of collagen degradation in pregnant women of the main and control groups was not differ significantly and was within the physiological norm, that, from our point of view, leads to the premature softening of cervix connective tissue, the internal os and the cervical canal opening during pregnancy.

Conclusion. Thus, the pregnant women with the violation of the cervix obstructive functions are characterized by deficiency of the total vitamin D and imbalance of the most influential micro- and macronutrients that indicates the presence of the nutritional status violations in these women. Nutritive dissonance combined with the increase in concentration of marker of collagen synthesis of type I Total P1NP on the background of the physiological content of the marker of the connective tissue resorption ss – CrossLaps is one of the causes of premature softening of the cervix connective tissue, the opening of the internal os and cervical canal during pregnancy that justifies the necessity of collagenprotective and matrixprotective therapy prescription and the correction of the nutritional status violations in these women.

Key words: markers of synthesis and resorption of type I collagen; connective tissue; miscarriage; nutritive status, microelements, macroelements.

УДК: 618.39-021.3

КОРЕКЦІЯ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ
ЯК ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ
ВАГІТНОСТІ

С.Є.Косілова

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

Резюме

Вступ. Однією з основних проблем сучасного акушерства залишається невиношування вагітності. Існує велика кількість факторів ризику невиношування вагітності. Згідно з даними літератури, одним із них є патологія щитоподібної залози.

Мета дослідження. Вивчити вплив корекції дефіциту йоду на перебіг вагітності у жінок із загрозою її переривання.

Матеріали та методи дослідження. Проведено аналіз перебігу вагітності у 52 пацієнток із загрозою її переривання у 8 – 12 тижнів вагітності і підтвердженням дефіцитом йоду. Вік обстежених коливався від 18 до 38 років. Пацієнтки розподілені на дві групи залежно від виду терапії, що проводилась: I група – 26 жінок із загрозою переривання вагітності, які отримували терапію, скеровану на зберігання вагітності (седативні засоби, спазмолітики, вітамін Е, кровозупинні препарати) і Йодомарин по 200 мкг на добу, щодня, до кінця вагітності; II група – 26 жінок із загрозою переривання вагітності, які отримували тільки терапію, скеровану на зберігання вагітності. У пацієнток визначали медіану йоду, рівень гормонів (прогестерон, кортизон, ДЕА-С).

Результати дослідження. У жінок із йододефіцитним станом часто спостерігаються порушення менструальної та репродуктивної функції.

Вагітність у жінок із некорегованим йододефіцитом проходить із різними ускладненнями, має тенденцію до невиношування на тлі гормонального дисбалансу. При визначенні показників гормонального фону з'ясовано, що у жінок з дефіцитом йоду має місце помірне зниження рівня прогестерону. Підвищення кортизолу спостерігалось у 23,1% обстежених з I групи і у 16,9% - з II групи. Медіана йодурії у вагітних з I групи складала $48,6 \pm 2,8$ мкг/л, у II групи - $46,7 \pm 2,3$ мкг/л, що відповідає дефіциту йоду середньої важкості. Після проведеного лікування у жінок I групи дефіцит йоду відповідав легкому ступеню, в той час як у жінок II групи дефіцит йоду наростає. В наслідок цього у жінок I групи підвищився рівень прогестерону, що сприяло зберіганню вагітності, на відміну від жінок II групи.

Висновки. У жінок із йододефіцитним станом часто спостерігаються порушення менструальної та репродуктивної функції. Вагітність у цих жінок проходить із різними ускладненнями, має тенденцію до невиношування на фоні гормонального дисбалансу. Використання препаратів йоду в комплексному лікуванні загрози переривання вагітності при підтвердженні йододефіциті сприяє нормалізації гормонального фону, зменшенню частоти невиношування вагітності.

Ключові слова: невиношування вагітності, йододефіцитний стан, гормональний дисбаланс.

Вступ

Однією з основних проблем сучасного акушерства залишається невиношування вагітності. Частота цієї патології стабільно висока і складає 15 – 25% від загальної кількості пологів і не має тенденції до зниження, характеризується значним рівнем перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації дітей [1, 2, 3].

Існує велика кількість факторів ризику невиношування вагітності. Згідно з даними літератури, одним із них є патологія щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду [2, 4, 6]. Гормони щитовидної залози матері відіграють важливу роль на протязі всього гестаційного періоду: вони стимулюють функцію жовтого тіла, що важливо для підтримки вагітності на ранніх термінах, беруть участь у формуванні основних структур мозку плода. Відомо, що фізіологічна адаптація тиреоїдної системи під час вагітності зумовлена впливом декількох факторів, які підвищують потребу організму в тиреоїдних гормонах і призводять до значної стимуляції щитоподібної залози жінки [1, 3, 7, 8]. Такими специфічними факторами є гіперпродукція хоріонічного гонадотропіну, естрогенів і тироксину зв'язуючого глобуліну, підвищення нир-

кового кліренсу йоду, зміна метаболізму тиреоїдних гормонів матері у зв'язку з функціонуванням фетоплацентарного комплексу [5, 7, 8].

Вже з ранніх термінів вагітності поступово збільшується обсяг ниркового кровоплину та гломерулярної фільтрації. Це призводить до зростання виділення йоду з сечею та додаткової стимуляції щитоподібної залози жінки. Крім того, підвищення потреби в йоді розвивається у зв'язку із трансплацентарним його переносом, так як він потрібен для синтезу тиреоїдних гормонів щитоподібної залози плода. Все це призводить до розвитку йоддефіцитних станів [2, 3, 5]. Тяжкий йоддефіцит у вагітних жінок небезпечний зростанням ризику вроджених аномалій (гідроцефалії, мікроцефалії, хвороби Дауна), зниженням IQ у народжених дітей і розвитком кретинізму [2, 3, 5]. З ним також пов'язують зростання частоти несприятливих акушерських наслідків. Вплив корекції йоддефіцитних станів на виношування вагітності вивчений недостатньо.

Мета дослідження

Вивчити вплив корекції дефіциту йоду на перебіг вагітності у жінок із загрозою її переривання.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз перебігу вагітності у 52 пацієнток із загрозою її переривання і підтвердженням дефіцитом йоду у 8-12 тижнів вагітності. Вік обстежених коливався від 18 до 38 років. Пацієнтки розподілені на дві групи залежно від виду терапії, що проводилась: I група – 26 жінок із загрозою переривання вагітності, які отримували терапію, скеровану на збереження вагітності (спазмолітики, вітамін Е, кровозупинні та седативні препарати) і Йодомарин по 1 таблетці (200 мкг) на добу, щодня, до кінця вагітності; II група – 26 жінок із загрозою переривання вагітності, які отримували тільки вищезазначену терапію, скеровану на збереження вагітності. Контрольну групу склали 20 здорових жінок, вагітність і пологи яких проходили без ускладнень.

Під час обстеження проводили аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу, скарг, клінічного перебігу вагітності, ультразвукове дослідження органів малого тазу. Рівень концентрації прогестерону, кортизолу, ДЕА-С у плазмі крові визначали імуноферментним методом. Контроль гормонального фону проводили один раз на 2 тижні.

Проводили визначення рівня екскреції йоду із сечею церій-арсенітовим методом.

Результати дослідження

У результаті аналізу акушерсько-гінекологічного анамнезу з'ясовано, що порушення менструального циклу мало місце у 14 (53,8%) жінок із I групи та у 12 (46,2 %) – із II групи, ерозія шийки матки – у 6 (23,1 %) і у 7 (26,9 %) відповідно до груп, запальні захворювання жіночих статевих органів – у 8 (33,3 %) пацієнток з I групи і в 9 (34,6 %) – з II групи. Звичне невиношування діагностовано в 10 (38,5 %) жінок із I групи і в 9 (34,6 %) – із II групи. По 7 пацієнток із кожної групи (26,9 %) до настання даної вагітності лікувалися з приводу непліддя. Перебіг попередніх вагітностей характеризувався загрозою її переривання, як у ранні [12 (46,5 %) випадків у I групі і 11 (42,3 %) у II групі], так і в пізні терміни вагітності (по 6 спостережень (23,1 %) у кожній групі). Передчасні пологи і антенатальна загибель плода мали місце в обох групах з однаковою частотою. Високий рівень патологічного перебігу вагітності

ті на тлі дефіциту йоду відмічено в дослідженнях І.І.Воробйової та співавт., (2011).

Структура екстрагенітальної патології серед вагітних I і II груп представлена наявністю анемії вагітних (61,5% і 57,7%), бактеріурії (26,9% і 33,3%), захворювань шлунково-кишкового тракту (15,4% і 7,5%) відповідно до груп.

При теперішній вагітності, під час госпіталізації, загроза переривання вагітності супроводжувалася больовим синдромом у всіх жінок, кров'яними виділеннями зі статевих шляхів у 14 (58,3 %) пацієнток I групи і у 13 (50,0 %) – із II групи. За даними УЗД органів малого тазу потовщення міометрія по задній або передній стінці матки мало місце у всіх обстежених із дефіцитом йоду, деформація плідного яйця – у 12 (46,2 %) жінок із I групи і у 13 (50,0 %) – із II групи, часткове відшарування хоріону – у 4 (15,3%) пацієнток з I групи і у 3 (11,5%) – із II групи.

У всіх пацієнток визначали вміст йоду в сечі. Медіана йодурії в обстежених із I групи складала $48,6 \pm 2,8$ мкг/л, у II групі – $46,7 \pm 2,3$ мкг/л, що відповідає дефіциту йоду середньої важкості (25 - 60 мкг/л).

При визначенні показників гормонального фону з'ясовано, що нормальний вміст прогестерону в сироватці крові (24 – 28 нг/мл) мав місце у 7 (26,9 %) пацієнток I групи і у 9 (34,6 %) – II групи. У 7 (26,9 %) жінок I групи і у 6 (23,1 %) – II групи спостерігалася помірна гіпрогестеронемія (22 – 24 нг/мл). У 12 (46,2 %) вагітних I групи і у 11 (42,3 %) – II групи мало місце значне зниження прогестерону (табл. 1). Вміст кортизолу вище гестаційної норми (7,5 – 8,5 нмоль/л) спостерігався у 6 (23,1 %) обстежених I групи і у 5 (16,9 %) – II групи. ДЕА-сульфат вищий за норму виявлено у 2 (7,5 %) вагітних в обох групах. Таким чином, гормональні показники в обох групах суттєво не відрізнялися між собою, але достовірно відхилялися від норми. Це потребувало корекції.

Через два тижні проведений первинний контроль ефективності лікування. У I групі у 4 жінок (15,4 %) відмічався тільки біль понизу живота, а в II групі біль спостерігався ще у 8 (33,3 %) пацієнток, а у 2 (7,5 %) – продовжувалися кров'яні виділення. У I групі у 1 (3,84 %) жінки відбувся мимовільний викидень, у II групі – у 3 (11,05 %) в 10 та 12 тижнів вагітності ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники гормонального фону

Показники	Практично здорові жінки	Перша група		Друга група	
		До лікування	Через 2 тижні	До лікування	Через 2 тижні
Прогестерон	$27,5 \pm 1,06$	$22,53 \pm 2,43^{\wedge}$	$32,54 \pm 2,67$	$23,13 \pm 2,58^{\wedge}$	$26,54 \pm 3,11^*$
Кортизон	$7,3 \pm 0,15$	$9,1 \pm 4,5$	$8,8 \pm 0,38$	$9,8 \pm 0,69^{\wedge}$	$9,5 \pm 0,73^*$
ДЕА-с	$2,1 \pm 0,86$	$4,2 \pm 0,77^{\wedge}$	$2,8 \pm 0,83$	$4,1 \pm 0,91$	$3,5 \pm 0,75^*$

Примітка: * - достовірна різниця відносно показників першої групи

\wedge - достовірна різниця відносно показників групи здорових жінок.

Після проведеного лікування медіана йодурії мала наступні показники: I група – $86,7 \pm 3,4$ мкг/л, що відповідає дефіциту йоду легкого ступеня (60-120 мкг/л), у II групі – $48,6 \pm 2,8$ мкг/л (йододефіцит середнього ступеня). Необхідно відзначити наростання йодного дефіциту в II групі зі збіль-

шенням терміну гестації. Ці показники також відповідають результатам дослідження А.Я.Сенчука, (2012) оскільки вагітність є пусковим механізмом йодного «обкрадання» і призводить до стану відносного дефіциту йоду.

При визначенні гормонального фону після лі-

кування з'ясовано, що в I групі мало місце помірне зниження прогестерону у 2 (7,5 %) пацієнток. У II групі помірне зниження прогестерону зберігалось у 4 (15,4 %) вагітних, а значне - у 13 (50,0 %), $p < 0,001$. Це збігається з даними літератури, згідно з якими однією з причин гіпопрогестеронемії є дефіцит йоду середнього і важкого ступеня, який призводить до субклінічної оваріальної недостатності. Гормональна функція яєчників у таких жінок характеризується пізньою овуляцією або лютейнізацією фолікула, який не овулював. Внаслідок цього утворюється гормонально неповноцінне жовте тіло і морфофункціональні порушення перетворення ендометрія. Ці дані збігаються з результатами дослідження Г.А.Мельниченко та співав., (2011). Показники кортизолу і ДЕА-С були в межах гестаційної норми, у всіх обстежених.

Серед ускладнень вагітності слід відмітити високу частоту плацентарної дисфункції (у 7 (26,9%) жінок із I групи і у 12 (46,5%) – із II групи), затримки росту плода (у 3 (11,5%) – із I групи і у 6 (23,1%) – із II групи), преєклампсії

Література

1. Воробйова І.І. Стан системи ПОЛ / АОЗС та деякі показники імунітету жінок з невиношуванням / І.І.Воробйова, О.В. Шамаєва, Н.Я. Скрапченко та інш.// Зб. наук. пр. Асоц. акуш.-гінекол. України. – К., 2011. – с. 107 – 113.
2. Бичевская Р.Г. Особенности течения первого триместра беременности у женщин с невынашиванием на фоне йоддефицита / Р.Г. Бичевская, Н.А. Фирсова// Зб. наук. пр. Асоц. акуш.-гінекол. України. – К., 2011. – с. 58 – 61.
3. Герзанич С.О. Дифузний зоб як фактор перинатального ризику /С.О. Герзанич, О.М. Плехова, І.Ю. Зейкан// Зб. наук. пр. Асоц. акуш.-гінекол. України. – К., 2012. – С. 137 – 141.
4. Йоддефіцитні захворювання: діагностика, профілактика та лікування (методичні рекомендації МОЗ України). – Київ, 2011. – 28 с.
5. Сенчук А.Я. Клинико-морфологическое обоснование необходимости профилактики йоддефицитных состояний во время беременности// Здоровье женщины. – 2012. - №3 (35). – с.47-52.
6. Фадеев В.В. Йоддефицитные заболевания и беременность/ В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Пробл. беременности. – 2013. - №1. – с. 4 – 11.
7. Мельниченко Г.А. Заболевание щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика. / Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, И.И. Дедов// Пособие для врачей. – М., 2011. – 48с.
8. Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. / D. Glinoe. // Clinical Obstetrics and Gynecology. 2010; 40: 102-116.

КОРРЕКЦІЯ ДЕФИЦИТА ЙОДА КАК ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

С.Е. Косилова

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

Резюме

Вступленіе. Одной из основных проблем современного акушерства остаётся невынашивание беременности. Существует большое количество факторов риска невынашивания беременности. Согласно литературным данным, одним из них является патология щитовидной железы.

Цель исследования. Изучить влияние коррекции дефицита йода на течение беременности у женщин с угрозой её прерывания.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ течения беременности у 52 пациенток с угрозой её прерывания в 8 -12 недель беремен-

(у 4 (15,3%) – із I групи і у 6 (23,1%) – в II групі. Фізіологічні пологи відбулися у 84,6 % пацієнток I групи і у 50,0 % - II групи, передчасні пологи – у 2 (7,5 %) жінок I групи та у 10 (38,5 %) - II групи. Частота гіпоксичних станів плода в I групі склала 7,5%, у II групі – 33,3%, $p < 0,001$. Кесарів розтин був виконаний у 1 жінки (3,84%) з I групи і у 3 (11,5%) – з II групи ($p < 0,05$).

Висновки

1. У жінок із йододефіцитним станом часто спостерігаються порушення менструальної та репродуктивної функцій.

2. Вагітність у жінок із некорегованим йододефіцитом проходить із різними ускладненнями, має тенденцію до невиношування на фоні гормонального дисбалансу.

3. Використання препаратів йоду в комплексному лікуванні загрози переривання вагітності при підтверженому йододефіциті сприяє нормалізації рівня прогестерону і зменшенню частоти невиношування вагітності.

CORRECTION OF IODINE DEFICIENCY AS MISCARRIAGE PREVENTION

S. Ye. Kosilova

Higher State Educational Establishment
of Ukraine
«Bukovinian State
Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine).

Summary

Introduction. Miscarriage remains one of the main problems of modern obstetrics. There are a number of risk factors of miscarriage. According to literary data one of them is thyroid pathology.

Objective. The objective of the work was to study correction of iodine deficiency influence on the course of pregnancy in women with the threat of its interruption.

Materials and methods. The course of pregnancy in 52 women with the threat of miscarriage in the 8-12 weeks of gestation and confirmed iodine deficiency has been analyzed. The age of the examined ranged between 18 and 38. The patients were distributed into two groups depending

ности и подтвержденным дефицитом йода. Возраст обследованных колебался от 18 до 38 лет. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от вида терапии, которая проводилась: I группа – 26 женщин с угрозой прерывания беременности, которые принимали терапию, направленную на сохранение беременности (седативные препараты, спазмолитики, витамин Е, кровоостанавливающие препараты) и Йодомарин по 200 мкг в сутки, ежедневно, до конца беременности; II группа – 26 женщин с угрозой прерывания беременности, которые получали только терапию, направленную на сохранение беременности.

У пациенток определяли медиану йода, уровень гормонов (прогестерон, кортизол, ДЕА-с).

Результаты исследования. Беременность у женщин с некоррегированным йоддефицитом проходила с разными осложнениями, имела тенденцию к невынашиванию на фоне гормонального дисбаланса. При определении показателей гормонального фона установлено, что у женщин с дефицитом йода имеет место умеренное снижение уровня прогестерона. Повышение кортизола наблюдалось у 23,1% обследованных из I группы и у 16,9% - из II группы. Медиана йодурии у беременных из I группы составляла $48,6 \pm 2,8$ мкг/л, из II группы - $46,7 \pm 2,3$ мкг/л, что соответствует дефициту йода средней тяжести. После проведенного лечения у женщин I группы дефицит йода соответствовал легкой степени, в то время как у женщин II группы дефицит йода возрастал. В результате этого у женщин I группы повысился уровень прогестерона, что способствовало сохранению беременности в отличие от женщин II группы.

Выводы. У женщин с йоддефицитным состоянием часто наблюдаются нарушения менструальной и репродуктивной функции. Беременность у этих женщин проходит с разными осложнениями, имеет тенденцию к невынашиванию на фоне гормонального дисбаланса. Использование препаратов йода в комплексном лечении угрозы прерывания беременности при подтвержденном йоддефиците способствует нормализации гормонального фона, уменьшению частоты невынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, йоддефицитное состояние, гормональный дисбаланс.

Контактна інформація:

Косілова Світлана Євгенівна - кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: вул. О.Заньковецької 17 кв.18, м.Чернівці, 58000, Україна.

Контактний телефон: +38 (099) 0740054.

e-mail: Kosilova.Svitlana@bsmu.edu.ua

Контактная информация:

Косилова Светлана Евгеньевна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного образовательного учреждения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: ул. О.Заньковецкой 17 кв.18, г.Черновцы, 58000, Украина.

Контактный телефон: +38(099)0740054.

e-mail: Kosilova.Svitlana@bsmu.edu.ua

Contact Information:

Kosilova Svetlana - PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology Higher state educational establishment "Bukovinian state medical university" (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: O.Zankovetskoy str., 18/17, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Phone: +38 (099) 0740054.

e-mail: Kosilova.Svitlana@bsmu.edu.ua

on the type of therapy conducted: I group – 26 women with the threat of miscarriage who received common maintaining therapy (sedatives, spasmolytics, vitamin E, hemostatics) and Iodomarin in the dose of 200 mcg per day every day to the end of pregnancy; II group – 26 women with the threat of miscarriage who received common maintaining therapy only. Iodine median and the level of hormones were detected in the patients (progesterone, cortisone, DEA-C).

Results. Pregnancy in women with uncontrolled iodine deficiency had many complications and the tendency to miscarriage against the ground of hormonal imbalance. Detection of hormonal background indices has found that progesterone level is moderately lowered in women with iodine deficiency. Cortisol increase was detected in 23,1% of the examined from the I group and in 16,9% - from the II group. Ioduria median among the pregnant from the I group was $48,6 \pm 2,8$ mcg/L, in the II group - $46,7 \pm 2,3$ mcg/L, which corresponds to iodine deficiency of a moderate severity. After the therapy iron deficiency among the women from group I corresponded to a mild form, while among women from group II iodine deficiency increased. It resulted in increased progesterone level in women from group I which promoted maintenance of pregnancy contrary to group II.

Conclusions. Disorders of menstrual and reproductive functions are often found among women with iodine deficiency. Pregnancy in these women has many various complications and a tendency to miscarriage against hormonal imbalance. Administration of iodine containing drugs in a comprehensive treatment of the threat of miscarriage with confirmed iodine deficiency promotes normal hormone level, reduces the frequency of complications in the course of pregnancy, and decreases miscarriage frequency.

Key words: miscarriage, iodine deficiency condition, hormonal imbalance.

УДК:618.177-089.888.11-06:616.441:612.613.
1:612.62/.65:611-013.16/.17:611-013.2/.9

Т.Г.Романенко, О.І. Чайка

ОСОБЛИВОСТІ ФОЛІКУЛОГЕНЕЗУ, ООГЕНЕЗУ ТА ЕМБРІОГЕНЕЗУ У ЖІНОК В ЦИКЛАХ ДРТ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

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

Резюме

Вступ. За останні роки набуває актуальності проблема взаємозв'язку порушень репродуктивної функції та патології щитовидної залози (ЩЗ). З одного боку, це обумовлено тим, що розповсюдженість безпліддя в шлюбі становить 13-15% і, незважаючи на сучасні досягнення в сфері репродуктивної медицини людини, немає тенденції до зниження. З іншого боку, захворювання ЩЗ займають першу сходинку в структурі ендокринної патології серед жінок репродуктивного віку.

Мета роботи – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в жінок із безпліддям на тлі патології ЩЗ.

Результати та їх обговорення.

Проведено дослідження особливостей фолікулогенезу, оогенезу та ембріогенезу у жінок в циклах допоміжних репродуктивних технологій на тлі патології щитовидної залози. Частота виявлення низького рівня антимюллерового гормону в пацієнток із патологією щитовидної залози була в 2,5 разів вище, ніж у жінок без тиреоїдної патології. У жінок молодого та середнього віку з патологією щитовидної залози переважали низькі та середні рівні антимюллерового гормону, тоді як високий рівень антимюллерового гормону мав місце лише в кожній третій жінки віком 20-27 років (36,4%) і в кожній 6 пацієнтки віком 28-35 років, що свідчить про зниження оваріального резерву у жінок з патологією щитовидної залози.

Висновки.

Результати проведених досліджень свідчать про зниження основних параметрів оваріального резерву в пацієнток із патологією ЩЗ, порівняно з групою жінок без патології ЩЗ, а саме, достовірне зниження середніх концентрацій АМГ та підвищення середніх рівнів ФСГ, зменшений об'єм яєчників (<5 см³) діагностовано у 3,7 рази частіше в групі пацієнток із патологією ЩЗ. Нормальний об'єм яєчників (5-10 см³) у I групі спостерігався в 1,5 рази рідше, ніж у II групі. Середня кількість антральних фолікулів в яєчниках пацієнток із патологією ЩЗ була достовірно меншою, ніж у групі контролю. Таким чином, у жінок із патологією ЩЗ у циклах ДРТ виявлено достовірно більш низькі показники фолікулогенезу та ембріогенезу, порівняно з пацієнтками без тиреоїдної патології.

Ключові слова: оваріальний резерв, фолікулогенез, оогенез, ембріогенез, патологія щитовидної залози.

Вступ

За останні роки набуває актуальності проблема взаємозв'язку порушень репродуктивної функції та патології щитовидної залози (ЩЗ). З одного боку, це обумовлено тим, що розповсюдженість безпліддя в шлюбі становить 13-15% і, незважаючи на сучасні досягнення в сфері репродуктивної медицини людини, немає тенденції до зниження. З іншого боку, захворювання ЩЗ займають першу сходинку в структурі ендокринної патології серед жінок репродуктивного віку [1-3].

Проте в практиці спеціалістів у сфері репродукції часто має місце або недооцінка тиреоїдної функції в діагностиці та лікуванні порушень менструального циклу (МЦ) і репродуктивної функції, або необґрунтоване призначення препаратів тиреоїдних гормонів чи тиреостатичних препаратів жінкам із нормальною функцією ЩЗ, що зумовлено відсутністю систематизованого підходу до відновлення репродуктивної функції з урахуванням тиреоїдної патології [2-7].

Частота передчасного зниження оваріального резерву в загальній популяції жінок репродуктивного віку становить близько 1%, а з вторинною формою аменореї – від 4 до 18% випадків [3]. Антимюллерів гормон (АМГ) – біомаркер функції яєчників, на який може впливати порушення функції щитовидної залози [4], проте, взаємоді-

носини між АМГ та тиреоїдними гормонами повністю не вивчено. Маніфестний та субклінічний гіпотиреоз можуть бути причиною порушення менструальної функції та ановуляторних МЦ і асоціюються із жіночим безпліддям [2].

У зв'язку з вище викладеним, ми вирішили провести дослідження особливостей фолікулогенезу, оогенезу та ембріогенезу у жінок в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на тлі патології ЩЗ.

Мета роботи – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в жінок із безпліддям на тлі патології ЩЗ.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленої мети нами було обстежено 88 жінок із трубно-перитонеальним безпліддям, які були розподілені на дві клінічні групи. Так, I групу склали 42 жінки із трубно-перитонеальним безпліддям на тлі патології ЩЗ, II групу – 46 жінок без патології ЩЗ.

З метою оцінки оваріального резерву проводили гормональні дослідження – визначення рівнів АМГ та ФСГ в плазмі крові на 3-4 день менструального циклу, які здійснювали радіоімунним та імуноферментним методами на автоматичному аналізаторі CobasCore («HoffmanLaRoche», Швей-

царія), а також хемілюмінесцентним методом із використанням тест-системи DPS на аналізаторі Immulite (USA). В день проведення УЗД (2-4 день МЦ) у всіх пацієнок методом венепункції отримували кров для визначення сироваткових концентрацій ФСГ та АМГ. Визначення АМГ проводили методом ІФА за допомогою наборів фірми DSL (США).

Ультразвукове дослідження органів малого тазу здійснювали за допомогою серії поздовжніх та поперечних зрізів апаратами складного сканування «Aloka SSD 650», «Toshiba SSA-24 OA», «SiemensPrima» з використанням трансабдомінального і трансвагінального електронних датчиків з високим розрешенням із частотою 3,5, 5, 6,5 та 7,5 МГц.

На 2-4 день спонтанної менструації чи індукованої гестагенами менструальноподібної реакції пацієнткам проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження яєчників. Дослідження виконували на апараті «SonolineSienna» (Siemens, Німеччина) з використанням трансвагінального датчика з частотою 6,5 МГц в режимах сканування в двомірній сірій шкалі (B-тос1e). Для кожного яєчника при скануванні визначали наступні показники: об'єм яєчника (розрахунок за формулою $0,5236 \times L \times W \times T$, де L – поздовжній, W – передньо-задній та T – поперечний розмір яєчника); кількість антральних фолікулів діаметром 2-10 мм; середній діаметр найбільшого фолікула як половину суми його двох перпендикулярних розмірів; ехографію виконували в ранню фолікулярну фазу МЦ.

За допомогою стереомікроскопа чи інвертованого мікроскопа ембріологом оцінювався фолікулярний аспірат. Ступінь зрілості ооциту оцінювали за станом комплексів ооцит-сумулюс. Сумулюс оорхогус (яйценосний горбик) являє собою частину фолікулярного епітелію, який безпосередньо контактує з ооцитом в процесі фолікулогенезу. За морфологічними ознаками ооцити поділили на зрілі, незрілі та дегенеративні. Наявність пухкого сумулюс оорхогус та диспергованої сонопарадіате свідчило за зрілість ооциту. Для незрілих ооцитів характерними були деформація їх контурів, груба зернистість та потемніння цитоплазми. Для дегенеративних ооцитів було характерним значне

зменшення чи повна відсутність сумулюс, а також темне забарвлення. Морфологічні характеристики ооцитів остаточно уточнювались під час процесу культивування.

Зпліднення оцінювали за наявністю 2 пронуклеусів. Через 48 годин після аспірації фолікулів (2 доба культивування) ембріони, як правило, знаходились на стадії 2-4 бластомерів, хоча зустрічались і стадії 6-8 бластомерів. На 3 добу культивування ембріони, які нормально розвивалися, досягали стадії 6-8 бластомерів та більше. На 4-5 добу перебування в культурі, при застосуванні стандартних середовищ та методик культивування, частина ембріонів досягала стадії морули та бластоцисти. Відсоток формування бластоцист оцінювали як співвідношення бластоцист хорошої якості на 5 день культивування до кількості запліднених ооцитів.

Комп'ютерна база даних була оброблена у програмі Microsoft Excel 2000 з використанням прикладних програм описової статистики. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом використовували критерій Стюдента (t) і парний критерій Стюдента (t2), а для інших вибірок використовувалися тести Уїлкоксона (критерій W), Манна-Уїтні (критерій T), Фрідмана. Для визначення кореляційних залежностей між показниками використовувалися методи Спірмена (R), Пірсона (p). Статистично значимими вважались відмінності при $p < 0,05$. Дані в тексті та таблицях представлені як Me, де Me – медіана, 25 і 75 – 1 та 3 центилі.

Результати та їх обговорення

Для оцінки стану оваріального резерву нами було досліджено рівні АМГ та ФСГ у 88 пацієнок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя у віці $28,3 \pm 0,8$ років без оперативних втручань на яєчниках, в тому числі у 42 пацієнок із патологією ШЗ (I група дослідження) та в 46 жінок без патології ШЗ (II група порівняння).

Показники рівня АМГ було інтерпретовано таким чином: 0,1-0,9 нг/мл – низький рівень; 1,0-2,5 нг/мл – середній рівень; > 2,5 нг/мл – високий рівень.

Таблиця 1

Розподіл показників АМГ (абс. ч., %)

Рівень АМГ, нг/мл	I група (n=42)	II група (n=46)
Низький рівень	20 (47,6)*	8 (19,0)
Середній рівень	12 (28,6)*	26 (56,5)
Високий рівень	10 (23,8)	12 (26,1)

Примітка: $p < 0,05$ в порівнянні з показниками II групи

У більшості пацієнок II групи (38 (82,6%)) було виявлено високий та середній рівні АМГ і тільки у 8 жінок (19,0%) діагностовано низький рівень досліджуваного параметра. Навпаки, у групі жінок із патологією ШЗ високий та середній рівні АМГ виявлено тільки в 22 (52,4%) пацієнок, у той час як у 20 (47,6%) жінок діагностовано низький рівень АМГ. Таким чином, частота виявлення низького рівня АМГ у пацієнок групи дослідження була в 2,5 разів вище, ніж у групі порівняння.

Ми провели порівняння середніх концентрацій АМГ та середніх рівнів ФСГ у пацієнок обох груп (табл. 2).

Отримані дані свідчать про достовірне зниження середніх концентрацій АМГ та підвищенні середніх рівнів ФСГ і, відповідно, про зниження основних параметрів оваріального резерву в пацієнок із патологією ШЗ, порівняно з групою жінок без патології ШЗ.

Відомо, що вік жінки є незалежним фактором, який об'єктивно відображає стан оваріального резерву. Ми проаналізували розподіл рівнів АМГ у пацієнок групи дослідження залежно від віку, розподіливши жінок на три вікові групи – від 20 до 27 років, від 28 до 35 років та від 36 до 43 років (табл. 3).

Таблиця 2

Середні концентрації АМГ та ФСГ в плазмі крові (абс. ч.,%)

Параметр	I група (n=42)	II група (n=46)
АМГ (нг/мл)	1,6±0,17*	2,4±0,2
ФСГ (МО/л)	11,9±3,1*	7,7±0,6

Примітка: $p < 0,05$ в порівнянні з показниками II групи

Таблиця 3

Розподіл показників АМГ у пацієток із патологією ЩЗ залежно від віку (абс. ч.,%)

АМГ (нг/мл)	20 – 27 років (n=11)	28 – 35 років (n=18)	36 – 43 роки (n=13)
Низький рівень	2 (18,2%)	9 (50,0%)	7 (53,8%)
Середній рівень	5 (45,4%)	6 (33,3%)	4 (30,8%)
Високий рівень	4 (36,4%)	3 (16,7%)	2 (15,4%)

Розподіл даних у табл. 3 демонструє суттєву частку низького рівня АМГ не тільки серед пацієток старшого віку – 7 (53,8%), але і в жінок віком 28-35 років – 9 (50,0%). Середній рівень АМГ, в основному, переважав у молодих жінок – 5 (45,4%). Високий рівень АМГ (більше 2,5 нг/мл) було визначено лише у 4 (36,4%) пацієток у віці 20-27 років та у 3 (16,7%) жінок віком 28-35 років. Таким чином, у жінок молодого та середнього віку з патологією ЩЗ переважали низькі та середні рівні АМГ, тоді як високий рівень

АМГ мав місце лише у кожній третій жінки віком 20-27 років (36,4%) і в кожній 6 пацієтки віком 28-35 років, що свідчить про зниження оваріального резерву в жінок із патологією ЩЗ.

Для уточнення стану оваріального резерву ми також вимірювали об'єм яєчників та визначали кількість антральних фолікулів, що є невід'ємними та суттєвими факторами комплексної оцінки оваріального резерву, за допомогою трансвагінального УЗД, виконаного на 3-4 день МЦ. Отримані дані представлено в табл. 4.

Таблиця 4

Ехографічні характеристики яєчників

Показник	I група (n=42)	II група (n=46)
Об'єм яєчників, см ³	6,4±1,2	6,7±2,2
Число антральних фолікулів діаметром 2 – 10мм	4,9±2,3*	7,8±1,8

Примітка: $p < 0,05$ в порівнянні з показниками II групи

Як видно з представлених даних, середній об'єм яєчників достовірно не відрізнявся в обох групах (6,4±1,2 см³ та 6,7±2,2 см³, $p > 0,05$), проте число антральних фолікулів діаметром 2-10мм в групі

дослідження було достовірно нижче, ніж в II групі (4,9±2,3 проти 7,8±1,8, $p < 0,05$).

Ми провели порівняльну оцінку показників об'єму яєчників у пацієток обох груп (рис.1).

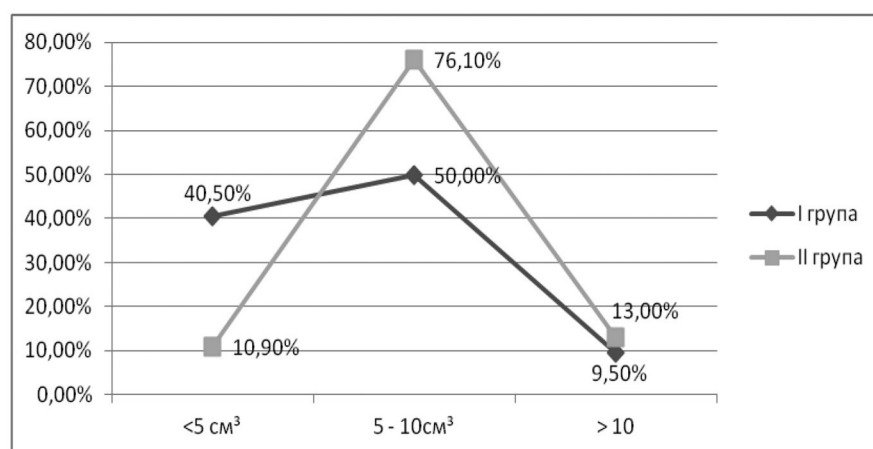


Рис. 1. Показники об'єму яєчників

При порівняльному аналізі об'єму яєчників у жінок обох груп виявлено, що об'єм яєчників <5 см³ зустрічався у 40,5% пацієток з патологією ЩЗ, що було достовірно вище аналогічного показника в жінок II групи 10,9% ($p < 0,05$). У той же час нормальний об'єм яєчників (5-10 см³) в I групі виявлено у 50,0% випадків, тоді як у II групі – у 76,1% жінок ($p < 0,05$).

Таким чином, незважаючи на відсутність достовірної різниці в середньому об'ємі яєчників у пацієток обох груп, зменшений об'єм яєчників (<5 см³) діагностовано в 3,7 рази частіше в групі пацієток із патологією ЩЗ, ніж у групі жінок без патології ЩЗ.

Нормальний об'єм яєчників (5 -10 см³) у I групі спостерігався в 1,5 рази рідше, ніж у II групі. Середня кількість антральних фолікулів в яєчниках пацієток із патологією ЩЗ була достовірно меншою, ніж у групі контролю.

Зважаючи на наявні нечисленні дані літератури щодо можливого несприятливого впливу тиреопатій на процеси фолікулогенезу, здатність ооцитів до запліднення, якість та життєздатність ембріонів, ми провели порівняльну оцінку активності фолікулогенезу, ступеня зрілості та життєздатності ооцитів, активності процесу поділу ембріонів у жінок даних груп.

Таблиця 5

Параметри фолікулогенезу, оогенезу та ембріогенезу

Параметри	I група (n=42)	II група (n=46)
Кількість аспірованих фолікулів	5,9±1,2*	7,6±1,5
Кількість отриманих ооцитів	3,8±1,1	4,7±0,6
Кількість ембріонів	2,2±0,2	2,6±0,4
Бластоцисти	1,6±0,2*	2,4±0,3
% формування бластоцист	70,8%*	92,3%

Примітка: $p < 0,05$ в порівнянні з показниками II групи (Манн-Уїтні)

Як видно з наведених даних у табл. 5, середня кількість фолікулів у жінок із патологією ЩЗ була достовірно нижче, порівняно з пацієтками без тиреоїдної патології. Кількість отриманих ооцитів у I групі була нижче, ніж у II групі, проте ця різниця була недостовірною (3,8±1,1 та 4,7±0,6 відповідно). Частота запліднення, тобто середня кількість ембріонів в I групі була нижчою, ніж у II групі (2,2±0,2 та 2,6±0,4, але різниця була недостовірною), проте середнє число бластоцист було достовірно нижчим у I групі, порівняно з пацієтками II групи, та становило 1,6±0,2 та 2,4±0,3 відповідно ($p > 0,05$).

Відсоток формування бластоцист у I групі становив 70,8%, а відсоток формування бластоцист у жінок II групи – 92,3%, що було статистично достовірно вищим ($p < 0,05$).

Таким чином, у жінок із патологією ЩЗ в циклах ДРТ виявлено достовірно більш низькі по-

казники фолікулогенезу та ембріогенезу, порівняно з пацієтками без тиреоїдної патології.

Висновок

Результати проведених досліджень свідчать про зниження основних параметрів оваріального резерву в пацієток із патологією ЩЗ, порівняно з групою жінок без патології ЩЗ, а саме, достовірне зниження середніх концентрацій АМГ та підвищення середніх рівнів ФСГ, зменшений об'єм яєчників (<5 см³) діагностовано в 3,7 рази частіше в групі пацієток із патологією ЩЗ. Нормальний об'єм яєчників (5 -10 см³) у I групі спостерігався в 1,5 рази рідше, ніж у II групі. Середня кількість антральних фолікулів в яєчниках пацієток із патологією ЩЗ була достовірно меншою, ніж у групі контролю. Таким чином, у жінок із патологією ЩЗ у циклах ДРТ виявлено достовірно більш низькі показники фолікулогенезу та ембріогенезу, порівняно з пацієтками без тиреоїдної патології.

Література

1. Перминова С.Г. Патология щитовидной железы у женщин с бесплодием / С.Г.Перминова // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2011. – Т. 7, №4. – С. 44-50.
2. Паньків В.И. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщины / В.И.Паньків // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – №7 (47). – С. 62-65.
3. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome / F.J.Broekmans, J.Kwee, D.J.Hendriks [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2006. – Vol. 12. – P. 685-718.
4. Muttukrishna S. Markers of Ovarian Reserve / S.Muttukrishna // BJOG. – 2004. – Vol. 111. – P. 1248-1253.
5. Крстич Е.В. Влияние качества ооцитов и состояния овариального резерва на терапевтический потенциал экстракорпорального оплодотворения у пациенток позднего репродуктивного возраста / Е.В.Крстич, М.Крстич, В.Н.Юдаев // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 31. – С. 70-75.
6. Nelson S.M. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values / Nelson S.M., A La Marca // Reproductive BioMedicine Online. – 2011. – Vol. 23. – P. 411-420.

**ОСОБЕННОСТИ Фолликулогенеза,
оогенеза и эмбриогенеза у женщин
в циклах ВРТ
на фоне патологии
щитовидной железы**

Т.Г. Романенко, О.И. Чайка

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

Резюме

Введение. За последние годы приобретает актуальность проблема взаимосвязи нарушений репродуктивной функции и патологии щитовидной железы (ЩЖ). С одной стороны это обусловлено тем, что распространение бесплодия в браке составляет 13-15% и, несмотря на современные достижения в сфере репродуктивной медицины человека, не имеет тенденции к снижению. С другой стороны, заболевания щитовидной железы занимают первое место в структуре эндокринной патологии среди женщин репродуктивного возраста.

Цель работы - повышение эффективности восстановления репродуктивной функции у женщин с бесплодием на фоне патологии щитовидной железы.

Результаты и их обсуждение. Исследованы особенности фолликулогенеза, оогенеза и эмбриогенеза у женщин в циклах ВРТ на фоне патологии ЩЖ. Частота выявления низкого уровня АМГ у пациенток с патологией ЩЖ была в 2,5 раза выше, чем у женщин без тиреоидной патологии. У женщин молодого и среднего возраста с патологией ЩЖ преобладали низкие и средние уровни АМГ, в то время как высокий уровень АМГ был лишь у каждой третьей женщины в возрасте 20-27 лет (36,4%) и у каждой 6 пациентки в возрасте 28-35 лет, что свидетельствует о снижении овариального резерва у женщин с патологией ЩЖ.

Выводы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о снижении основных параметров овариального резерва у пациенток с патологией щитовидной железы, по сравнению с группой женщин без патологии щитовидной железы, а именно, достоверное снижение средних концентраций АМГ и повышение средних уровней ФСГ, уменьшенный объем яичников (<5 см³) диагностирован в 3,7 раз чаще в группе пациенток с патологией щитовидной железы. Нормальный объем яичников (5 -10 см³) в I группе наблюдался в 1,5 раза реже, чем во II группе. Среднее количество антральных фолликулов в яичниках пациенток с патологией щитовидной железы было достоверно меньше, чем в группе контроля. Таким образом, у женщин с патологией щитовидной железы в циклах ВРТ обнаружены достоверно более низкие показатели фолликулогенеза и эмбриогенеза, по сравнению с пациентками без тиреоидной патологии.

Ключевые слова: овариальный резерв, фолликулогенез, оогенез, эмбриогенез, патология щитовидной железы.

**FEATURES OF FOLLICULOGENESIS,
OOGENESIS AND EMBRYOGENESIS
OF WOMEN IN ART CYCLES ON THE
BACKGROUND PATHOLOGY
OF THE THYROID GLAND**

T.G. Romanenko, O.I. Chaika

**National Medical Academy
of Postgraduate study
named after PL Shupyk MoH Ukraine
(Kiev, Ukraine)**

Summary

Introduction. In recent years, the relationship becomes actuality problem of violations of reproductive and thyroid glands (thyroid). On the one hand, this is due to the fact that the prevalence of infertility in marriage is 13-15% and in spite of the advancements in the field of human reproductive medicine, there is no downward trend. On the other hand, thyroid diseases occupy first place in the structure of endocrine pathology among women of reproductive age.

Purpose - improving the efficiency restore reproductive function in women with infertility in thyroid pathology background.

Results and discussion. The features of folliculogenesis, oogenesis and embryogenesis of women in art cycles on the background of thyroid disease. The detection rate of low level AMH in patients with pathology of the thyroid was 2.5 times above, than in women without thyroid pathology. In women young and middle age with disorders of the thyroid was dominated by low and medium levels of AMH, while the high level of AMH was only every third women aged 20-27 years (36,4%) and every 6 patients in the age 28-35 years, indicating a decrease in ovarian reserve in women with thyroid pathology.

Conclusions. The studies indicate a reduction in the basic parameters ovarian reserve in patients with thyroid disorders compared with a group of women without thyroid pathology, namely, the significant reduction in average concentrations of AMH and FSH levels rise in average decreased ovarian volume (<5 cm³) was diagnosed in 3.7 times more frequent in the group of patients with thyroid disorders. The normal ovarian volume (5 -10 cm³) in the first group experienced 1.5 times less than in the second group. The average number of antral follicles in the ovaries of patients with thyroid disorders was significantly lower than in the control group. Thus, women with thyroid disorders in assisted reproduction cycles found significantly lower rates folliculogenesis and embryogenesis compared with women without thyroid disease.

Key words: ovarian reserve, folliculogenesis, oogenesis, embryogenesis, pathology of the thyroid gland.

Контактна інформація:

Романенко Тамара Григорівна – д.м.н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м.Київ, Україна).

Контактна адреса: Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини (КОЦОЗМіД), вул. Багговутівська, 1, м. Київ, 04107, Україна.

Контактний телефон: +38 (044) 489-35-64.

Факс: +38 (044) 489-49-35

e-mail: obstet.gynec.1@gmail.com

Контактная информация:

Романенко Тамара Григорьевна - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика (г.Київ, Украина).

Контактный адрес: Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка (КОЦОЗМиР), ул. Багговутовская, 1, г. Киев, 04107, Украина.

Контактный телефон: +38 (044) 489-35-64.

Факс: +38 (044) 489-49-35

e-mail: obstet.gynec.1@gmail.com

Contact Information:

Romanenko Tamara - MD, professor of obstetrics and gynecology №1 National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupyk (Kiev, Ukraine).

Contact: Kyiv regional center of health of mother and child (KOTsOZMiD), Baggovutovskaya str.1, m. Kyiv, 04107, Ukraine.

Phone: +38 (044) 489-35-64.

Fax: +38 (044) 489-49-35.

e-mail: obstet.gynec.1@gmail.com

КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, УРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ ТА СПАДКОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

УДК: 616.28-008.14-036.868:811.161.2'221.24'373

КОМПЛЕКСНА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА
РЕАБІЛІТАЦІЯ ЯК ОСНОВА РОЗВИТКУ
МОВЛЕННЯ НЕЧУЮЧИХ (СЛАБОЧУЮЧИХ)
ДІТЕЙ РАНЬОГО ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

А. Аністратенко

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

Резюме. Стаття присвячена проблемам української лінгводидактики у комплексній реабілітації дітей з сенсорними патологіями. Автор бере до уваги специфіку мовленнєвої діяльності в колі щоденних дій мультидисциплінарної команди фахівців, спрямованих на корекцію психомовного, когнітивного, біхевіристичного, психофізичного розвитку дитини раннього дошкільного віку.

Ключові слова: лінгводидактика; мовлення; українська мова; комплексна реабілітація; нейросенсорна глухота; глухонімота; ЗПМР; ранній дошкільний вік.

Вступ

Розвиток когнітивної сфери дитини з нейросенсорними вадами, де домінуючою вадою є порушення слуху або глухота, діалектично пов'язаний із розвитком мовлення та мови (тобто опануванням рідної мови). Переважно це стосується дітей раннього дошкільного віку, тобто до 3-х років, адже йдеться про сензитивний період розвитку мовлення та опанування мовою як структурою, що забезпечує мислення та комунікацію. Розмежовуючи поняття мови та мовлення, занурюємося у проблему причинно-наслідкового зв'язку опанування мовою як засобом і способом комунікації та супроводом усіх намірів та дій, а отже когнітивним і психофізичним розвитком дитини, а не лише зовнішнім фактором міжособистісної комунікації та проблемою можливої затримки психомовленнєвого розвитку (ЗПМР) дитини у разі ранньої глухоти.

Метою статті є з'ясування причин, алгоритмів та значення мовного та мовленнєвого розвитку у комплексній медико-соціаліній реабілітаційній діяльності.

Завдання статті ґрунтуються на потребі виявити слабкі місця в існуючих підходах до розвитку мовлення нечуючих дітей раннього дошкільного віку та розглянути ефективні моделі як мовленнєвого, так і мовного розвитку дітей з нейросенсорними вадами розвитку, ролі роботи з батьками в цьому питанні та переваг реабілітації над абілітацією, до якої схильні деякі батьки та педагоги.

Джерельна база теоретичної частини дослідження: праці українських, російських, польських медиків, сурдологів, сурдопедагогів, спецпедагогів, лінгвістів.

Джерельна база практичної частини: матеріали катамнестичного спостереження дітей з різними вадами здоров'я у змінному контингенті Чернівецького обласного навчально-реабілітаційного центру №1, матеріали доповіді, виголошеної автором на науково-практичній конференції

з міжнародною участю «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина: перспективи розвитку та інноваційні технології медичної допомоги новонародженим» 10-11 вересня 2015 року (м. Чернівці, Україна), монографія Л. Яковлевої «Особливості прояву психофізичних функцій у дітей з вадами розвитку», дисертація на здобуття наукового ступеня доктора психологічних наук Л. І. Фомічової «Проектування навчання як засіб інтелектуального розвитку дошкільників з вадами слуху: операціонально-знаковий підхід».

Комплексна реабілітація дітей з вродженими вадами психофізичного характеру.

У спрощеному розумінні, комплексна реабілітація дитини з нейросенсорними вадами являє собою чітко спланований і відрегульований комплекс заходів медичного практичного втручання, превентивних медичних заходів, що проводяться без відриву від психолого-розвивального та навчально-виховного складників, які в поєднанні складають реабілітаційний процес.

Виходячи із законів математичної логіки та дискретної математики, ефективність комплексної реабілітації напряму залежить від якісного виконання кожної з реабілітаційних ліній. Така точка зору описана у багатьох працях з медичної реабілітації та зі спеціальної педагогіки чи дитячої психології: А. І. Сагаєва «Кохлеарна імплантація як засіб допомоги глухим дітям», Боскис Р. М. «Глухі та слабочуючі діти» (рос. мовою), Рау Ф. Ф. «Мовлення глухих» та ін.

Погоджуючись частково з такою позицією, треба зауважити, що попри уявну очевидність правильності аналітичного підходу до організації реабілітаційного процесу, загальна «сума» досягнень не завжди дорівнює ефективності дії усіх її частин. Проблема полягає у сутності нейролінгвістичної функції ЦНС дитини та розвитку її когнітивної сфери.

Позиція автора в цьому питанні детально представлена у статті «Історія формування та практична лінгводидактична робота у комплексній реабі-

літації нечуючих (слабочуючих) дітей раннього дошкільного віку в ЧОНРЦ №1». Фізіологічний та психічний розвиток дитини не становить лінійного процесу, відтак позбавленим сенсу стає питання про «нормальне функціонування» дитини.

У теперішній реабілітаційній практиці ми все частіше стикаємося з комбінованими вадами здоров'я дитини. Відтак, на першій сходинці реабілітаційної програми часом складно з'ясувати, яка з поставлених перед мультидисциплінарною командою фахівців проблема є домінуючою та буде в більшій мірі активаційною для її розвитку.

Так само як мова стає засобом і результатом інтелектуального розвитку людини, так розвиток мовлення – одна з ліній реабілітаційного процесу та засіб перевірки ефективності роботи з дитиною на всіх рівнях реабілітації. При становленні мовлення нечуючої або слабочуючої дитини, як і дитини з комбінованими нейросенсорними порушеннями, важливими є такі комплексні фактори: ефективність, доцільність та вчасність слухопротезування (медична складова реабілітації), загальний стан здоров'я дитини та її батьків (соціальна складова), психічний стан дитини, психолого-педагогічні показники дитини та її оточення (психо-емоційна складова), вік дитини та її вік при старті реабілітації (раннє втручання), стан артикуляційного апарату та фізіологічна готовність дитини до говоріння.

При старті комплексної медико-соціальної реабілітації команда спеціалістів має заручитися підтримкою батьків і їх згодою та довірою, зрозумілим і кваліфікованим анамнезом та повним глибинним медичним обстеженням. Одним з основних показників успіху реабілітації та провідним методом її впровадження буде словесний (мовленнєвий) принцип. Адаже навіть в тому разі, коли дитина розвине в собі компенсаторний метод зовнішньої комунікації, лікарі, дефектологи, логопеди, психологи, педагоги можуть протестувати розвиток дитини найперше за допомогою мови.

Медична складова реабілітації. Ефективність, доцільність та вчасність слухопротезування стає наріжним каменем реабілітаційного процесу. Основна дискусійна проблема – вибір часу і типу слухопротезування. Для слабочуючих пацієнтів при ранній чи пізній втраті слуху пропонуються різновиди зовнішніх слухових апаратів, а при вродженій глухоті – імпланти. При збереженому слуховому нерві для дітей у ранньому віці (від 1,5 до 3-х років) доцільною вважається кохлеарна імплантація.

Кохлеарний імплант – це електронний пристрій, що виконує функції відсутніх волоскових клітин вушного равлика, які відповідають за забезпечення електричної стимуляції збережених нервових волокон [11, С. 56]. Відтак кохлеарна імплантація призначається не всім пацієнтам, оскільки операція успішна при збереженні слухового центру головного мозку та слухового нерва. «По слуховому нерву інформація передається в головний мозок та сприймається як звук. Отже можливим стає не тільки сприймання звуків, але й мовлення» [11, С. 56]. За показниками катамнестичного спостереження кохлеарщиків А. І. Сатаєвої, найкращі результати кохлеарної ім-

плантації демонструють діти молодшого шкільного віку. Проте у пропонованій літературі автор не надає доказів чи коментарів щодо цього висновку. Треба зауважити, що вчасність та ефективність слухопротезування необхідно доповнити також важливим важелем у старті медичної реабілітації – доцільністю. Аналіз співвідношення ризику та очікуваного терапевтичного ефекту передувє усім іншим крокам спеціалістів.

На підтвердження останнього підходу наведемо випадок із практики. До спеціалістів з комплексної реабілітації звернулися батьки з дитиною, що має комбіновані вади розвитку: вік 2,5 роки, діагноз органічне ураження ЦНС, вестибуло-атактичний синдром, кондуктивна глухота, аутичні прояви, ЗНМ I рівня. У віці 1,5 року їй було слухопротезовано. Отже, на час старту індивідуального реабілітаційного планового втручання, окрім скарг, які вже були наявні (затримка психомовного розвитку, затримка загального розвитку, соматичні скарги (вроджені вади серця, порушення метаболізму та ін.), порушення особистісного розвитку, пов'язані з аутичними проявами, неврологічні порушення, пов'язані з вегето-судинною дистонією та ін.), дитина дістала ще й психо-емоційні розлади (тривожність, страх, розлади сну), які, можливо, пов'язані зі звуками, що стали їй доступними, проте не можуть стати зрозумілими на рівні сигнальної системи.

Для реабілітації цієї дитини був розроблений поетапний річний план. Було покращено загальний стан дитини, у психолого-педагогічній реабілітації щоденно проводилася робота над покращенням соціальної комунікативності дитини, розвитком сприймання-відтворення подій та емоцій з урахуванням звукового сенсорного каналу, розвитком уваги та зосередженості, асоціації предметно-символьного ряду, розвитком дрібної моторики та ін. Проте, сам випадок у реабілітаційній практиці демонструє, що глухота, яка в певний момент катамнестичного спостереження дитини була прийнята лікарем-педіатром за домінуючу нозологію (точніше таку, що перешкоджає якісному переходу дитини до комунікації зі світом і вже згаданого «нормального функціонування дитини»), була для неї захисним фактором особистості. При тих вроджених вадах, які наявні у пацієнтки, що менш інтенсивно подана інформація (зокрема й кількість відкритих сенсорних каналів), то більше можливостей отримати від дитини адекватний комунікаційний відклик і подолати проблеми, що піддаються терапії.

Соціальна та психо-емоційна складова реабілітації. Загальний стан здоров'я дитини та її батьків, психічний стан дитини, психолого-педагогічні показники дитини та її оточення мають безпосередній вплив на процес реабілітації. Особливо якщо йдеться про змінний контингент - тобто, коли реабілітаційні послуги надаються опосередковано, а не цілеспрямовано і дитина тільки частково перебуває в оточенні спеціалістів. Тоді велику роль відіграють батьки та їх інтелектуальна, освітня, психо-емоційна, ментальна готовність взяти активну і ефективну участь у реабілітації дитини. Тут, як пише сурдолог, дефектолог О. Савчук, «одного бажання батьків мало, треба

їх уміння і розуміння процесу реабілітації. Переважно, на жаль, більшість батьків очікують від спеціалістів дива, а коли дива не відбулося, «опускають руки» [1]. Для розвитку мовлення найважливішим фактором є мовленнєве середовище чуючих батьків, які щодень і щохвилини розвивають в дитини мотивацію до говоріння. Найскладнішими дітьми при навчанні мови і мовлення є глухі діти в глухонімих батьків. Це зумовлено не тільки відсутністю мовного середовища, але й мотивації говоріння. Бути глухим – стає іміджем, аде кожна дитина намагається наслідувати оточення і, в першу чергу, батьків.

Для підтвердження вказаного наведемо випадок з практики. Дівчинка 2,5 років з діагнозом: СНТ, двостороння нейросенсорна глухота, тримка психомовного розвитку; була слухопротезована у віці до 2-х років. Здавалось би, що перешкод для когнітивного розвитку і розвитку словесного мовлення не так уже й багато: супутніх соматичних захворювань, що ускладнили би розвиток дитини, немає, слухопротезовано вчасно (Кохлеарний імплант Medel). Однак на заваді словесного мовлення стала причина глухонімоти обох батьків. Беручи до уваги цю деталь, бачимо, що в такій ситуації слухопротезування можна вважати запізнілим: емоційно-сенсорна сфера дитини формується раніше, і в цієї респондентки формується, на жаль, у середовищі, де не вживається звукова і словесна українська мова. «Швидше за все, рідною мовою для глухонімого стане не національна словесна мова, а жестова мова, відповідно, словесна буде сприйматися як іноземна» [5; С. 70]. Словесна мова обійматиме певний обсяг слів, що буде сформований завдяки зусиллям логопеда і сурдолога при компаративному навчанні мови і залишиться прикорменим знанням, що є надбудовою освіти, а не природним засобом спілкування і мислення.

Логопедична складова. Вік дитини і її вік при старті реабілітації (раннє втручання), стан артикуляційного апарату та фізіологічна готовність дитини до говоріння є третім і так само важливим чинником планової комплексної реабілітації та впливає на розвиток мовленнєвих навичок. Особливо важливо для глухонімих дітей одразу після слухопротезування, або навіть без нього, почати заняття з логопедом-дефектологом, який за допомогою комп'ютерних корекційних програм («Від А- до Я», «I'm talking» та інші) «ставить» звуки артикуляції у правильній позиції рідної національної мови. Без цього навчання дитина легко перейде до дактилю чи жестової мови, втративши когнітивно-асоціативний зв'язок зі звуковим мовленням. Наведемо випадок із практики. Хлопчик у віці 3-х років розпочав індивідуальний плановий процес реабілітації. Діагноз - РДА, затримка психомовного розвитку (1 рівня). Супутні соматичні нозології та загальний стан здоров'я дитини не дозволив повної комплексної реабілітації, отже він увійшов до змінного контингенту, тобто батьки з дитиною відвідували ЛФК, розвиткові, лінгводидактичні заняття, заняття у дитячого психолога, дефектолога та логопеда. На жаль, зовсім не розвинутий артикуляційний апарат, повна відсутність розрізнення звуків і форм артикуляції значно ускладнювало процес постановки мовлен-

ня дитини. Отже, у віці трьох років дитина відвідує заняття з групою 1,5-1,8 років.

Таким чином, найбільшою проблемою ранньої глухоти в когнітивній сфері є порушення логіки розвитку інтелектуального мисленнєвого процесу, а не самої вимови звуків. Порушена реакція на звернення до дитини. Нормальна послідовність «сприймання усного мовлення – звуконаслідування – ідентифікація звукового мовлення – звукова реакція на звернення – звукове повідомлення – мовлення» виявляється порушеною. «Спочатку дитина оволодіває навичками побутового самообслуговування, потім еквівалентними цим навичкам жестами, а пізніше дитині доводиться перестрибувати прірву між жестівником і алфавітом», - зауважує А. Суворов [5; С. 72]. Звукова мова залишається поза послідовністю розвитку сприймання дитини. Також від цього страждає і мислення, яке стає предметним, позбавленим можливості узагальнення чи фантазування, утруднюється нівелюється образне мислення, переносне значення, сприймання художньої літератури, точних дисциплін тощо.

Методика навчання мови

Методика навчання звукової мови слабочуючих і глухих дітей різко відрізняється. Першочерговим завданням спецпедагога і філолога (що мають у цій проблемі співпрацювати), є створення стійкої асоціації звукового вираження і предмета чи явища. Тобто, щоб пізнавати – маємо інструмент мови, щоб засвоїти мову – маємо когнітивний досвід. Для реалізації плану розвитку звукової мовленнєвої практики глухих дітей, необхідно докласти зусиль для обмеження використання нею інших способів комунікації. У глухих дітей «спочатку засвоюється предметна віднесеність слова без узагальнення його значення і без включення в мовну систему» [12; С. 76]. Згодом формуються деякі словесні узагальнення, що часто неточно розкривають значення слова. Отже, подолавши потяг дитини до жестового чи іншого вираження бажання, небажання, потреби, скарги, ми тим самим розкриваємо спершу спеціальну можливість розвитку звукової мови, а пізніше і особисту мотивацію.

Наведемо приклад із практики. Хлопчик 1,8 місяців із діагнозом: СНТ, двостороння нейросенсорна глухота, затримка психомовного розвитку при старті реабілітаційної програми взагалі не виявляв реакції на звук (навіть на вібрацію) та не відтворював звуків, практично не плакав і не виявляв емоцій за допомогою звукових сигналів. Після корекційних занять та постановки деяких звуків (простих голосних – «а», «о», «е» та поєднання з простими приголосними «м», «п», «б») дитина виробила власну систему вживання цих звуків для вираження прохання чи потреби і заперечення і через місяць вже демонструвала вказування на бажаний предмет разом зі звуком.

Що ж стосується дітей молодшого шкільного віку, бачимо, що загалом втрата слухового каналу сприймання практично означає крах української звукової мови для нечуючих (слабочуючих), тому що освітня програма для дітей з сенсорними патологіями дидактично майже не відрізняється від програми для здорових дітей, тому прогноз

невтішний: «При ранній глухоті усне мовлення формується хіба що штучно, зусиллями логопеда і сурдопедагога. Якщо таких спеціальних зусиль немає, у наявності глухонімота. Швидше за все, рідною мовою для глухонімого стане не національна словесна, а жестова [мова - авт.], словесна ж буде сприйматися як іноземна. Словесна мова залишиться на рівні набору окремих слів, представлена не усно, чи не мовленнєво, а дактильно - за допомогою особливого пальцевого (дактильного) алфавіту» [5, С. 70]. Отже, вивчення української мови для нечуючих дітей організовується тепер за лінгводидактичною моделлю іноземної мови для чуючих. На практиці це виглядає як предметно-понятійне заучування, за допомогою наочного матеріалу та компаративне вивчення, де когнітивним ґрунтом є українська жестова мова. Щоправда в сензитивний період (від 0 до 3-х років), компаративний підхід є неможливим або майже відсутнім (частково застосовується для навчання української словесної мови у сім'ях нечуючих батьків, де дитина з народження вивчає жестову мову).

Починаючи з двох років, розвиток мовлення відбувається:

- на заняттях з розвитку мовлення,
- на спеціальних корекційних заняттях,
- на кожному занятті будь-якого напрямку,
- під час повсякденного спілкування у різних побутових, ігрових та навчальних ситуаціях. «Рекомендується проводити заняття, які носять інтегрований характер (наприклад, діти говорять, читають, малюють, рахують тощо)» [6, С. 37].

Мовленнєва компетентність перш за все передбачає «вирішення соціальних (налагодження розгалужених соціальних контактів) питань, а також спрямована на розв'язання завдань морально-етичного (уміння налагоджувати взаємини та спільну діяльність, гармонізувати стосунки, висловлювати свою позицію) та пізнавального (знання мови як універсального засобу передачі інформації та вміння використовувати цей комунікативний засіб з метою отримання знань) характеру» [7, С. 89].

Очікуваний результат цієї роботи полягає не у кількості слів та речень, заучених дитиною, а у мірі їх використання з комунікативною метою. Навіть обмежена кількість мовленнєвих одиниць при їх недосконалому фонетичному та граматичному оформленні за умови їх активного використання у повсякденні визнається більш значущим показником дитячого розвитку, ніж велика кількість вивчених, правильно оформлених слів та речень, які не стали для дитини інструментом спілкування та пізнання.

Використовуються методи навчання словесного мовлення, які різняться за кількома ознаками:

- на базі якої форми мовлення (усної, писемної, дактильної, змішаної) відбувається опанування словесного мовлення,
- який вид сприймання словесного мовлення превалює (зорове, слухо-зорове, слухове),
- яка мінімальна мовна одиниця береться за основу під час навчання (звук, склад, слово, речення),
- чи розкладаються на елементи мовленнєві одиниці,
- за принципами добору мовленнєвого матеріалу (фонетичний, семантичний, діяльнісний),

- за мірою наближення до природного шляху опанування мовлення та залученням «обхідних шляхів»,

- за використанням додаткових засобів комунікації (національної жестової мови, калькованої жестової мови, дактилювання), а також,

- за наявністю та способами взаємодії засобів комунікації у навчальному процесі (чи взаємодіють мовні системи під час навчання; якщо взаємодіють, то у який спосіб - здійснюється паралельний переклад чи кожна з мов має свою сферу застосування) [8, С. 67-68].

Загальна дидактична спрямованість мовленнєвої лінії підпорядкована реалізації основної мети – формуванню словесного мовлення дітей зі зниженим слухом як засобу спілкування та пізнання. Розвиток мовленнєвих навичок у дошкільному віці передбачає: удосконалення пізнавальної діяльності дитини як підґрунтя для опанування нею мовлення, сприймання й розуміння зверненого мовлення в усній (говоріння) та писемній формах (глобальне та аналітичне читання), продукування власного мовлення в усній (говоріння) та писемній формах (письмо).

Мовленнєвий розвиток дитини зі зниженим або відсутнім слухом має специфічні особливості, ступінь прояву яких суттєво різняться і залежить від:

- наявності, своєчасності та адекватності слухопротезування (індивідуальними слуховими апаратами або імплантування),
- своєчасності та якості сурдопедагогічної допомоги,
- міри участі батьків як перших вчителів мовлення дитини,
- стану слухової функції дитини.

Серед вказаних чинників стан слуху є важливим, але не має виключного, вирішального значення. Також спеціалісти уникають переліку мовленнєвих одиниць, які потрібно вивчити за певний час. Вони не розглядаються як предмет вивчення на тому чи іншому етапі навчання. Предметом засвоєння є способи передачі інформації мовленнєвими засобами.

Висновки

Отже, протягом викладення матеріалу та розглянувши різні аспекти реабілітаційної допомоги дітям раннього дошкільного віку, вдалось з'ясувати першочергову важливість розвитку мовлення при реабілітаційній роботі з дітьми раннього дошкільного віку, адже успіхи у засвоєнні української мови у цей, сензитивний період, або їх відсутність суттєво вплинуть на всі аспекти медико-соціальної реабілітації. Знання мови не тільки стимулює процес комунікації з дитиною, що є основоположним фактором у адаптаційній та розвитковій діяльності, але й забезпечує розвиток практично всіх зон головного мозку, чим забезпечує формування і гармонійний розвиток особистості. Також володіння мовою є чи не найважливішим маркером розвитку інтелекту. Затримка психічного розвитку дитини розглядається медиками та спецпедагогами у нерозривній єдності з розвитком мовлення. Всі спроби подолання інтелектуального відставання дитини пов'язані з зусиллями розвитку мовлення і сприйняття мови. Діяльність медичного кола фахівців у комплексній реабілітаційній роботі тіс-

но пов'язана з мовленням дитини і її успіхами у засвоєнні мови – діагностування, спостереження і корекція певних вад – всі етапи пов'язані зі спілку-

ванням і їх точність, доречність, актуальність визначається у більшості випадків емпіричним шляхом за допомогою комунікації.

Література

1. Савчук О. О. Реабілітаційні послуги Чернівецького обласного навчально-реабілітаційного центру [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://kts-osvita.org.ua/index.php?option=com_content&task=view&id=1179&Itemid=2
2. Методика навчання української мови в середніх освітніх закладах / За ред. І. М. Пентилюк. К.: Ленвіт, 2009. С. 7.
3. Яковлева Л. М. Психологічний супровід дітей-аутистів / Л. Яковлева. – К.: Редакції загальнопед. газет, 2013. – 120 с.
4. Листи про виховання дітей з вадами слуху. Порадник для батьків наймолодших дітей. – Лист III. – John Tracy clinic & Львів, 2007. – 28 с.
5. Суворов А. В. Причины задержки речевого развития при ранней глухоте / А. В. Суворов // Материалы конференции «Речь в общении: психологические, психолингвистические, дефектологические и психотерапевтические аспекты». – М.: Психологический институт Российской академии образования, 2009. – С. 70-72.
6. Ільяна В. Вивчення стану сформованості фонематичних процесів у дітей із порушеннями мовленнєвого розвитку в контексті попередження дислексій / В. Ільяна // Особлива дитина: навчання і виховання. - № 4 (72), 2014. – С. 31-39.
7. Діти з порушенням слуху: крок за кроком від діагностики до інклюзії : посіб. для фахівців та батьків / [авт. : Б. С. Мороз, В. П. Овсяник, О. М. Борисенко та ін.; за ред. А. А. Колупаєвої, Б. С. Мороза]. – К. : О. Т. Ростунов, 2013. – 104 с.
8. Особливості розвитку, виховання та навчання дітей з порушеннями слуху дошкільного віку: науково-методичний посібник / За ред. С. В. Литовченко. – К. : Педагогічна думка, 2011. – 128 с.
9. Аністратенко А. «Раннє втручання» у системі навчально-виховних та медико-реабілітаційних заходів у роботі з дітьми раннього дошкільного віку з органічними ураженнями нервової системи / А. Аністратенко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина: перспективи розвитку та інноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (Чернівці, 10-11 вересня 2015 р.). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://drive.google.com/a/bsmu.edu.ua/file/d/0B_9-xIeUR0KzZTktQUNub2ZMM28/view.
10. Аністратенко А. В. Історія формування та практична лінгводидактична робота у комплексній реабілітації нечуючих (слабочуючих) дітей раннього дошкільного віку в ЧОНРЦ №1 // Актуальні питання суспільних наук та історії медицини; Current issues of Social studies and History of Medicine. Щоквартальний спільний українсько румунський науковий журнал / Редколегія: Т. Бойчук, Ш. Пуріч, А. Мойсей. – Чернівці-Сучава; спецвипуск з історії медицини. – С. 81-85.
11. Сатаєва А. И. Кохлеарная имплантация как средство помощи глухим детям // Воспитание и обучение детей с нарушениями развития. № 1, 2006. – С. 55-61.
12. Фомічова Л. І. Проектування навчання як засіб інтелектуального розвитку дошкільників з вадами слуху: операціонально-знаковий підхід. – Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора психологічних наук. – Рукопис. – К., 1997. – 1080 с.

**ЛИНГВОДИДАКТИЧЕСКАЯ РАБОТА КАК
ОСНОВА КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
ГЛУХИХ (СЛАБОСЛЫШАЩИХ) ДЕТЕЙ
РАННЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
В ЧОУРЦ №1**

А.В.Анистратенко

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

Резюме. Стаття посвящена проблемам української лінгводидактики в комплексній реабілітації дітей з сенсорними патологіями. Автор учитывает специфику речової діяльності в кругу ежедневных действий мультидисциплинарной команды специалистов, направленных на коррекцию психоречевого, когнитивного, биhevирестичного, психофизического развития ребенка раннего дошкольного возраста.

Ключевые слова: лінгводидактика; речь; украинский язык; комплексная реабилитация; нейросенсорная глухота; глухонемота; ЗППР; ранний дошкольный возраст.

**COMPLEX MEDICAL AND SOCIAL
REHABILITATION AS THE BASIS
OF SPEECH OF THE DEAF
(HEARING IMPAIRED) CHILDREN OF EARLY
SCHOOL AGE**

A. Anistratenko

**Higher State Educational Establishment
of Ukraine «Bukovinian State
Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary. This article is devoted to the problems of Ukrainian linguistics in rehabilitation of children with sensory abnormalities. Autor take to attantion the specifics of speaking in terms of daily activities of the multidisciplinary team of experts aimed at correcting psyhomovnoho, cognitive, bihevirstychnoho, mental and physical development of children of early school age.

Key words: linguodidactics, speech, Ukrainian language, comprehensive rehabilitation, sensorineural deafness, deaf, delay of mental and speech development, early preschool age.

Контактна інформація:

Аністратенко Антоніна – к.філ.н., викладач кафедри суспільних наук та українознавства Вишого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, Україна)

Контактна адреса: вул. Героїв Майдану, 3, каб. 17, м.Чернівці, 58001, Україна.

Контактний телефон: +380660095563

E-mail: oirak@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-1984-4441

Контактная информация:

Анистратенко Антонина - к.филол.н., преподаватель кафедры общественных наук и украиноведения Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина)

Контактный адрес: ул. Героев Майдана, 3, каб. 17, г.Черновцы, 58001, Украина.

Контактный телефон: +380660095563

E-mail: oirak@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-1984-4441

Contact Information:

Anistratenko Antonina – PHD, lecturer of the Department of Social Sciences and Ukrainian Studies, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact address: Heroiv Maidanu Str., 3, of. 17, Chernivtsi, 58001, Ukraine.

Telephone: +380660095563

e-mail: oirak@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-1984-4441

УДК: 616-053.31-06:618.396]-071.3

**Н.В. Котова, О.О. Старець,
Т.М. Хіменко**

РОЛЬ МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЗРОСТАННІ ТА РОЗВИТКУ НА ПЕРШОМУ РОЦІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ПЕРЕДЧАСНО

Одеський національний медичний
університет, МОЗ України
(м.Одеса, Україна)

Резюме

Мета – виявити фактори ризику затримки фізичного розвитку (ЗФР) на першому році життя у дітей, народжених передчасно, і оцінити роль дефіциту макро- і мікроелементів у формуванні ЗФР і затримки психомоторного розвитку (ЗПМР) у цих дітей.

Матеріали та методи. У когорту дослідження включено 150 дітей з масою тіла при народженні: I група – 2499–1500 г (n = 67); II група – 1499–1000 г (n = 45); III група – до 1000 г (n = 38). Досліджувався їх фізичний і психомоторний розвиток, вивчався рівень в крові кальцію, магнію, цинку, міді, марганцю.

Результати. Частота ЗФР в 12 місяців коригованого віку дорівнювала: у I групі – 7,46 (95% ДІ 3,23–16,31)%; у II групі – 33,33 (95% ДІ 21,36–47,93) %; у III групі – 63,16 (95% ДІ 41,04–80,85) %. Частота затримки моторного розвитку більш, ніж на 1 місяць, у 12 місяців коригованого віку була: у I групі – 46,27 (95 % ДІ 34,86–58,08) %; у II групі – 75,56 (95 % ДІ 61,33–85,76) %; у III групі – 84,21 (95% ДІ 69,58–92,56) %. Факторами ризику ЗФР на першому році життя серед дітей, народжених передчасно, є: ЗВУР (ВШ 3,6); асфіксія тяжкого ступеню (ВШ 5,28); тяжкий стан в неонатальний період (штучна вентиляція легень 7 діб і більше – ВШ 2,72 і зондове вигодовування 14 діб і більше – ВШ 2,53); розвиток анемії недоношених (ВШ 3,54); ранній початок штучного вигодовування (ВШ 2,54). Для дітей грудного віку, народжених передчасно, характерний дефіцит цинку, магнію і кальцію, при цьому дефіцит кальцію і цинку асоціюється із ЗФР.

Висновки. Частота ЗФР і ЗПМР у дітей першого року життя, народжених передчасно, зворотно пропорційна масі тіла при народженні, прямо асоціюється з ускладненим перебігом неонатального періоду, раннім початком штучного вигодовування і супроводжується дефіцитом мінералів. Необхідно уточнити групу ризику з дефіциту мінералів серед передчасно народжених дітей для оптимізації заходів профілактики і адекватної корекції з метою раннього втручання.

Ключові слова: передчасно народжені діти, фізичний і психомоторний розвиток, макро- і мікроелементи.

Вступ

За останні 10 років смертність недоношених новонароджених в світі скоротилася вдвічі, і на перший план стали виходити проблеми інвалідності та якості зростання і розвитку цих дітей [1]. Значний науковий і практичний інтерес представляють питання віддалених наслідків недоношеності та малої маси тіла при народженні, довгострокові зміни в фізичному, психомоторному і когнітивному розвитку, а також захворюваність цієї групи дітей [2, 3].

ВООЗ визначає показники фізичного розвитку як один з основоположних критеріїв у комплексній оцінці стану здоров'я дитини. Темпи фізичного розвитку в ранньому віці у дітей, народжених передчасно, істотно відрізняються від таких у дітей, народжених в строк. Оцінку фізичного розвитку передчасно народженої дитини у віці з 22-го по 50-й тиждень гестації слід проводити за допомогою спеціально розроблених для цього центильних таблиць (Fetal-infant Growth Chart for preterm infants, 2006, 2013), а потім з урахуванням коригованого віку [4, 5]. Безліч факторів впливає на фізичний розвиток передчасно народженої дитини: гестаційна зрілість та антропометричні показники при народженні; надходження / всмоктування / втрати макро- / мікронутрієнтів (особливо білків, жирів і мінеральних речовин) та енергії; захворювання і наявність проблем з ентеральним вигодовуванням в неонатальний період; чим годують дитину; наявність хронічних захворювань у грудному віці. Фактори, що впливають на темпи фізичного розвитку передчасно народжених дітей, вимагають подальшого вивчення [6].

Численні дослідження показують, що довготривалий когнітивний розвиток дитини знаходиться в прямій залежності від темпів зростання у періоді новонародженості, грудному і ранньому віці. Якщо дитина не збільшує довжину тіла / зріст, не додає в масі тіла відповідно до закладеної генетичної програми розвитку, то немає і адекватного збільшення маси головного мозку, що може негативно позначитися на інтелектуальному розвитку. Ранній розвиток дитини вважається одним із найбільш важливих етапів життя, що визначає здоров'я, благополуччя, здатність до навчання і поведінку протягом всього життя [4].

Мінеральні речовини надзвичайно важливі для обміну речовин, росту, психомоторного і когнітивного розвитку дитини, а також для формування адекватної імунної відповіді. Дефіцит макро- і мікроелементів – одна з важливих проблем, що супроводжує швидкі темпи зростання дітей, народжених передчасно. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну і дефіцит вітаміну D призводить у передчасно народжених дітей до остеопенії (метаболічне захворювання кісток недоношених), характеризується зниженням вмісту мінеральних речовин у кістковій тканині. Остеопенія недоношених зазвичай починає проявлятися між 6-й і 12-м тижнями коригованого віку; спостерігається у 55 % дітей, народжених з масою тіла до 1000 г і у 23 % дітей, народжених з масою тіла менше 1500 г. Недостатнє надходження кальцію і фосфору після народження дитини має найбільший негативний вплив на мінералізацію і ріст кісток, у

патогенезі також бере участь дефіцит вітаміну D. Зміни рівня фосфору і лужної фосфатази в крові значно раніше, ніж зміни рівня кальцію і поява клінічних проявів, вказують на наявність метаболічної хвороби кісток у дітей, народжених передчасно [8, 9]. Дефіцит магнію характерний для жінок, які народжують дітей передчасно. Рівень магнію у передчасно народжених дітей в неонатальний період корелює з їх віддаленим психомоторним розвитком [10]. Встановлено, що гіпомагніємія характерна для недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом і може відігравати певну роль у патогенезі формування та перебігу бронхо-легеневої дисплазії [11]. Мідь є життєво важливим елементом, який входить до складу багатьох вітамінів, гормонів, ферментів, бере участь в процесах обміну речовин, у тканинному диханні. При дефіциті міді розвиваються мікроцитарна анемія, остеопороз, нейтропенія, неврологічні розлади, депігментація волосся і шкіри. Марганець є одним з найважливіших коферментів кількох ферментів, включаючи піруваткарбоксилазу, мітохондріальну супероксиддисмутазу і ферментні системи, що беруть участь в процесі росту скелету. При дефіциті марганцю розвивається гіперхолестеринемія, порушується фізичний розвиток, згортання крові [12]. Дефіцит цинку клінічно асоціюється зі зниженням темпів росту, розвитком дерматитів, порушенням імунітету, поганим загоєнням ран і діареєю. Недоношені діти особливо уразливі до дефіциту цинку. Хоча немає переконливих доказів того, що добавки цинку в ранньому віці приводять до поліпшення моторного або розумового розвитку [13], встановлено: добавка цинку недоношеним дітям на грудному вигодовуванні до 3-х місяців коригованого віку покращує реакції та зменшує ознаки надмірної збудливості [14]; добавка цинку з 7-го дня життя знижує в перші місяці життя показники захворюваності і смертності дітей, народжених з дуже малою масою тіла [15].

Мета дослідження – виявити фактори ризику затримки фізичного розвитку (ЗФР) на першому році життя у дітей, народжених передчасно, і оцінити роль дефіциту макро- і мікроелементів у формуванні ЗФР і психомоторного розвитку (ЗПМР) у цих дітей. Дане дослідження відповідає завданням проекту Положення про здійснення катаместичного спостереження за дітьми з груп ризику розвитку хронічних захворювань та / або затримки розвитку впродовж перших трьох років життя і спрямовано на оптимізацію профілактичних заходів, зниження частоти дитячої інвалідності, забезпечення гармонійного повноцінного фізичного і соціального розвитку дитини відповідно до її віку та профілактику можливих захворювань у дітей з моменту їх діагностики та розвитку.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено у 2012–2015 роках на базі педіатричної університетської клініки Багато-профільного медичного центру (Університетська клініка №1) Одеського національного медичного університету та Одеського дитячого реабілітаційного центру ім. Б. Літняка. Проспективно спо-

що

стерігалися 200 дітей, які були народжені в гестаційному віці менше повних 37 тижнів з масою тіла менше 2500 г.; 50 з них було виключено з дослідження у зв'язку із наявністю в них природжених вад розвитку і важкої органічної патології центральної нервової системи. У когорту дослідження було включено 150 дітей (хлопчики / дівчатка 74/76), які були поділені на три групи: I група – маса тіла при народженні 2499–1500 г (n = 67); II група – маса тіла при народженні 1499–1000 г (n = 45); III група – маса тіла при народженні до 1000 г (n = 38).

У ході дослідження комплексно оцінювався стан здоров'я дітей, включаючи антропометричні показники, психомоторний розвиток, а також рівень макро- і мікроелементів у цільній крові: кальцій, магній, цинк, мідь – методом атомно-абсорбційної спектроскопії; марганець – методом атомно-емісійної спектроскопії.

Антропометричні дані дітей до 50 тижнів гестаційного віку оцінювалися за допомогою центильних таблиць для недоношених дітей – Fetal-infant Growth Chart for preterm infants (WHO, 2006, 2013), далі – з урахуванням коригованого віку дитини за допомогою графіків (WHO, Z-scores) з використанням антропометричного калькулятора WHO Anthro. За результатами аналізу антропометричних показників уся когорта дітей була поділена у віці 6 місяців на дві групи: діти з ЗФР (n = 91) і діти без ЗФР (n = 59). Частота ЗФР також вивчалася у віці 12 місяців. Психомоторний розвиток передчасно народжених дітей раннього віку оцінювався з урахуванням коригованого віку дитини згідно клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років, затвердженого наказом МОЗ України від 20.03.2008 р. № 149.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою онлайн-калькулятора SISA, розраховувалися середні величини (M) та стандартна похибка середнього (m) або 95% довірчий інтервал (ДІ), відношення шансів (ВШ) і 95% ДІ.

Результати дослідження та їх обговорення

Середні характеристики зрілості та фізичного розвитку при народженні по групах були наступні: I група – термін гестації 32,42±2,11 тижні, маса тіла 1928,9±264,64 г, довжина тіла 43,42±2,76 см; II група, відповідно – 29,76±1,93 тижні, 1277,36±139,16 г, 38,77±2,24 см; III група, відповідно – 27,32±1,86 тижні, 908,47±81,66 г, 35,86±3,23 см. Коефіцієнт варіації для всіх підрахунків не перевищував 13,8 %, тобто групи були достатньо однорідними.

Частота ЗФР у віці 6-ти місяців дорівнювала: у I групі - 26,87 (95% ДІ 17,72–38,52) %, у II групі – 77,78 (95% ДІ 63,73–87,46) %, III групі – 100%. Частота ЗФР у віці 1 року складала по групах, відповідно: 7,46 (95% ДІ 3,23–16,31) %; 33,33 (95% ДІ 21,36–47,93) %; 63,16 (95% ДІ 41,04–80,85) %. Дефіцит маси тіла щодо довжини тіла (виснаження, білково-енергетична недостатність) спостерігався у віці 6-ти місяців з частотою по групах, відповідно: 5,97 (95% ДІ 2,35–14,37) %; 33,33 (95% ДІ 21,36–47,93) %; 47,37 (95% ДІ 27,33–68,29) %. У віці 1-го року дефіцит маси тіла щодо довжини тіла зустрічався по групах, відповідно: 2,99

(95% ДІ 0,82–10,25) %; 8,89 (95% ДІ 3,51–20,73) %; 15,79 (95% ДІ 5,52–37,57) %. Частота ЗПМР більш, ніж на 1 місяці, у віці 6 місяців була виявлена у 52,24 (95% ДІ 40,49–63,75) % дітей I групи, у 84,44 (95% ДІ 72,22–92,25) % дітей II групи та у 94,74 (95% ДІ 82,71–98,54) % дітей III групи; а у віці 12 місяців – у 46,27 (95% ДІ 34,86–58,08) % дітей I групи, у 75,56 (95% ДІ 61,33–85,76) % дітей II групи та у 84,21 (95% ДІ 69,58–92,56) % дітей III групи. У більшості випадків спостерігалася затримка моторного розвитку.

Фактори ризику ЗФР виявлялися монофакторним аналізом за допомогою розрахунку ВШ і 95 % ДІ при порівнянні даних досліджуваної когорти дітей, які були поділені на 2 групи: із ЗФР (група А; n=91) та без ЗФР (група Б; n=59). Евристичним шляхом були виділені ознаки, що потенційно асоціюються з виникненням ЗФР у передчасно народжених дітей протягом першого півріччя життя: з боку матері – використання репродуктивних технологій, вік матері, загроза переривання вагітності, пізній гестоз, хронічні та гострі захворювання під час вагітності; з боку дитини – затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), асфіксія важкого ступеня при народженні, тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ) ≥ 7 діб, тривалість зондового годування ≥ 14 діб, рання та / або пізня анемія недоношених, захворювання у неонатальний період, а саме: респіраторний дистрес-синдром, некротичний ентероколіт, внутрішньошлуночковий крововилив або перивентрикулярна лейкомаляція; вид вигодовування у першому півріччі (виключно грудне до 4 міс або штучне), ЗПМР.

Встановлено статистично значущий вплив на формування ЗФР наступних факторів ризику: ЗВУР (ВШ 3,6; 95 % ДІ 1,48–8,75); асфіксія важкого ступеня (ВШ 5,28; 95 % ДІ 1,69–16,5; ШВЛ ≥ 7 діб (ВШ 2,72; 95 % ДІ 1,27–5,80); зондове вигодовування ≥ 14 діб (ВШ 2,53; 95 % ДІ 1,24–5,15); ранній початок штучного вигодовування (ВШ 2,54; 95 % ДІ 1,22–5,31). Розрахунок ВШ за гру-

пами згідно гестаційної зрілості та маси тіла при народженні не виявив суттєвих відмінностей. Затримка психомоторного розвитку вірогідно частіше виявлялася у дітей групи А – 89,01 (95 % ДІ 80,94–93,92) %, ніж у дітей групи Б – 47,46 (95 % ДІ 35,27–59,96) %.

У групах А і Б також аналізувалася частота дефіциту макро- і мікроелементів. Враховуючи, що дефіцит мінералів також може призводити до ЗПМР, показники дітей із ЗФР та ЗПМР аналізувалися окремо. Середній вік вивчення показників дорівнював в групі А 7,25 \pm 1,35 місяців, у групі Б – 6,38 \pm 0,93 місяців. Встановлено, що дефіцит вмісту кальцію в крові частіше спостерігався у дітей із ЗФР, ніж у дітей без ЗФР: у групі А в цілому – у 41,67 (19,33–68,05) %; при поєднанні ЗФР і ЗПМР – у 57,14 (36,55–75,53) %; в групі Б – у 16,67 (95 % ДІ 6,68–35,85) %. У дітей когорти в цілому виявлено високу частоту зниження вмісту магнію – 72,22 (95 % ДІ 56,01–85,14) %: у дітей групи А – 83,33 (95 % ДІ 55,20–95,30) %, при поєднанні ЗФР і ЗПМР – 80,95 % (95 % ДІ 60,0–92,33), у дітей групи Б – 66,67 (95 % ДІ 46,71–82,03) %. Рівень міді був зниженим у 41,67 (95 % ДІ 19,33–68,05) % дітей групи А та у 37,5 (95% ДІ 21,16–57,29) % дітей групи Б. Встановлено, що в крові всіх обстежених дітей знижений вміст цинку, а вміст марганцю був у межах норми.

Середній рівень макро- та мікроелементів у крові передчасно народжених дітей в грудному віці з урахуванням ЗФР представлений в табл. 1. Хоча при оцінці індивідуальних показників гіпокальціємія значно частіше була виявлена у дітей із ЗФР та ЗФР / ЗПМР, між середніми показниками рівні кальцію в групах А і Б не виявлено статистично значущої різниці, що зумовлено значною індивідуальною варіабельністю показника та відображає складність ізольованої його інтерпретації без урахування виду вигодовування, рівня фосфору і лужної фосфатази в крові. Середній показник рівня цинку був вірогідно нижчим у дітей, які мали ЗФР.

Таблиця 1

Середній рівень мінералів у крові дітей з урахуванням затримки фізичного розвитку

Макро- та ікроелементи	Група А (n=12) М (95 % ДІ) мг/л	Група Б (n=24) М (95 % ДІ) мг/л
Кальцій	109,65 (95,86–123,44)	98,102 (81,28–114,93)
Магній	31,577 (29,39–33,77)	33,607 (27,81–39,41)
Цинк	3,66 (3,33–3,99)*	4,25 (4,01–4,49)
Мідь	0,70 (0,42–0,98)	0,71 (0,59–0,83)
Марганець	0,072 (0,062–0,082)	0,050 (0,044–0,056)

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами дослідження

Висновки

1. Частота затримки фізичного і психомоторного розвитку в дітей раннього віку, народжених передчасно, зворотно пропорційна масі тіла при народженні.

2. Факторами ризику затримки фізичного розвитку на першому році життя у дітей, народжених передчасно, є: ЗВУР (ВШ 3,6); ускладнення при народженні (асфіксія важкого ступеня – ВШ 5,28); тяжкість стану в неонатальний період (штучна вентиляція легень 7 діб і більше – ВШ 2,72 і зон-

дове вигодовування 14 діб і більше – ВШ 2,53); розвиток анемії недоношених (ВШ 3,54); ранній початок штучного вигодовування (ВШ 2,54). Проведення багатофакторного аналізу дозволить більш точно визначити групу ризику розвитку ЗФР.

3. Дефіцит цинку, магнію і кальцію є характерним для дітей першого року життя, народжених передчасно, при цьому дефіцит цинку і кальцію асоціюється із затримкою фізичного і психомоторного розвитку. Індивідуальний рівень кальцію кро-

ві доцільно оцінювати у поєднанні з аналізом рівня фосфору і лужної фосфатази для виявлення ознак остеопенії недоношених.

Перспективи подальших досліджень:
уточнення групи ризику щодо дефіциту мінералів

серед передчасно народжених дітей; пошук доказової бази про ефективність і безпеку дозволених до застосування в грудному віці харчових добавок макро- і мікроелементів, вивчення їх ефективності для профілактики або адекватної корекції дефіциту з метою раннього втручання.

Література

1. Born too soon: the global action report on preterm birth. – WHO, 2012. – 122 p.
2. Gladstone M., Survival, Morbidity, Growth and Developmental Delay for Babies Born Preterm in Low and Middle Income Countries – A Systematic Review of Outcomes Measured / M. Gladstone, C. Oliver, N. Vanden Broek. – 2015. – PLoS ONE 10 (3): e0120566. doi:10.1371/journal.pone.0120566
3. Шунько С. Недоношена дитина – якість життя з моменту народження / С. Шунько // З турботою про дитину. – 2010. – №2. – с.6 – 9.
4. Развитие детей в раннем возрасте в Европейском регионе: потребности, тенденции и разработка политики. Обзор на основе оценки п'яти стран. – ВОЗ, 2014. – 98 с.
5. Fenton T. R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T. R. Fenton, J. H. Kim // BMC Pediatrics, 2013. – <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-13-59>
6. Heird W.C. Nutritional management of preterm infants post discharge /In: C. Duggan, J.B. Watkins, W.A. Walker et al. // Nutrition in Pediatrics. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc, 2008. – P. 395–402.
7. ВОЗ: Раннее развитие детей. – http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/development/ru/
8. Rustico S. E. Metabolic bone disease of prematurity / S. E. Rustico, A. C. Calabria, S. J. Garber // Journal of Clinical & Translational Endocrinology. – 2014. – N1. – 81 – 95.
9. Prevention of bone mineral deficiency in premature infants: review of the literature with focus on monitoring of urinary calcium and phosphate / C. Maas, F. Pohlandt, W.A. Mihatsch, A.R. Franz // Klin. Padiatr. – 2012. – N 224(2). – P. 80– 87.
10. Neonatal magnesium levels correlate with motor outcomes in premature infants: a long-term retrospective cohort study / E. Doll, J. Wilkes, L.J. Cook et al. // Front. Pediatr., 2014. – <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2014.00120/full>
11. Fridman E. Magnesium and bronchopulmonary dysplasia / E. Fridman, N. Linde // Harefuah. – 2013. – N 152 (3). – P. 158- 161, 182
12. Zinc, copper, selenium and manganese blood levels in preterm infants / L. D. Marriott, K.D. Foote, A. C. Kimber et al. // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2007. – N 92(6). – F494–F497.
13. Gogia S. Zinc supplementation for mental and motor development in children / S. Gogia, H. S. Sachdev // Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD007991. doi: 10.1002/14651858.CD007991.pub2.
14. Mathur N.B. Zinc Supplementation in Preterm Neonates and Neurological Development, A Randomized Controlled Trial / N. B. Mathur, D.K. // Indian Pediatr. – 2015. – N 52(11). – P. 951– 955.
15. Zinc supplementation reduces morbidity and mortality in very-low-birth-weight preterm neonates: a hospital-based randomized, placebo-controlled trial in an industrialized country / Am J Clin Nutr. – 2013. – N 98(6). – P. 1468 – 1474.

РОЛЬ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РОСТЕ И РАЗВИТИИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО

Н.В. Котова, Е.А. Старец, Т.Н. Хищенко

Одесский национальный медицинский
университет МОЗ Украины
(г.Одесса, Украина)

Резюме

Цель – выявить факторы риска задержки физического развития (ЗФР) на первом году жизни у детей, рожденных преждевременно, и оценить роль дефицита макро- и микроэлементов в формировании ЗФР и задержки психомоторного развития (ЗПМР) у этих детей.

Материалы и методы. В когорту исследования было включено 150 детей с массой тела при рождении: I группа – 2499–1500 г (n = 67); II группа – 1499–1000 г (n = 45); III группа – до 1000 г (n = 38). Исследовалось их физическое и психомоторное развитие, проводилось определение уровня кальция, магния, цинка, меди и марганца в крови.

Результаты. Частота ЗФР в 12 месяцев коррелиро-

THE ROLE OF MACRO- AND MICROELEMENTS IN THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF PRETERM INFANTS

N.V. Kotova, O.O. Starets, T.M. Khimchenko

Odessa National Medical University
MH of Ukraine
(Odessa, Ukraine)

Summary

The aim was to reveal the risk factors of growth delay (GD) in preterm infants at the first year of life and to determine the role of macro- and microelements in formation of GD and psychomotor delay among these children.

Materials and methods. The cohort included 150 children with birth weight: 1st group 2499-1500g (n= 67), 2nd group 1499-1000g (n=45), 3rd group <1000g (n= 38). Growth and psychomotor development were examined; blood levels of calcium, magnesium, zinc, copper and manganese were estimated.

Results. The frequency of growth delay (GD) at 12 months corrected age was: in the 1st group 7,46%, 95%CI

ванного віку склали: в I групі – 7,46 (95% ДІ 3,23–16,31) %; во II групі – 33,33 (95% ДІ 21,36–47,93) %; в III групі – 63,16 (95% ДІ 41,04–80,85)%. Частота затримки моторного розвитку більше, ніж на 1 місяць, в 12 місяців коригованого віку була: в I групі – 46,27 (95% ДІ 34,86–58,08) %; во II групі – 75,56 (95% ДІ 61,33–85,76) %; в III групі – 84,21 (95% ДІ 69,58–92,56) %. Факторами ризику розвитку ЗФР на першому році життя у дітей, народжених преждевременно, є: ЗВУР (ОШ 3,6), асфіксія важкої ступені (ОШ 5,28), важке стання в неонатальний період (искусственная вентиляция легких 7 суток и более – ОШ 2,72 и зондовое кормление 14 и более суток – ОШ 2,53), развитие анемии недоношенных (ОШ 3,54) раннее начало искусственного вскармливания (ОШ 2,54). Для детей грудного возраста, рожденных преждевременно, характерен дефицит цинка, магния и кальция, при этом дефицит цинка и кальция ассоциируется с ЗФР.

Выводы. Частота ЗФР и ЗПМР у детей первого года жизни, рожденных преждевременно, обратно пропорциональна массе тела при рождении, прямо ассоциируется с осложненным течением неонатального периода, ранним началом искусственного вскармливания и сопровождается дефицитом минералов. Необходимо уточнить группу риска дефицита минералов среди преждевременно рожденных детей для оптимизации профилактических мероприятий и адекватной коррекции с целью раннего вмешательства.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети, физическое и психомоторное развитие, макро- и микроэлементы.

[3,23;16,31], in the 2nd group 33,33%, 95%CI [21,36;47,93]; in the 3rd group 63,16%, 95%CI [41,04;80,85]. Frequency of motor delay more than 1 month at 12 months corrected age was: in the 1st group 46,27%, 95%CI [34,86;58,08]; in the 2nd group 75,56%, 95%CI [61,33;85,76]; in the 3rd group 84,21%, 95%CI [69,58;92,56]. The risk factors of GD at first year of life in preterm infants are IUGR (OR 3,6), severe asphyxia in birth (OR 5,28), the severity of complications of neonatal period (respiratory care 7 days and more - OR 2,72 and tube feeding 14 days and more - OR 2,53, anemia of preterm infants (OR 3,54), early start of formula feeding (OR 2,54). The deficit of zinc, magnesium and calcium was typical for preterm babies in infancy, but only zinc and calcium deficit was associated with GD.

Conclusion. The high frequency of GD and psychomotor delay in preterm infants inversely correlates with body weight at birth, at the same time directly correlates with severity of complications of neonatal period, early start of formula feeding and is accompanied by mineral deficit. To optimize preventive actions and adequate correction for early intervention it is necessary to reveal the mineral deficit risk group among preterm infants.

Key words: preterm infants, growth and psychomotor development, macro- and microelements.

Контактна інформація:

Котова Наталія Володимирівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики педіатрії Одеського національного медичного університету МОЗ України (м. Одеса, Україна).

Контактна адреса: Валиховський пров., 2, м. Одеса, 65082, Україна.

Контактний телефон: +38 (067) 7482670.

E-mail: nvkotova@yahoo.com

Контактная информация:

Котова Наталья Владимировна - д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии Одесского национального медицинского университета МЗ Украины (г. Одесса, Украина).

Контактный адрес: Валиховский пер., 2, г. Одесса, 65082, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 7482670.

E-mail: nvkotova@yahoo.com

Contact Information:

Natalia Kotova – MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics Propaedeutic, Odessa National Medical University (Odessa, Ukraine).

Contact Address: Valikhovskiy lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine.

Phone: +38 (067) 7482670.

E-mail: nvkotova@yahoo.com

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 616.23/24-007.17:616.131.3-007.253]-053.31

**О.І. Оболонський², В.І. Снісарь¹,
О.Ю. Оболонська¹**ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»¹,
Обласна дитяча клінічна лікарня²
(м. Дніпро, Україна)**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ
ТА ВІДКРИТОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ
У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ**

Резюме. У статті відображені сучасні аспекти патогенезу та клініки бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених. Надано аналіз впливу різних антенатальних та інтранатальних факторів на формування та перебіг бронхолегеневої дисплазії. Окремо розглянуто проблему відкритої артеріальної протоки, патогенез, механізми впливу на розвиток бронхолегеневої дисплазії та обтяження її стану. Розглянуто клінічні та патогенетичні аспекти функціонування відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених.

Ключові слова: недоношені новонароджені, бронхолегенева дисплазія, відкрита артеріальна протока.

Респіраторний дистрес-синдром та його наслідки, зокрема бронхолегенева дисплазія, є найбільш поширеними варіантами ураження органів дихання у недоношених новонароджених [1]. Бронхолегенева дисплазія (БЛД) - це поліетіологічне хронічне захворювання морфологічно незрілих легень, що розвивається у новонароджених, головним чином глибоконедоношених дітей, як результат інтенсивної терапії респіраторного дистрес-синдрому (РДС) або пневмонії. Протікає це захворювання із переважним ураженням бронхіол і паренхіми легень, розвитком емфіземи, фіброзу та порушенням реплікації альвеол [2, 3]. Проявляється БЛД у дітей віком 28 днів життя і старше, у вигляді бронхообструктивного синдрому і симптомів дихальної недостатності. Характерними є специфічні рентгенологічні зміни в перші місяці життя і регрес клінічних проявів по мірі росту дитини.

Вермонт-Оксфордська мережа у 2010 році опублікувала дані по 6198 недоношеним масою 401-1000 грам із 33 медичних центрів США за попередні 24 місяці. За період спостереження померли 88 немовлят (1,4%), ще у 34% новонароджених констатована глибока інвалідність, асоційована, насамперед, з важкими формами перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) та внутрішньошлунковими крововиливами (ВШК).

Ще більш категоричними були результати аналізу летальності та захворюваності у 9575 недоношених 22-28 тижнів гестації і масою 401-1500 грам (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research, CIF (2010): вижили у віці 22 тижнів 6% дітей, інвалідність становила 100%; у віці 28 тижнів вижили 92% дітей, інвалідність становила 43%. Всього: 93% дітей мали РДС, 50% з яких потребували проведення ШВЛ; 46% мали відкриту артеріальну протоку (ВАП) (серед яких 71% отримували індометацин, 13% дітей отримували ібупрофен та 27% були прооперовані); 16% мали ВШК 3-4ст.; 11% - некротичний ентероколіт (НЕК); 36% - пізній неонатальний сепсис; 68% дітей – бронхолегенева дисплазія (БЛД). Середні строки перебування у стаціонарі: 84 ліжок/днів (л/д) (від 141 л/д при гестаційному віці 22 тижні до 63 при 28 тижнів) [4,5].

Із розвитком технологій виходжування глибоконедоношених новонароджених особлива увага приділялася профілактиці БЛД. Проте, незважаючи на вдосконалення методів респіраторної терапії та значний відсоток виживання серед глибоконедоношених, у популяції виживших відзначено формування так званої «нової» БЛД [5]. Діти, хворі на цю «нову» БЛД, є надзвичайно недоношеними, які часто після початкової фази зі слабкими потребами в штучній вентиляції та кисні після 10-го дня життя починають проявляти прогресуюче погіршення легеневої функції із зростанням потреби в кисні і відповідну клінічну симптоматику дихальної недостатності [5,6].

Незважаючи на впровадження нових технологій, певний відсоток БЛД зберігається серед виживших недоношених [6]. Існує доцільність спрямування зусиль на зменшення проявів тяжкості БЛД, зменшення тривалості респіраторної терапії, часу перебування у ВАПН та зниження інвалідності надалі. Раннє застосування неінвазивної вентиляції у немовлят ≤ 1250 г сприяє зниженню смертності та частоти БЛД (43% vs 67%) [6,7].

Частота БЛД широко відрізняється в різних неонатальних центрах. Ці варіації пояснюються в основному відмінностями контингенту, терапевтичних стратегій та прийнятих рішень [6,7]. У цілому, частота БЛД збільшується зі зменшенням гестаційного віку (ГВ) і ваги при народженні [6,7].

У США БЛД розвивається у 40-65% дітей з ГВ < 29 тижнів [8]. Захворювання рідко зустрічається у недоношених з ГВ > 32 тижнів. Чим менше гестаційний вік і вага при народженні, тим частіше у таких дітей розвивається БЛД. За даними результатів роботи сучасних перинатальних центрів, БЛД рідко розвивається у дітей з масою тіла при народженні більше 1200 г і гестаційним віком більше 30 тижнів. Антенатальне використання глюкокортикостероїдів для профілактики РДС, рання сурфактантна терапія та «м'які», менш агресивні режими ШВЛ з використанням сучасних апаратів вентиляції знижують тяжкість ураження легень, особливо у більш зрілих дітей. Сучасні дослідники констатують факт, що за останнє десятиліття тяжкість перебігу БЛД зазнала помітних змін у

бік більш легких («м'яких») форм [8].

Уявлення про патогенез БЛД значно розширилися за останні роки. Тим не менш, більшість методів, що використовують для її терапії, не є доказовими [9]. БЛД вперше описана у 1967 році Уільямом Норсвеем за сукупністю клінічних, рентгенографічних та гістологічних змін легень недоношених дітей, які хворіли на респіраторний дистрес-синдром і отримували лікування з використанням кисню і штучної вентиляції легень (ШВЛ). У Норсвеї описав БЛД як патологічний стан, що характеризується емфіземою, фіброзом і бронхіолітом, та клінічно проявляється тахіпноєю, гіпоксемією, гіперкапнією, ретракцією міжреберних і підреберних м'язів через аномалії легеневої властивостей.

Відповідно до широко прийнятих критеріїв, запропонованих на консенсусній конференції в 2000 р., недоношені діти, які потребували додаткового кисню принаймні протягом 28 днів, стража-

ють на БЛД [9]. Залежної від необхідності додаткового кисню або респіраторної підтримки в 36 тижнів постконцептуального віку або при виписці із стаціонару визначається ступінь тяжкості хвороби - легкий, середньотяжкий або тяжкий перебіг (рис. 1). Терапія киснем $> 21\%$ у 36 тижнів постконцептуального віку або при виписці є не реакцією на який-небудь гострий стан, а являє собою постійну терапію протягом декількох попередніх і наступних днів.

У даний час визначена ціла група причин, що відіграють роль у формуванні БЛД. В історичному плані спочатку чільну роль у формуванні БЛД відводили високому відсотку кисню при проведенні ШВЛ (при високій концентрації кисень, який є хімічно активною речовиною, «обпікає» легені дитини. Далі події розвиваються за звичним сценарієм: пошкодження - запалення - репарація за допомогою проліферації фібробластів [10,11].



Рис. 1. Визначення та класифікація БЛД

Надалі було звернено увагу на більш високу частоту формування БЛД при використанні високих величин «пікового» тиску (тиску на вдиху) під час проведення ШВЛ. Баротравма, що призводить до мікроскопічних розривів тканин дистальних відділів легень, також виступає індуктором запальної відповіді [10,11]. В останні роки тенденція до модифікації методик ШВЛ з використанням volume-вентиляції з малими, замість великих, дихальних об'ємів, призвела до появи терміна «волюмотравма». Волюмотравма призводить до пошкодження легень дихальним об'ємом, розрив альвеолярних і бронхіолярних проток призводить до інтерстиціальної емфіземи, яка значно збільшує ризик розвитку БЛД [12].

Додатковими, але не менш важливими чинниками, що призводять до розвитку БЛД, є незрілість легень, набряк легеневої тканини внаслідок системної запальної відповіді або надлишкового призначення рідини, дефіцит антиоксидантних систем (дефіцит ферментів антиоксидантного захисту, вітамінів А і Е) [10].

Слід зазначити ще одну анатомічну особливість легень плода та новонародженого - відсутність колатеральних повітро-провідних шляхів. Легені дорослої людини мають анатомічні структури, що дозволяють повітрю потрапляти в ділянки легень дистальніше місця обструкції. Описано три типи таких структур: міжальвеолярні, бронхіоло-альвеолярні та між бронхіолами. Таких комунікацій немає у дітей раннього віку. Відсутність шляхів

для колатеральної вентиляції у новонародженого обумовлює підвищений ризик ателектазів або емфіземи, а також порушень вентиляційно-перфузійних співвідношень. Незрілість легень недоношеної дитини, їх нездатність забезпечити адекватний газообмін, змушують нас надавати таким пацієнтам респіраторну допомогу з використанням суміші для дихання, збагаченої киснем, який може бути токсичним для новонародженого [13].

Активні форми кисню, поряд з інфекцією, баротравмою виступають активаторами лейкоцитів, що може слугувати пусковим механізмом деструкції й подальшої аномальної репарації легеневої тканини. Активовані нейтрофіли виділяють колагеназу і еластазу, які безпосередньо руйнують тканини. Інгібітором еластази та її активації вільними радикалами кисню виступає $\alpha 1$ -протеїназа. Її використання для попередження розвитку БЛД у новонароджених дітей перебуває в стадії вивчення [13].

З урахуванням того, що інфекція може слугувати пусковим фактором каскаду руйнівних процесів, у даний час активно проводяться дослідження щодо ролі пренатальних інфекцій у розвитку БЛД. До теперішнього часу виявлено достовірно більші рівні маркерів запалення в пуповинній крові дітей з РДС, у яких згодом розвинулася БЛД, у порівнянні з новонародженими з РДС, у яких не розвинулася БЛД. При обстеженні недоношених дітей з РДС рівні інтерлейкіну-1 є достовірно вищими в тих із них, у яких згодом розвинулася БЛД, тому ІЛ-1 є маркером запалення, а також ІЛ-1 є фак-

тором росту фібробластів, а фіброзна перебудова всіх структур легень - патоморфологічна основа БЛД [14].

Що стосується самих збудників інфекційно-запального процесу, то важливу роль відводять колонізації *U. urealyticum* і *Mycoplasma* (Couroucli, 2000), респіраторно-синтиціального вірусу, аденовірусу.

Є також дані щодо генетичної схильності до розвитку БЛД [10], зокрема:

- Расова приналежність - біла раса.
- Чоловіча стать.
- Генетично детермінований дефіцит протеїну

U сурфактанту.

● Велика частота бронхіальної астми та хронічних неспецифічних захворювань легень серед родичів хворого на БЛД.

- Атопія в родині.

Наростання фіброзних змін у легенях су- проводиться деформацією судинного малюнку, фіброзом стінок судин. Частина дрібних судин облітеруються. У сукупності з гіпертрофією гладком'язових елементів це призводить до розвитку легеневої судинної гіпертензії. Зростаюче перенавантаження призводить до гіпертрофії правого шлуночку і формування легеневого серця.

Основний фактор ризику розвитку БЛД - незрілість легень. Хоріоамніоніт - запалення плаценти, оболонки плода і пуповини - може викликати легеневоу і системну запальну відповідь у плода, яка надалі посилюється постнатальними факторами, такими як інфекція, токсична дія кисню, механічна вентиляція і відкрита артеріальна протока [15].

Гістологічні ознаки БЛД являють собою розрідження дисморфного мікроциркуляторного судинного русла легень у поєднанні зі зменшенням кількості альвеол, розміри яких збільшені, і незначним інтерстиціальним фіброзом. Ці морфологічні зміни відображають зменшення площі газообміну.

За «класичної» або важкої БЛД виявляється метаплазія або втрата епітелію дихальних шляхів, залозиста гіперплазія і гіпертрофія гладкої мускулатури в дрібних дихальних шляхах, а також поєднання інтерстиціального фіброзу, емфізематозних і бульозних змін і мікроателектазів [10,15].

До введення замісної сурфактантної терапії класична форма БЛД розвивалася у досить зрілих новонароджених з тяжким СДР, які протягом тижнів потребували механічної вентиляції з високим піковим тиском і високими концентраціями кисню. У них часто розвивалися інтерстиціальна емфізема і пневмоторакс. Типовою рентгенологічною ознакою було поєднання фіброзної консолідації та перерастягнутих кістозних порожнин у легенях [15].

Діти, хворі на цю «нову» БЛД, є надзвичайно недоношеними з дуже низькою масою тіла, які часто після початкової фази зі слабкими потребами у штучній вентиляції і кисні, після 10-ї доби життя починають проявляти прогресуюче погіршення легеневої функції зі зростанням потреби у кисні з відповідною клінічною симптоматикою дихальної недостатності. З'являються ознаки респіраторного дистресу і необхідність у дотації кисню. Клінічне погіршення зазвичай супроводжується появою «туманності» легень на рентгенограмі, що відображає підвищення альвеолярно-капілярної проникності. Гістологічно в легенях

цих пацієнтів після раннього інтерстиціального набряку, корелюючого з клінічним погіршенням, виявляється картина порушеного диференціювання паренхіми з явно зниженою кількістю збільшених у розмірі альвеол. Виявляється септальний і перибронхіальний фіброз, який менш виражений, ніж при класичній формі [16].

Разом із незрілістю легень, у критично недоношених немовлят і пов'язаною з цим особливістю їх вразливістю, існує ще цілий ряд факторів ризику, що сприяють виникненню БЛД [17]:

- малий гестаційний вік і вага при народженні;
- важкий синдром дихальної недостатності;
- тривалість та інтенсивність штучної вентиляції легень;
- фракція кисню у газовій суміші та тривалість його застосування;
- відкрита артеріальна протока (ВАП);
- надмірна кількість введеної рідини в перші доби життя;
- хоріоамніоніт в анамнезі;
- нозокоміальні інфекції, сепсис;
- спадкові колагенози.

Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень ясно продемонстрував, що антенатальне введення кортикостероїдів з метою стимуляції дозрівання легень, розпочате принаймні за 24 години до передчасних пологів, знижує частоту СДР, необхідність механічної вентиляції і неонатальну летальність. Повторні курси антенатальних стероїдів не виправдані у зв'язку з негативним впливом на зріст плода і окружність голови [17].

Замісна сурфактантна терапія СДР значно знижує частоту пневмотораксу, покращує оксигенацію і знижує неонатальну смертність недоношених дітей. Профілактичне або раннє введення сурфактанту (в перші 2 години життя) збільшує виживання екстремально недоношених дітей без БЛД, у порівнянні з пізнім лікуванням розвинутого СДР. Сурфактанти тваринного походження призначені більше для лікування розвинутого СДР, оскільки вони знижують комбінований ризик БЛД або смерті [18].

Системні кортикостероїди покращують функцію легень у екстремально недоношених дітей з БЛД, що вже виникла або розвивається, шляхом пригнічення запальної відповіді в легенях і зменшення судинної проникності. Раннє призначення системних кортикостероїдів для профілактики БЛД не виправдано у зв'язку з серйозними короткостроковими і віддаленими побічними ефектами [19]. Раннє введення системного дексаметазону в перший тиждень життя прискорює екстубацію, знижує ризик БЛД у тих, що вижили, але не знижує смертність. Значно збільшується ризик несприятливого неврологічного результату, а головне - дитячого церебрального паралічу. Важкі короткострокові ускладнення системно призначуваного дексаметазону включають гостру шлунково-кишкову кровотечу або перфорацію, гіперглікемію, гіпертрофічну кардіоміопатію, зниження темпів росту, артеріальну гіпертензію, важкі форми ретинопатії. Таким чином, ризик раннього призначення дексаметазону перевищує його переваги [19].

Ефект інгаляційних кортикостероїдів на функцію легень недоношених дітей з БЛД варіабельний і важко передбачуваний. Інгаляції кортикостероїдів у перші два тижні життя асоційовані з тенденцією до зменшення частоти застосування системних кортикостероїдів, але перевага їх відносно розвитку БЛД не доведена. У європейському мультицентровому дослідженні щодо ризику розвитку БЛД при тривалому їх використанні вивчалася можливість зменшення доз інгаляційних кортикостероїдів [20].

Адекватна оксигенація недоношених дітей із загрозою або розвинутою БЛД повинна забезпечувати нормальний розвиток легенів і запобігати розвитку легеневої гіпертензії. З іншого боку, кисень пошкоджує тканини за допомогою високореактивних радикалів, а перекисне окислення ліпідів мембран посилює пошкодження легенів. Незріла внутрішньоклітинна антиоксидантна система не в змозі адекватно протистояти ефектам відносної гіпероксії на такий орган, як легені. Екстремально недоношені новонароджені, у яких підтримуються низькі рівні сатурації, мають кращі результати розвитку легень. У великому рандомізованому контрольованому дослідженні у дітей, народжених у 25-28 тижнів гестації, SpO₂ яких підтримувалася в межах 85-89% з першого дня життя, відзначений значно знижений ризик важкої і середньоважкої БЛД у порівнянні з групою дітей з цільовою SpO₂ 91-95%. Тим не менш, смертність у групі з більш низькою цільовою SpO₂ виявилася значно вище, що було підтверджено і в іншому великому дослідженні. На даний час вважається, що діти екстремально малого ГВ недостатньо толерантні до використання цільового рівня SpO₂ менше 90%. Але, слід максимально уникати гіпероксії [21].

У перші тижні життя дихальні шляхи багатьох екстремально недоношених новонароджених колонізовані *Ureaplasma urealyticum* або *U. parvum*, слабовірулентними патогенами материнськихпологових шляхів, які однак можуть стати причиною вираженого запального процесу в легенях. Лікування дітей з такою колонізацією еритроміцином та азитроміцином не дало суттєвого покращення щодо розвитку БЛД. Низька ефективність лікування може бути пов'язана з тим, що запальна відповідь з боку легеневої тканини дитини запускається та персистує вже внутрішньоутробно і початок лікування в перші дні життя є занадто пізнім.

Ще один напрямок лікування – це зменшення набряку легенів. Традиційне використання уретиків є дискусійним. Віддалені результати у вигляді запобігання або лікування БЛД поки не доведені. Діуретична терапія без постійного контролю електролітного профілю може призводити до значного електролітного дисбалансу, гіперкальциурії, остеопатії, нефрокальцинозу [22]. Однак розвиток набряку легенів є ще більшою загрозою життю.

Враховуючи патофізіологію БЛД, стає питання бронходилатації. Тут є доцільним використання бронходилататорів, але не в ранній стадії. У ранній стадії БЛД бронходилататори не відіграють ніякої ролі. У пацієнтів з розвинутою БЛД і бронхіальною обструкцією з різними результатами ви-

користувалися різні бронходилататори. У деяких пацієнтів спостерігалось тимчасове зниження опору дихальних шляхів і поліпшення легеневої функції; у інших зазначалося, навпаки, посилення симптомів дихальної недостатності [22].

Відкрита артеріальна протока (ВАП) - один з патологічних станів, характерних для глибоко недоношених новонароджених, особливо з респіраторним дистрес-синдромом (РДС). Частота розповсюженості ВАП пропорційна гестаційному віку новонароджених та вазі при народженні - так, у новонароджених гестаційного віку менше 28 тижнів і з вагою менше 1000 г ВАП діагностується у 55-70% [23].

Аntenатальне функціонування артеріальної протоки досягається в результаті рівноваги між двома групами факторів – тих, що сприяють закриттю протоки та тих, що підтримують її відкритою. Фактори, що забезпечують антенатальне підвищення тонузу ВАП, вивчені мало. До них відносяться рівень вмісту позаклітинного кальцію. Доведено, що чутливість гладком'язової стінки ВАП до контрактильного впливу кальцію значно вище, ніж у стінок аорти і легеневої артерії. Ендотеліїн-1 також відіграє важливу роль у формуванні тонузу стінки АП [23]. Фактори, що сприяють підтриманню ВАП відкритою, вивчені значно краще. У першу чергу це високий тиск крові в просвіті судини, обумовлений високим судинним опором легневих артеріол [22,23]. Крім того, сама артеріальна протока продукує цілу низку ендогених вазодилататорів. Найбільш важливими в підтриманні протоки відкритою, особливо в більш пізні терміни вагітності, залишаються простагландини (ПГ). У стінці протоки продукуються обидві ізоформи ферменту, що забезпечує синтез ПГ - циклооксигеназа-1 та циклооксигеназа-2 (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). Найбільшу роль відіграє простагландин E2. Ступінь чутливості стінки артеріальної протоки до релаксуючої дії цього простагландину значно вища, ніж в інших судинах. Стінка артеріальної протоки чутлива не тільки до дії ПГ, що виробляються в ній самій, але й до рівня циркулюючого ПГЕ2. Основним джерелом ПГ є плацента, а їх катаболізм відбувається в тканинах легенів. Таким чином, у плода в умовах різко зниженого легеневого кровотоку створюються передумови для високої концентрації ПГ у крові [23]. Значна роль ендогенного оксиду азоту (NO), який також виробляється в стінці протоки і підтримує її відкритою, доведена і клінічно, і в експерименті.

Оксид вуглецю (CO) також є вазодилататором і виявляється в ендотелії і м'язовій стінці протоки. Кількість CO, що виробляється стінкою протоки в звичайних умовах, не може значно вплинути на її тонуз, одночасно при збільшенні синтезу CO, наприклад, при ендотоксинемії, можлива проява його вазодилатуючого ефекту [23]. Як і у більшості гладком'язових судин, під дією гіпоксії в протоці відбувається зниження тонузу м'язової стінки. Невисокий вміст кисню в крові плоду призводить до того, що протока залишається відкритою. Протягом останнього триместру вагітності підвищується концентрація циркулюючих ПГ. Одночасно проходять зміни в стінці протоки,

які готують її до закриття: потовщується м'язовий шар судинної оболонки, яка стає менш чутливою до дилатуючої дії ПГ і більш чутливою до констрикторної дії кисню, значно потовщується інтима, стає тоншою еластична оболонка. Поєднання потовщення інтими зі спазмом судини внаслідок підвищення рівня кисню в крові призводить до функціонального закриття артеріальної протоки після народження (завичай протягом перших годин життя). Анатомічне закриття з диференціацією та апоптозом клітин гладком'язової оболонки в подальшому призводить до утворення артеріальної зв'язки (до 3-4-го тижня життя) [23,24].

Початком перебудови кровообігу новонародженої дитини є перетин пуповини і перший подих. Припинення пуповинного кровообігу (зв'язку з плацентою) призводить до різкого зниження рівня циркулюючих ПГ та підвищенню системного артеріального тиску. Наповнення легенів повітрям і початок газообміну призводять до зниження механічного здавлення судин легенів легеневою тканиною, підвищенню напруги кисню крові (PaO₂), що викликає різке збільшення легеневого кровотоку та зниження опору легневих судин. Таким чином, напрямок струму по артеріальній протоці змінюється на ліво-правий, а потім, в умовах низького легеневого опору, зовсім припиняється плин крові по протоці. Значну роль також відіграє постнатальне підвищення рівня парціального тиску кисню крові.

У доношених новонароджених відразу після народження ВАП спазмується, але не відбувається її негайного закриття. У більшості здорових доношених новонароджених протягом перших 12 годин життя зберігається переважно ліво-правий шунт по протоці, однак гемодинамічного значення це не має. Більшість зареєстрованих в перший тиждень життя випадків ВАП у доношених новонароджених закривається спонтанно [23,24].

У здорових недоношених новонароджених з терміном гестації 32 – 35 тижнів, з мінімальними респіраторними проблемами, ВАП закривається звичайно у той же термін, що і у доношених дітей. Водночас, у недоношених новонароджених, особливо дітей з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ), часто спостерігаються порушення механізмів закриття ВАП. Навіть у випадку, якщо після народження відбувається функціональне закриття судини, рідко досягається етап глибокої ішемії м'язової стінки, що створює передумову для реканалізації протоки. Крім того, чітко простежується зв'язок між незрілістю новонародженого, РДС, інфекційними захворюваннями та ризиком повторного відкриття протоки [23,24].

Цілий ряд механізмів незрілої дитини, які наведені вище, спрямовані на підтримку протоки відкритою і після народження. До внутрішніх факторів належать незріла м'язова оболонка, вазодилатуючі речовини (простагландини, ендогенний оксид азоту), що продукуються стінкою протоки. Ці фактори порушують не лише функціональне, але й анатомічне закриття протоки. До зовнішніх факторів можна віднести низький рівень кортизолу у недоношених новонароджених (кортизол сприяє зниженню синтезу ПГ і знижує чутливість стінки протоки до їх дії), високий рі-

вень циркулюючих ПГ. Одним з факторів, що сприяють викиду ПГ в кров, є, наприклад, ШВЛ, так як легенева тканина багата арахідоновою кислотою - попередником ПГ, а ШВЛ завжди травмує легені. До віку у 7 діб життя рівень ПГ в крові має тенденцію до зниження, що пояснюється зниженням ефективності інгібіторів ЦОГ в терапії ВАП. Пізніше (старше 7 діб) повторне відкриття артеріальної протоки майже завжди обумовлене інфекційним процесом внаслідок виділення прозапальних цитокінів. Найбільшу роль у цьому відіграє фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) - медіатор запалення, рівень якого достовірно підвищений у новонароджених з відкритою артеріальною протокою у пізній термін і запускає метаболічний каскад, наприкінці якого знаходяться, зокрема, ендогенний оксид азоту та ПГ. Термін закриття ВАП у недоношених новонароджених значно варіює. Ряд авторів відзначає, що чим швидше відбувається констрикція судини в перші години після народження, тим ймовірніше спонтанне закриття ВАП, виняток складають глибоконедоношені новонароджені (ГВ <27 тижнів) [23,24].

Термін ВАП визначає шунтування крові зліва направо - з аорти в легеневу артерію. Шунтування крові у зворотному напрямку - з легеневої артерії в аорту є складовою частиною синдрому персистуючого фетального кровообігу (persistent fetal circulation) в умовах персистуючої легеневої гіпертензії. Клінічні наслідки функціонування ВАП залежать від ліво-правого шунтування крові та здатності організму новонародженого компенсувати гемодинамічні проблеми. До компенсаторних механізмів відносяться: здатність збільшувати серцевий викид за рахунок сили або частоти серцевих скорочень та здатність перерозподіляти знижений кровотік шляхом зниження діастолічного тиску та спазму судин органів. Спектр ускладнень можна розділити на 2 групи:

- 1 - ускладнення, пов'язані з підвищеним кровонаповненням легенів;
- 2 - ускладнення, пов'язані з гіперперфузією органів (нирки, кишківник, мозок).

Завичай протягом перших годин життя новонародженого, особливо за наявності респіраторної патології, відносно високий легеневий судинний опір нівелює гемодинамічну значущість шунтування крові по ВАП. Однак, зі зниженням тиску в легеневій артерії підвищується кровонаповнення легенів та погіршується їхня функція. Також існує припущення, що надлишкове введення рідини в перші години життя може призвести до клінічної маніфестації ВАП.

До ускладнень, пов'язаних із функціонуванням АП, відносять РДС та потребу в ШВЛ, легеневі кровотечі, бронхолегеневу дисплазію, застійну серцеву недостатність, внутрішньошлуночкові крововиливи, некротизуючий ентероколіт та інтолерантність до ентерального харчування, ретинопатію недоношених, летальність [23,24].

Респіраторний дистрес синдром, як відомо, затримує закриття ВАП, проте зв'язок між цими патологічними станами також значно залежить від ГВ новонародженого. Лише у 11% новонароджених з ГВ 30 тижнів і більше, які страждають на РДС, у віці 4 діб життя буде рееструватися ВАП.

Водночас, у групі новонароджених з тяжким РДС і ГВ менше 30 тижнів, ВАП виявляється у 65% випадків. Частота виявлення ВАП пропорційна гестаційному віку і вазі новонароджених, - так, у новонароджених гестаційного віку менше 28 тижнів і з вагою менш ніж 1000 г потреба в лікуванні ВАП складає 55-70%.

В основі негативного впливу на легеневу тканину лежить значне перевантаження малого кола кровообігу внаслідок повернення великої частини крові до легенів, минаючи велике коло кровообігу, що призводить до інтерстиціального набряку. Низький онкотичний тиск плазми та висока проникність капілярів (характерна для недоношених новонароджених) призводять до дифузії рідини в просвіт альвеоли, інактивациі сурфактанту та зростання тяжкості РДС. У перші 24-72 години цей ефект нівелюється посиленням лімфатичного відтоку від легень. Однак, якщо протока залишається відкритою довше цього періоду, відбуваються значні порушення механіки легень, прогресивне погіршення газообміну [25].

ВАП є чинником ризику розвитку БЛД [26]. Вона підсилює інтерстиціальний і альвеолярний набряк легенів у ранній фазі захворювання. Раннє закриття гемодинамічно значущої ВАП ібупрофеном або індометацином і, за відсутності ефекту медикаментозної терапії, хірургічне лігування протоки, має позитивний вплив, хоча доказів ефективності цього методу для профілактики БЛД поки що недостатньо [26].

Протягом тривалого часу в нашій країні не було офіційно зареєстрованих препаратів для медикаментозної корекції цього стану, можливість хірургічного лікування недоношених дітей також була представлена в невеликій частині неонатальних реанімаційних відділень. Діагностичні підходи та показання до терапії нерідко були запозичені з протоколів ведення доношених новонароджених з вродженими вадами серця (ВВС). До кінця 90-х років у вітчизняній літературі зустрічалися поодинокі згадки про проблему ВАП у недоношених дітей. Як результат, в Україні до останнього часу відсутні єдині діагностичні і терапевтичні підходи щодо діагностики та лікування ВАП у недоношених новонароджених.

У недоношеної дитини вагою 1413 г закриття ВАП вперше було здійснено в 1963 р. [24]. Таким чином, протягом 13 років, до 1976 р., коли вперше для закриття ВАП був застосований індометацин, хірургічне лікування залишалося єдиним методом терапії ВАП у недоношених дітей. З 1995 р.

у світі, крім індометацину, з метою закриття ВАП використовується також ібупрофен, що має ряд переваг [27].

Питання про направлення струму крові по артеріальній протоці є основоположним для визначення клінічної значущості шунта. Існує поширена помилка про те, що, незважаючи на порушення закриття протоки у недоношених дітей після народження, тиск в системі легеневої артерії настільки високий, що в перші дні життя скидання крові по судині незначний. Насправді, тільки у невеликої частини недоношених новонароджених тиск у легеневій артерії дійсно настільки високий. У більшості недоношених системний артеріальний тиск значно перевищує тиск в легеневій артерії, що визначає напрямок шунтування крові переважно зліва направо [28].

У новонароджених з ВАП реєструється виражена флюктуація мозкового кровотоку і зниження кінцевої діастолічної та середньої швидкості кровотоку [28, 29]. Шунтування крові по артеріальній протоці в ранній термін призводить до значного збільшення частоти внутрішньошлуночкових крововиливів, ВШК та гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку. Достовірний зв'язок між діаметром ВАП та низьким системним кровотоком виявлено в перші 5 годин життя, у той час як у віці 12 годин життя цей зв'язок не є доведеним [28,29].

Висновки

Профілактика та лікування БЛД - найбільш складне завдання сучасної неонатології. БЛД - це мультифакторіальне захворювання, тому для зменшення частоти і важкості патології необхідні мультимодальні підходи. Більшість новонароджених з ВАП вимагають проведення тривалої штучної вентиляції легенів і дотації кисню, крім того, повторне пізнє (у віці більше ніж 7 діб) відкриття АП і тривале її функціонування достовірно частіше призводить до формування БЛД, ніж так звана «рання» ВАП, зареєстрована в перший тиждень життя.

Незважаючи на очевидність твердження про те, що функціонування ВАП є фактором ризику формування БЛД, при профілактичному застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів для закриття ВАП не відбувається зниження частоти розвитку БЛД. Ймовірно, це може бути пов'язано з тим, що на формування БЛД у більшій мірі впливає тривалість функціонування ВАП, а не сам факт її наявності.

Література

1. Trembath A. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia / A. Trembath, M. Laughon // Clin Perinatol. – 2013. – Vol. 39(3). – P. 585–601.
2. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants / M.M. Laughon, J.C. Langer, C.L. Bose [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 1715–22.
3. Mourani P.M. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond / P.M. Mourani, S.H. Abman // Curr. Opin. Pediatr. – 2013. – Vol.25. – P.329–337.
4. Vermont Oxford Network DRM Study Group: Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates / M.S. Dunn, J. Kaempf, A. de Klerk, R. de Klerk, M. Reilly, D. Howard, K. Ferrelli, J. O Orell, R.F. Soll // Pediatrics. - 2011. - Vol.128. - P.1069–1076.
5. Bancalari EH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology / EH. Bancalari, AH. Jobe // J. Pediatr. – 2012. – Vol.161. – P.585–588.

6. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B. J. Stoll, N. I. Hansen, E. F. Bell [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126. – P. 443–456.
7. European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen [et al.] // *Neonatology*. – 2010. – Vol. 97. – P. 402–417.
8. PERFECT Preterm Infant Study Group: 5-year morbidity among very preterm infants in relation to level of hospital care / L. Rautava, J. Eskelinen, U. Häkkinen [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2013. – Vol. 167. – P. 40–46.
9. Baraldi E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1946–1955.
10. Stenmark K. R. Lung vascular development: Implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / K. R. Stenmark, S. H. Abman // *Ann Rev Physiol*. – 2005. – Vol. 67. – P. 623–661.
11. Laughon M. Antecedents of chronic lung disease following three patterns of early respiratory disease in preterm infants / M. Laughon, C. Bose, E.N. Allred // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2011. – Vol. 96(2). – P. 114–120.
12. Bancalari E.H. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology / E.H. Bancalari, A.H. Jobe // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 161(4). – P. 585–588. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.054. Epub 2012 Jul 10.
13. Saugstad O.D. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia / O.D. Saugstad // *J. Perinat. Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 571–577.
14. Endothelin-1 impairs angiogenesis in vitro through Rho-kinase activation after chronic intrauterine pulmonary hypertension in fetal sheep / J. Gien, N. Tseng, G. Seedorf [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2013. – Vol. 73. – P. 252–262.
15. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care / Jr. D. Hayes, Jr. J.T. Meadows, B.S. Murphy [et al.] // *Prim. Care. Respir. J.* – 2011. – Vol. 20(2). – P. 128–33. – <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00002>.
16. Low urine vascular endothelial growth factor levels are associated with mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity / B. M. Levesque [et al.] // *Neonatology*. – 2013. – Vol. 104. – P. 56–64.
17. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children / Z. Ali, P. Schmidt, J. Dodd [et al.] // *Dan. Med. J.* – 2013. – Vol. 60. – P. A4688.
18. Rojas-Reyes M.X., Morley C.J., Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants / M.X. Rojas-Reyes, C.J. Morley, R. Soll // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – CD000510.
19. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial / A.M. Porto, I.C. Coutinho, J.B. Correia [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. d1696.
20. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health, Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU): Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth / C. Gyamfi-Bannerman, S. Gilbert, M.B. Landon [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 119. – P. 555–559.
21. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants / J.A. Dawson, C.O. Kamlin, C. Wong [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 127. – P. 255–259.
22. Madurga A. Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / A. Madurga, I. Mizikova, J.E. Ruiz-Camp // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2013. – P. 893–905.
23. Володин Н.Н. Протокол ведення недоношених дітей з гемодинамічно значимим функціонуючим артеріальним протоком / Н.Н. Володин, Е.Н. Байбарина. – М. – 2012. – С. 34.
24. Крючко Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Д.С. Крючко, Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов, А.А. Рудакова // *Вопросы практической педиатрии*. – 2010. – т. 5, №2. – С. 57–65.
25. Madan J.C. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome / J.C. Madan [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 123(2). – P. 674–681.
26. Failure of a repeat course of cyclooxygenase inhibitor to close a PDA is a risk factor for developing chronic lung disease in ELBW infant / L. Adrouche-Amrani, R.S. Green, K.M. Gluck [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2012. – Vol. 12. – P. 10. – doi: 10.1186/1471-2431-12-10.
27. Ohlsson A. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants / A. Ohlsson, R. Walia, S.S. Shah // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 4. – CD003481.
28. Clyman R.I. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia / R.I. Clyman // *Semin. Perinatol.* – 2013. – Vol. 37(2). – P. 102–7. – doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.006.
29. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial / I.R. Sosenko, M.F. Fajardo, N. Claire [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 160. – P. 929.

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ И
ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

А.И. Оболонский², В.И. Снисарь¹, О.Ю. Оболонская¹

ГУ «Днепропетровская медицинская академия
МОЗ Украины»¹,
Областная детская клиническая больница²
(г. Днепр, Украина)

Резюме. В статье отражены современные аспекты патогенеза и клиники бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. Дан анализ влияния различных антенатальных и интранатальных факторов на формирование и течение бронхолегочной дисплазии. Отдельно рассмотрена проблема открытого артериального протока, патогенез, механизмы влияния на развитие бронхолегочной дисплазии и усугубление её состояния. Рассмотрены клинические и патогенетические аспекты функционирования открытого артериального протока у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, открытый артериальный проток.

Контактна інформація:

Снісарь Володимир Іванович – д.мед.н., професор, декан ФПО, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро, Україна).

Контактна адреса: вул. Олександра Коницького, 67А, м.Дніпро, 49069, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 3205389.

e-mail: visnisar@gmail.com

Контактная информация:

Снисарь Владимир Иванович - д.м.н., профессор, декан ФПО, профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр, Украина).

Контактный адрес: ул. Александра Кониського, 67А, г.Днепр, 49069, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 3205389.

e-mail: visnisar@gmail.com

Contact Information:

Snisar Volodymyr - PhD DSc, Professor, Dean of PED, prof. Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and emergency conditions PED, State Enterprise «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health»

Contact Address: Alexander Konytskoho Str., 67A, Dnepro, 49069, Ukraine.

Phone: +38 (050) 3205389.

e-mail: visnisar@gmail.com

**THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM
OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA
AND PATENT DUCTUS ARTERIOSUS
IN PRETERM INFANTS**

A. Obolonsky², V. Snysar¹, O. Obolonskaya¹

«Medical academy,
Dnepropetrovsk, Ukraine»¹
NICU, Regional Children's Hospital²
(Dnepro, Ukraine)

Summary. The article reflects the modern aspects of the pathogenesis and clinic of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. An analysis of the impact of various antenatal and intranatal factors on the development and course of bronchopulmonary dysplasia. Separately the problem of patent ductus arteriosus. Pathogenesis, mechanisms of influence on the development of bronchopulmonary dysplasia and encumbrance of her condition. Discussed the clinical and pathogenetic aspects functioning of patent ductus arteriosus in preterm infants.

Keywords: premature newborns, bronchopulmonary dysplasia, ductus arteriosus.

УДК: 616.42-002-08-053.02

О.І. Юдін, С.В. Веселий

Донецький Національний медичний
університет ім. М.Горького
(м. Лиман, Україна)

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕСПЕЦИФІЧНОГО МЕЗЕНТЕРІАЛЬНОГО ЛІМФАДЕНІТУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. У даному огляді літератури висвітлені питання етіології, патогенезу і клінічних проявів гострого неспецифічного мезаденіту у дітей. До теперішнього часу ця проблема, як і раніше, залишається однією з найактуальніших у дитячій хірургії. Щодо гострого неспецифічного мезаденіту опубліковано досить мало літературних даних, а робіт монографічного характеру - недостатньо. Педіатри і дитячі хірурги постійно цікавляться проблемою цього захворювання, що обумовлено його значимістю для диференціальної діагностики з гострими хірургічними захворюваннями живота, найчастіше з гострим апендицитом. Найбільш частою клінічною "копією" гострого апендициту в дитячому віці є саме неспецифічний мезаденіт. Описано різні класифікації даної патології. Детально викладені різні лабораторні, патоморфологічні й спеціальні інструментальні дослідження у дітей з гострим неспецифічним мезаденітом. На сучасному науковому рівні висвітлені питання діагностики та диференціальної діагностики, а також методи консервативної терапії і оперативного лікування. Проблема діагностики та лікування гострого неспецифічного мезентеріального лімфаденіту в дітей далека від свого вирішення і вимагає подальшого вивчення й розробки алгоритму дій, як щодо неінвазивної діагностики і спрямованої патогенетичної терапії, так і щодо визначення показань для виконання відеохірургічного втручання.

Ключові слова: неспецифічний мезаденіт; лікування; хірургія; діти; лапароскопія.

Гострий неспецифічний мезаденіт (ГНМ) до теперішнього часу є одним із маловивчених захворювань дитячого віку. Про ГНМ є досить мало літературних даних, а робіт монографічного характеру - недостатньо. Педіатри і дитячі хірурги постійно цікавляться проблемою цього захворювання, що обумовлено його значимістю щодо диференціальної діагностики з гострими хірургічними захворюваннями живота, найчастіше - з гострим апендицитом. Найбільш частою клінічною "копією" гострого апендициту в дитячому віці є саме неспецифічний мезаденіт [11, 20].

Вперше про неспецифічне запалення мезентеріальних лімфатичних вузлів згадується у 1784 р Р. Werner і С. Feller. Наприкінці XIX - початку XX ст. на неспецифічну природу мезентеріального лімфаденіту вказували такі хірурги, як О.А. Бобров (1899) і Г.І. Бардулін (1903), французькі вчені Bertien і Worms (1909). Американському хірургові А.О. Wilensky належить перша наукова публікація, присвячена неспецифічному мезаденіту. У 1920 р. він опублікував роботу, де були описані клінічні симптоми захворювання, а також висловив думку про існування патогенетичного взаємозв'язку мезаденіту з гострим апендицитом. Не всі науковці були з ним згодні. Німецькі вчені N. Guleke і F. Neusser (1924) навпаки вважали ГНМ самостійним захворюванням лімфатичного апарату брижі тонкої кишки. Анатомічні дослідження Г.Т. Красовського (1962) виявили зв'язок червоподібного відростка тільки з ілеоцекальними лімфовузлами, тоді як за неспецифічного мезаденіту уражаються лімфовузли ще й кореню брижі тонкої кишки. У другій половині XX сторіччя ГНМ міцно "зайняв свою позицію" у нозології дитячої хірургії як самостійне захворювання. Вивченню цієї проблеми присвятили свої дослідження Н.Г. Дам'є (1955), С.Р. Слущка (1957), А.Ф. Зверев (1960-1964), Е.М. Литвак (1963), Г.Т. Красовський (1962-1963), В.К. Мазурова (1963-1965), М.Л. Куш

та Л.І. Ткаченко (1984), А.О. Wilensky (1920), I. Aird (1945), G. Sikorska-Wisniewska (2006) та інші [36, 37].

Діагностика і лікування ГНМ істотно ускладнена внаслідок різноманітності причин і неясності патогенезу розвитку захворювання, відсутності специфічних ознак і єдиних діагностичних критеріїв. І найголовніше, досить часто лікар змушений вдаватися до інвазивних методів дослідження для його діагностики [35].

Існує багато класифікацій ГНМ. Деякі з них побудовані за патологоанатомічним принципом, інші - за клінічним. Різноманітність патоморфологічних змін у мезентеріальних лімфовузлах, поліморфізм клінічних проявів, суперечливість у поглядах на етіологію і патогенез даного захворювання - все це відбилося на характері цих класифікацій.

Перша класифікація ГНМ була запропонована у 1926 р. Wilensky і Hahn. Автори розрізняли неспецифічне запалення (простий мезентеріальний лімфаденіт і гнійний мезентеріальний лімфаденіт) і специфічне туберкульозне запалення мезентеріальних лімфовузлів. Brown (1929) доповнив цю класифікацію описом підгострої і рецидивуючої форми неспецифічного мезаденіту. Rosenberg (1937), визнаючи існування гострої і хронічної стадії даного захворювання, увів поняття щодо блискавичної форми неспецифічного мезентеріального лімфаденіту [5].

У 1955 р. Н.Г. Дам'є запропонував свою класифікацію неспецифічного мезентеріального лімфаденіту:

- Неспецифічна інфекція: гострий мезентеріальний лімфаденіт; хронічний мезентеріальний лімфаденіт; загострення хронічного мезаденіту; гнійний мезаденіт.

- Туберкульозна інфекція: хронічний туберкульозний лімфаденіт; загострення туберкульозного мезентеріального лімфаденіту [5].

Н.Л. Куш, Л.І. Ткаченко (1984) поділяють ГНМ

на гострий і хронічний. Серед гострих виділяють простий і деструктивний (гнійний і гнійно-некротичний), хронічний неспецифічний мезаденіт - первинно-хронічний; вторинно-хронічний (резидуальний і рецидивний у стадії загострення або ремісії). [5].

Більшість сучасних дослідників розглядають ГНМ у рамках синдрому збільшених мезентеріальних лімфовузлів. Найбільш повна класифікація синдрому збільшених мезентеріальних лімфатичних вузлів запропонована В.М. Тімербулатовим і Р.М. Сахаутдіновим (2009). Відповідно за цією класифікацією розрізняють:

I. Первинні мезентеріальні лімфаденіт і лімфаденопатії.

Інфекційні мезентеріальні лімфаденіти: специфічні гострі і хронічні вірусні (аденовірус, герпес, грип), бактеріальні та грибові лімфаденіти; специфічні гострі і хронічні: туберкульоз, сифіліс, ієрсиніоз і ін. Пухлинні мезентеріальні лімфаденіти - злоякісні: гострий лейкоз, лімфоми (Ходжкіна і неходжкінські), хронічний лімфобластний лейкоз та ін.

II. Вторинні (реактивні) мезентеріальні лімфаденіти і лімфаденопатії.

Неспецифічні мезаденіти гострі і хронічні: інфекційні: бактеріальної етіології (черевний тиф, дизентерія, сальмонельоз); бактеріальні інфекції при гострих хірургічних і гінекологічних захворюваннях (інфільтрати, абсцеси, перитоніти; грибової (актиномікози) і іншої етіології; неінфекційні: паразитарні (ехінококоз, альвеококоз), автоімунні захворювання (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона).

Специфічні мезентеріальні лімфаденопатії, непухлинні: дифузні захворювання сполучної тканини, СНІД, хронічні імунопроліферативні синдроми (ангіоімунобластна лімфаденопатія та ін.), первинні імунodefіцити, саркоїдоз, алергічні, токсичні, медикаментозні, постспленектомічний синдром. Пухлинні: метастази солідних пухлин і гемобластозів у лімфатичні вузли.

Чи є необхідність поділу первинного неспецифічного мезаденіту в клінічній практиці в залежності від етіології, форми і перебігу - залишається відкритим питанням.

Зазвичай, ГНМ діагностують у 8-9% дітей, які госпіталізуються у хірургічні відділення з підозрою на гострий апендицит [1, 4]. Дійсна зустрічальність ГНМ до теперішнього часу залишається невідомою, що пов'язано зі складнощами його підтвердженої діагностики. Маловивчена роль і місце ГНМ в хірургічній практиці, залишається не вирішеною проблема проведення адекватного етіопатогенетичного лікування, відсутня прийнята класифікація, що дозволила б виробити тактику ведення хворих з даною патологією. Все це призводить до того, що хворі після встановлення діагнозу "гострий мезаденіт" (що, по-суті, є не завжди коректним трактуванням назви хвороби) і виключення гострої хірургічної патології через кілька діб виписуються зі стаціонару додому і цілком допустимо, що вони через деякий час поступають повторно вже в інші клініки як хірургічного, так і нехірургічного профілю [16, 32, 36, 37, 38].

Основною причиною помилкового діагнозу є відсутність чітких критеріїв диференційної діа-

гностики з гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини, і перш за все з гострим апендицитом [7, 8].

Якщо говорити за частоту за віком, то найбільш схильні до захворювання на ГНЛ діти у віці 5-13 років [1, 5]. У перші десять років життя діти хворіють частіше на ГНЛ, ніж на гострий апендицит [9]. Н.Л.Куш (1984) стверджує, що мезентеріальний лімфаденіт частіше зустрічається у дівчаток (67%). На думку Ж.А.Аїрд (1945), частота ГНЛ є вищою у хлопчиків. Звертає на себе увагу сезонність захворювання, яка складається з двох піків. Перший пік припадає на період початку навчального року, а у весняний період він збігається із розпалом захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції [1, 10].

Клінічні ознаки ГНМ. У клінічній картині ГНМ виділяють два основні періоди: початковий (що маскується) і період клінічних проявів [2]. У початковому періоді в дітей, які схильні до гіперсенситибілізації і алергічних проявів, на тлі субфебрилітету можуть відзначатися катаральні явища з боку верхніх дихальних шляхів, кон'юнктивіт, тобто симптоми гострого респіраторного захворювання. Ці симптоми можуть тривати від 12-24 годин до 2-3 діб. Для періоду клінічних проявів захворювання характерний ниючий, а потім періодичний переймоподібний біль у середній частині живота (ділянка пупка, праворуч і нижче від нього), що виступає на першій план у скаргах дітей [16, 17].

Більшість дослідників вважає, що абдомінальний больовий синдром обумовлений роздратуванням нервових рецепторів, якими рясно забезпечена брижа кишечника і очеревина, що покриває його, а також спастичними скороченнями кишкових петель внаслідок прояви функціональної кишкової непрохідності спастичного типу [1, 2]. А.Г. Пугачов (1964) описує відсутність іррадіації болю в животі як характерну особливість ГМЛ.

До загальних симптомів, характерних для ГМЛ, відносять нудоту і блювоту, пов'язуючи їх з рефлекторним роздратуванням очеревини внаслідок запального процесу. За даними Н.Л.Куш (1984), нудота відзначена у 46,5% хворих з ГМЛ, а блювота - у 29,1%.

Характерним для ГМЛ вважається функціональний розлад кишечника у вигляді одноразового або дворазового нерясного кашкоподібного стільця або запорів, можливі їх поєднання з наступним помірним метеоризмом [1, 13].

Загальний стан хворих частіше відповідає середньої тяжкості. Апетит знижений або взагалі відсутній [1]. Температура тіла, як правило, не перевищує 38° С, однак у 25% хворих вона може підвищуватися до 38,5-39° С [9]. При первинному огляді хворого у початковому періоді ГНМ важливою діагностичною ознакою, що відрізняє його від гострої респіраторної інфекції, є біль при пальпації живота в проекції брижі тонкої кишки. Багато вчених описали характерні для даного захворювання місцеві пальпаторні симптоми, але широкого поширення набули тільки три з них:

- симптом Мак-Фаддена (McFadden, 1927), що полягає у визначенні больової реакції по латеральному краю правого прямого м'язу живота на 2-4 см нижче пупка;

- симптом Клейна (W.Klein, 1938) - переміщення болочною точкою справа наліво при повертінні хворого зі спини на лівий бік. У дослідженнях Н.Л.Куца (1984) позитивний симптом Клейна виявлено у 15,6% випадків при гострому і в 51% - при хронічному неспецифічному мезентеріальному лімфаденіті;

- симптом Штернберга (Sternberg, 1926) - болочність при пальпації по лінії, що з'єднує праву клубову ділянку з лівим підбер'ям, тобто в місцях прикріплення кореня брижі тонкої кишки і локалізації запалених мезентеріальних лімфовузлів у ній. За даними Н.Л.Куца (1984), цей симптом був позитивним у 89,9% випадків ГНМ. Поєднання скарг на біль у центрі живота і болочність при пальпації в області кореня брижі тонкої кишки, на думку ряду авторів, належить до провідних проявів симптомокомплексу мезаденіту [1, 14, 36].

Здуття і помірне напруження м'язів у нижніх відділах живота медіально і вище, ніж при гострому апендициті, а також симптоми подразнення очеревини відзначені при ГНМ лише в незначному відсотку випадків. При цьому виражені перитонеальні симптоми, які характерні тільки при абсцедуванні мезентеріальних лімфовузлів [1, 17].

Немає єдиної думки з приводу діагностичної цінності пальпації збільшених лімфатичних вузлів у хворих на ГНМ [22]. Діагностична цінність УЗД може знижуватися у хворих, які були госпіталізовані за екстремими показаннями, через відсутність відповідної підготовки кишечника [23, 24]. Оглядова рентгенографія черевної порожнини не дозволяє побачити будь-яких змін при ГНМ. За даними комп'ютерної томографії (КТ) можлива діагностика ГНМ при виявленні кластеру з трьох або більше лімфатичних вузлів розміром 5 мм або більше (в середньому близько 10 мм) при їх розташуванні в брижі. Вони, як правило, однорідної консистенції і зосереджені в правому нижньому квадранті брижі тонкої кишки [14, 25, 26]. Встановлено, що в нормі діаметр брижових лімфовузлів по короткій осі в середньому становить 3,6 мм (від 3 до 6 мм) з найбільшими вузлами із середнім діаметром 4,8 мм (від 3 до 9 мм) [28]. За визначенням М.Масам і співавт. (2002), ГНМ прийнято вважати збільшення трьох або більше лімфовузлів на 5 мм і більше в діаметрі. Деякі автори відзначають, що при наявності скарг на болі в правих відділах живота, наявність за даними КТ потовщення стінки кишки та збільшених мезентеріальних лімфовузлів у правій клубовій області слід виключити наявність ієрсиніозу [27].

Діагностична лапароскопія. За даними В.М.Тімербулатова і співавт. (2009), найбільш інформативним методом діагностики ГНМ є діагностична лапароскопія. Разом з тим, як і будь-яке інвазивне дослідження, лапароскопія пов'язана з можливістю ускладнень, частота яких становить від 0,3 до 7,6% [24]. Лапароскопічна картина ГНМ включає набряк, інфільтрацію брижі тонкої кишки, наявність щільної консистенції рухомих збільшених лімфатичних вузлів від блідо-рожевого до червоного (яскрава гіперемія) кольору, що розташовуються групами ("пакетами") приблизно однакового розміру [30]. За даними іншого дослідження, ізольоване збільшення мезентеріальних

лімфовузлів, виявлене при проведенні відеохірургічної ревізії черевної порожнини, супроводжувалося зміною їх кольору від блідо-рожевого до рожевого при відсутності гіперемії брижі і паріетальної очеревини без конкретної локалізації по ділянках кишечника, а розміри їх значно варіювали - від 0,5 до 1,5 см. [10]. За даними Н.Л.Куца (1984), характерною ознакою була наявність набрякості брижі. При вторинному запаленні мезентеріальних лімфовузлів (при гострій хірургічній, гінекологічній патології органів черевної порожнини), їх колір може змінюватися від червоного до бордового відтінків. Відзначена також гіперемія брижі у всіх випадках в поєднанні з гіперемією інших відділів очеревини [30]. При цьому збільшені лімфатичні вузли брижі локалізувалися безпосередньо поблизу первинного хірургічного вогнища, а поширеність мезаденіту залежала від ступеня деструкції у первинному вогнищі [13].

Інформативність лапароскопії при диференціальній діагностиці ГНМ і гострого апендициту становить від 95 до 99%. Так, за даними П.І. Бортулева і співавт. (2009), у 31 хворого діагноз ГНМ був встановлений за результатами лапароскопії, і тільки у 4 випадках через неможливість виведення червоподібного відростка для лапароскопічної візуалізації виникла необхідність виконання відеоасоційованої апендектомії. Подальше патогістологічне дослідження червоподібних відростків показало відсутність в них запальних змін при підтвердженні діагнозу мезентеріального лімфаденіту.

Гістологічне дослідження лімфовузлів. Гістологічна картина мезентеріальних лімфовузлів при вторинному і первинному лімфаденіті ідентична і відповідає гострому запаленню [10]. За даними П.І. Бортулева і співавт. (2009), найбільш виражені морфологічні зміни спостерігалися в ретикулярній стромі, фолікулах і міжфолікулярних тканинах, що проявлялося у гіперплазії, синусовому гістіоцитозі та регіонарному лімфаденіті. У запалених лімфовузлах виділяється коркова і мозкова речовина і визначається чітко виражена сполучнотканинна капсула з трабекулами. У корковій речовині розташовуються невеликого розміру вузлики з реактивним центром (центр розмноження). Мозкова речовина утворена мозковими тяжами і синусами. Міжвузелкова зона, яка містить малі лімфоцити і макрофаги, має щільну будову. Щільність розташування клітин у ній є такою ж, як і в лімфатичних вузликах, однак клітини не зливаються, оскільки між ними є дуже тонкий прошарок сполучної тканини або проміжні синуси. У кірковій речовині лімфатичного вузла йде інтенсивна проліферація лімфоцитів групи "В" [13].

У мозковій речовині лімфатичного вузла мозкові тяжі, що складаються з плазмоцитів і плазмобластів, мають ізольоване розташування й оточені мозковими синусами, проте окремі ділянки мозкової речовини характеризуються дифузним поширенням лімфоцитів і макрофагів з порушенням загальної структури мозкових тяжів, що вказує на реакцію імунокомпетентних клітин (продукція антитіл) на наявний інфекційний процес [10]. Морфологічна картина псевдотуберкульозного мезаденіту описана при ієрсиніозному ураженні мезентеріальних лімфатичних вузлів. При цьому

в капсулі лімфатичного вузла визначалися зони фібриноїдного некрозу, гіперплазія лімфоїдної тканини з формуванням невеликих абсцесів [15].

Диференціальна діагностика болу в животі у дітей, хворих на ГНМ, утруднена неможливістю збору точного анамнезу, негативною реакцією на огляд у пацієнтів молодшого віку, стертістю клінічних симптомів, наявністю супутньої патології [2, 3, 5, 31].

Основними тактичними принципами при диференціальній діагностиці болу в животі у дітей залишаються комплексна оцінка клініко-лабораторних даних і динамічне спостереження. Слід зазначити ряд диференціальних відмінностей в діагностиці гострого апендициту і ГНМ. При ГНМ біль в животі у більшості випадків починається в нижній половині живота і лише трохи згодом концентрується у правій клубовій області [32]. На відміну від гострого апендициту, розвиток ГНМ носить більш пролонгований характер - до декількох діб. Крім того, клінічна картина не так яскраво виражена, при цьому часто відсутні місцеві перитонеальні знаки, часто присутні катаральні явища і герпетична інфекція. Характерною рисою є сезонність захворювання, яка зростає в осінній і весняний періоди [1, 10, 25]. Нещодавно проведений метааналіз клінічних даних і лабораторних аналізів (кількість лейкоцитів, паличкоядерний зсув вліво, рівень СРБ) у дорослих показав, що поєднання результатів клінічного обстеження і лабораторних даних має набагато більше діагностичне значення для діагностики гострого апендициту, ніж інтерпретація кожного результату окремо [18]. При застосуванні УЗД і КТ позитивна прогностична цінність для гострого апендициту склала 0,62, для мезентеріального лімфаденіту - 0,42, при використанні клініко-лабораторного алгоритму - 0,81. У літературі описані приклади використання клінічних шкал оцінки, що дозволяють діагностувати гострий апендицит [33, 34]. Згідно з даними багаточисленних досліджень, клінічні і лабораторні показники окремо мають малу діагностичну значимість, при зіставленні їх разом достовірність підвищується. Таким чином, традиційні методи клінічного обстеження хворих з "гострим животом" не дозволяють точно встановити правильний діагноз, провести диференціальну діагностику ГНМ з гострими хірургіч-

ними захворюваннями органів черевної порожнини. Тим часом, постановка правильного діагнозу без застосування інвазивних методів залишається вкрай актуальною.

Відсутність єдиного погляду на етіологію і патогенез ГНМ є причиною різного підходу до питань лікування даного захворювання [1]. Як правило, хворі з невираженими проявами ГНМ не вимагають спеціального лікування [8]. Принципово важливим етапом лікування хворих з ГНМ є диференційно-діагностичний, що дозволяє виключити необхідність хірургічного втручання. На думку багатьох авторів, лікування ГНМ має включати постільний режим, антибактеріальну, інфузійну терапію (за показаннями) поряд з терапією противірусними засобами (ацикловір та ін.) [1, 10, 12, 13]. Таким чином, проблема діагностики та лікування гострого неспецифічного мезентеріального лімфаденіту далека від свого вирішення і потребує подальшого вивчення і розробки як алгоритму неінвазивної діагностики, так і цілеспрямованої патогенетичної терапії й профілактики захворювання у дітей.

За даними А.В.Новосельцева с соавт. (2000 р.), за допомогою лапароскопії вдалося уникнути марної лапаротомії і апендектомії у більшій частині пацієнтів (87,4%). З них, у 8,8% виявлено ілеоцекальний мезаденіт. Клінічна картина ГНЛ, як вірусної (ентеровірусна, аденовірусна інфекція), так і бактеріальної (псевдотуберкульоз, неспецифічна бактеріальна інфекція тощо) етіології настільки нагадує прояви гострого апендициту, що багатьом хірургам буває дуже складно відмовитися від операції. У подібних випадках саме виконання лапароскопії дозволяє уникнути рутинного оперативного втручання [6, 19, 21, 35, 40, 41, 42, 43].

Таким чином, проблема діагностики та лікування гострого неспецифічного мезентеріального лімфаденіту у дітей є далекою від свого вирішення і потребує подальшого вивчення і розробки алгоритму як щодо неінвазивної діагностики і цілеспрямованої патогенетичної терапії, так і щодо показань стосовно відтохірургічного втручання. Важлива роль у цьому надається розробці способу прогнозування перебігу та результатам лікування даного захворювання у дітей.

Література

1. Алексеенко О.В. Основні принципи лікування ускладнень гнійно-септичного генезу в хірургії / О.В. Алексеенко, А.Г. Іфтодій, С.С. Федоряк // Праці науков. конф. "Вчені Буковини-народній охороні здоров'я". - Чернівці, 1994. - С.56-57.
2. Алексеенко А.В. Организация и эффективность физиотерапевтического лечения в хирургическом стационаре / А.В. Алексеенко, А.Г. Ифтодий, В.В. Тарабанчук [и др.] // Клиническая хирургия. - 1990. - №1. - С.54-55.
3. Алексеенко А.В. Внутритканевый электрофорез. - Черновцы: облполиграфиздат, 1991. - 84 с.
4. Андрейчин М.А. Використання ентеросорбентів у комплексному лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції: Метод, рекомендації / М.А. Андрейчин, В.В. Гебеш, О.Л. Івахів [та ін.] - Тернопіль, 1992. - 17 с.
5. Аринчин В.Н. Эндогенная интоксикация у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями / В.Н. Аринчин, В.А. Катько, В.В. Дмитриев [и др.] // Матер. юбилейной конф., посвящ. 100-летию С.Д.Терновского. - Москва, 1996. - С. 7-8.
6. Арапов Д.А. Против гипердиагностики и свёрхрадикализма / Д.А. Арапов // Апендицит. - Киев, 1966. - С. 19-22.
7. Астахов А.А. Возможности термографической диагностики гнойно-воспалительных заболеваний у детей / А.А. Астахов, С.В. Рябчук // Труды Крымского мед. ин-та. - Симферополь, 1989. - т.122. - С. 37-39.
8. А. с. 12611621 СССР, МКИ А.61В 5/00. Способ диагностики заболеваний почек / Белов М. Е., Ветошников В.С., Гоженко А. И. и др. // Бюллетень изобретений, 1986. - №37. - 2 с.

9. Бабов К.Д. Модулирующий эффект физических факторов при действии на иммунокомпетентные органы / Бабов К.Д., Павлова Е.С., Горчакова Г.А. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.-1999.-№1.-С. 41-44.
10. Баиров Г.А. Неотложная хирургия детей / Г.А. Баиров.- Л. Медицина, 1983.-406 с.
11. Бортулев П. И. Острый неспецифический мезаденит у детей / П.И. Бортулев, В. В. Нескучаев // Медицинский вестник Северного Кавказа. -2009, .№1.-С.83–84.
12. Бобильова О.О. Оцінка стану здоров'я дітей в залежності від радіоекологічної ситуації, що складалася внаслідок аварії на ЧАЕС / О.О. Бобильова // Укр. радіол. журн.- 1996.- Т.4, №1.- С 21-23.
13. Боднар Б.М. Апендикулярний перитоніт у дітей, фактори, що погіршують його перебіг, та шляхи оптимізації комплексного лікування: Автореф. дис....д-ра мед. наук / Б.М. Боднар. 14.01.09-Національний мед. ун-т ім. О. О. Богомольця.- Київ, 1998.- 32 с.
14. Боднар Б.Н. Иммуные нарушения и их коррекция тимостимулином при распространенных формах перитонита у детей / Б.Н. Боднар, И.И. Пастернак, Л.А. Безруков [и др.] // Детская хирургия.-2000.- №5.- С. 14-16.
15. Боднар Б.М. Імунний статус як показник ефективності лікування гострого неспецифічного брижового лімфаденіту у дітей / Б.М. Боднар, С.В. Шестобуз, С.М. Микитинський, Д.А. Трефаненко // Українські медичні вісті.- 2001.- Т.4.- С.15-28.
16. Васильева М.Ф. Термография в диагностике и оценке лечения пиелонефрита у детей / М.Ф. Васильева, Е.В. Дворовенко // Тепловизионная мед. аппаратура и практика её применения.-ТемП-85. Тез. докл.,1985 - С.400-402.
17. Выховская А.Г.Применение тепловизионного метода в диагностике послеоперационного медиастенита / А.Г. Выховская, Г.Г. Челисова, А.С. Подосинников // Хирургия.-1978.-№2.-С.111-114.
18. Гебеш В.В. Оральная дегидратация и энтеросорбция в комплексном лечении больных кишечными и другими инфекциями / В.В. Гебеш // Лікарська справа.- 1994.-№1.-С. 13-18.
19. Давыдовский И.В. К вопросу о нормальных отрезках в хирургической практике / И.В. Давыдовский, В.С. Юдина// Клиническая медицина. - 1964. - Т. 42, № 6. - С. 8-10.
20. Давиденко В. Б. Синдром "острого живота" у детей / В. Б. Давиденко // Медицина неотложных состояний. – 2006, № 6 (7).- С.109–111.
21. Джумабаев Э.С. Острый катаральный аппендицит: нужна ли аппендэктомия / Э.С. Джумабаев, О.А. Ахлиддинов // Хирургия. - 2004. - № 2. С. 69-72.
22. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - Одесса: Астро Принт, 1999. - 604 с.
23. Знаменский Д.Д. Применение лечебно-профилактических препаратов, изготовленных на основе кремний-органических адсорбентов: Метод, рекомендации / Д.Д. Знаменский, А.В. Григорьев, Л.В. Кейсевич [и др.] — К., 1994.- 16 с.
24. Исаков Ю.Ф. Абдоминальная хирургия у детей / Ю.Ф. Исаков, Э.А. Степанов, Т.В. Красовская. - М.: Медицина, 1988. - 414 с.
25. Исаков Ю.Ф. Острый аппендицит в детском возрасте / Ю.Ф. Исаков, Э.А. Степанов, А.Ф. Дронов. - М: Медицина, 1980.-192 с.
26. Использование жидких кристаллов для диагностики воспалительных процессов у детей / Г.И. Баиров, В.В. Горелый, А.Н. Саввина, М.В. Мухина//Вестник хирургии.-1973.-№1.-С. 121-123.
27. Боднар Б.М. Сучасна оцінка імунологічних показників у дітей з гострим деструктивним аппендицитом, ускладненим поширеними формами перитоніту / Б.М. Боднар, І.І. Пастернак, Л.О. Безруков [и соавт.] // Буковинський медичний вісник.- 2000. - Т.4, №1-2.- С. 85-88.
28. Использование термографии в диагностике хронических гастроэнтерологических заболеваний у детей / Б.Г. Апостолов, Н.В. Гончар, Е.Б. Брюнелли, В.Ф. Суханова // Педиатрия.- 1987.- №6. -С.12-15.
29. Іфтодій А.Г. Вплив електричного поля постійного струму на госпітальну мікрофлору II / А.Г. Іфтодій // Клін. хірургія.- 1998.- №3.- С. 26-27.
30. Іфтодій А.Г. Вплив електричного поля постійного струму різної густини на депонування антимікробних засобів у вогнищі запалення (експериментальне дослідження) / А.Г. Іфтодій // Буковинський мед. вісник.- 1998.- Т.2, №4.-С 141-150.
31. Іфтодій А.Г. Комплексна профілактика та лікування деяких ранніх післяопераційних ускладнень з використанням постійного струму в порожнинній хірургії: Автореф. дис....д-ра мед.наук / 14.01.03 - Київська мед. академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика.- Київ, 1999.- 32 с.
32. Казаков Г.М. Хронический неспецифический брыжеечный лимфаденит у детей / Г.М. Казаков // Вестн. хирургии.- 1959.-№8.-С. 87-90.
33. Калугин В.А. Динамическая радиационная теплотрия в оценке функционального состояния почек у больных гломерулонефритом пиелонефритом: Дис....д-ра мед. наук: Київ, 1989.-382 с.
34. Калугін В.О. Динамічна радіаційна теплотрія: можливості і перспективи / В.О. Калугін, В.П. Пішак - Чернівці: Вид-во "Прут", 1998.- 187 с
35. Кульсартов С.К. О механизме боли при неспецифическом мезентериальном лимфадените / С.К. Кульсартов // Хирургия. - 1973. - № 6. -С. 91-93.
36. Куц Н. Л., Ткаченко Л.И. Неспецифический мезентериальный лимфаденит у детей / Н. Л. Куц, Л.И. Ткаченко.- Киев: Здоровье. 1984. 79 с.
37. Мазурова В.К. К вопросу о неспецифическом брыжеечном лимфадените в детском возрасте / В.К. Мазурова // Клин. хирургия.- 1965. №7.- С. 92-93.
38. Мирошниченко А.Г. Мониторный толстокишечный сорбционный диализ в коррекции иммуноде-

фицита при распространённом перитоните / А.Г. Мирошниченко, Н.А. Беляков, А.Х. Умеров [и др.] // Труды конф. "Эфферентные методы в клинике". - Минск, Могилёв, 1993. - С.15-23.

39. Орлов Н.С. Термография при острых аппендицитах / Н.С. Орлов, Ю.С. Черняев // Клин.хирургия.- 1974.-№8.-С. 5-11.

40. Рыкалин И.К. Острый аппендицит и брыжеечный лимфаденит / И.К. Рыкалин // Труды Саратовского медицинского института. - Саратов, 1964.-Т. 43.-С. 121-123.

41. Шилова М.В. Эпидемиология туберкулеза в России / М.В. Шилова, И.М. Сон // 5 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. -М., 1995. - № 1769. - С. 46-48.

42. Sim A.J.W. Mesenteric adenitis: CT diagnosis of primary versus secondary causes, incidence, and clinical significance in pediatric and adult patients / A.J.W. Sim // Theor. Surg. - 1987. - Vol. 2. - P. 44-48.

43. The etiology of peripheral lymphadenopathy in children / C. Karadeniz, A. Oguz, U. Ezer [et al.] // Pediatr. Hematol. Oncol. - 1999. - Vol. 16. -P. 525-531.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО
МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО ЛИМФАДЕНИТА
У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

О.И. Юдин, С.В. Веселый

Донецкий Национальный медицинский
университет им. М.Горького
(г. Лиман, Украина)

**CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF ACUTE NONSPECIFIC
MESENTERIC LYMPHADENITIS
IN CHILDREN
(LITERATURE REVIEW)**

Yudin O.I., Veselyy S.V.

Donetsk National Medical
University. M. Gorky
(Lyman, Ukraine)

Резюме. В данном обзоре литературы освещены вопросы этиологии, патогенеза и клинических проявлений острого неспецифического мезаденита у детей. До настоящего времени данная проблема по-прежнему остается одной из самых актуальных в детской хирургии. Об остром неспецифическом мезадените опубликовано достаточно мало литературных данных, а работ монографического характера - недостаточно. Педиатры и детские хирурги постоянно интересуются проблемой этого заболевания, что обусловлено его значимостью для дифференциальной диагностики с острыми хирургическими заболеваниями живота, чаще всего - с острым аппендицитом. Наиболее частой клинической "копией" острого аппендицита в детском возрасте является именно неспецифический мезаденит. Описаны различные классификации данной патологии. Подробно изложены различные лабораторные, патоморфологические и специальные инструментальные исследования у детей с острым неспецифическим мезаденитом. На современном научном уровне освещены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, а также методы консервативной терапии и оперативного лечения. Проблема диагностики и лечения острого неспецифического мезентериального лимфаденита у детей далека от своего решения и требует дальнейшего изучения и разработки алгоритма действий как по неинвазивной диагностике и направленной патогенетической терапии, так и в определении показаний к выполнению видеохирургического вмешательства.

Ключевые слова: неспецифический мезаденит; лечение; хирургия; дети; лапароскопия.

Summary. In this review of the literature highlights the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of acute nonspecific mezadenitis children. So far this problem still it remains one of the most important in the world of children's surgery. About acute nonspecific mezadenitis small enough data in the literature, and the works of monographic character - is insufficient. Pediatricians and pediatric surgeons are constantly interested in the problem of this disease, due to its importance for the differential diagnosis of acute surgical diseases of the stomach, often with acute appendicitis. The most common clinical "copy" of acute appendicitis in children is precisely the non-specific mezadenitis various classification of this pathology. Details are set out various laboratory, pathological and special instrumental examination in children with acute nonspecific mezadenitis. In the modern scientific level highlights the issues of diagnosis and differential diagnosis, as well as methods of conservative treatment and surgical treatment. Problems of diagnosis and treatment of acute nonspecific mesenteric lymphadenitis in children are far from being solved and requires further study and development of the algorithm, as in non-invasive diagnosis and pathogenesis therapy aimed and to the testimony for surgical video intervention.

Keywords: nonspecific mezadenitis; treatment; surgery; children; laparoscopy.

Контактна інформація:

Веселий Сергій Володимирович, д.м.н., професор, в.о.завідувача кафедри хірургії та дитячої хірургії Донецького НМУ ім. М.Горького.

Контактна адреса: Кафедра хірургії та дитячої хірургії, Донецький НМУ ім. М.Горького, бул. Машинобудівників, 39, м. Краматорськ, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 5864042.

e-mail: veselyysv@gmail.com

Контактная информация:

Веселый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, и.о.зав.кафедры хирургии и детской хирургии Донецкого НМУ им. М.Горького

Контактный адрес: кафедра хирургии и детской хирургии, Донецкий НМУ им. М.Горького, бул. Машиностроителей, 39, г. Краматорск, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 5864042

e-mail: veselyysv@gmail.com.

Contact Information:

Cheerful Sergey, MD, professor, i.o.zav.kafedry surgery and pediatric surgery Donetsk NMU them. Gorky.

Contact Address: Department of Surgery and Pediatric Surgery, Donetsk NMU them. Gorky, Mechanical Engineers Str., 39, Kramatorsk, Ukraine.

Phone: +38 (050) 5864042.

e-mail: veselyysv@gmail.com

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616.329-007.271-053.31-089.86-031:611.33

Ю.В. Пащенко ¹, П.В. Губанов ²,
К.Ю. Пащенко ²

Харківський національний медичний університет ¹,
КЗОЗ Обласна дитяча клінічна лікарня № 1
м. Харкова ²
(м.Харків, Україна)

ВИКОРИСТАННЯ ШЛУНКА ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ АТРЕЗІЇ СТРАВОХОДУ ПРИ VACTER-АСОЦІЙОВАНИХ ВАДАХ РОЗВИТКУ В ДІТЕЙ

Резюме. Хірургічне лікування захворювань і вроджених вад розвитку стравоходу в дітей представляє найбільш складну частину дитячої хірургії. Абсолютна більшість ортотопічних і гетеротопічних пластик стравоходу в дітей доводиться на його атрезію або наслідки хімічного ураження органу.

Представлене спостереження ілюструє побудову й реалізацію плану лікування дитини з атрезією стравоходу в сполученні з мікроцефалією й VACTER-асоційованими аномаліями. У цьому випадку для корекції атрезії стравоходу було використане переміщення шлунку в грудну порожнину з гарним результатом.

Висновки:

1. Виконання заміщення стравоходу шляхом переміщення шлунку є одним з можливих варіантів рішення складної проблеми корекції атрезії стравоходу при сполученні із множинними вадами розвитку.

2. Використання зазначеної методики створює оптимальні умови для проведення зондового харчування у дітей з патологією центральної нервової системи та порушеннями акту ковтання.

Ключові слова: атрезія стравоходу, шлунок, пластика, множинні вади.

Хірургічне лікування захворювань і вроджених вад розвитку стравоходу в дітей представляє найбільш складну частину дитячої хірургії через особливість розташування, будови стінки органу, його кровопостачання [1]. Це один з небагатьох відділів травного тракту, що завжди гоїться шляхом більш-менш вираженого рубцювання. Рубець, що утворився, не росте разом з дитиною, що у свою чергу вимагає тривалої реабілітації пацієнтів для запобігання вторинного ушкодження стравоходу агресивними компонентами шлункового соку, хронічного порушення прохідності тощо. Виконання органозберігаючих операцій, яким віддається перевага, є не завжди можливим через дефіцит пластичного матеріалу й вище вказаних причин. Абсолютна більшість ортотопічних і гетеротопічних пластик стравоходу в дітей доводиться на його атрезію або наслідки хімічного ураження органу [2].

Реконструкція стравоходу – складне завдання медико-соціальної реабілітації дітей після його екстирпації й частина причина наступної інвалідації пацієнта.

Вибір оптимального пластичного матеріалу для відновлення безперервності травного тракту й харчування дитини per os – важлива умова підвищення якості життя хворої дитини – іноді буває скрутним. Складності можуть виникати як на етапі планування втручання (внаслідок множинних вад розвитку), так і в ході самої операції через певні анатомічні особливості (аномалії кровопостачання, спайковий процес тощо).

Більшість хірургів віддають перевагу одномоментному створенню артифіціального стравоходу [2, 3].

Відомо 4 методи пластики стравоходу:

- 1) товстокишковим трансплантатом,
- 2) шлунковою трубкою,
- 3) тонкокишковим трансплантатом,
- 4) переміщення шлунка в грудну порожнину.

Перспективним методом є переміщення шлунку в грудну порожнину [3, 4, 5]. Однак, незважаючи на певні переваги цієї методики, в Україні подібне втручання не використовувалося. Найбільше часто в дітей використовується колоезофагопластика.

Основним ускладненням при використанні кишкових трансплантатів є порушення кровопостачання, обумовлене його осьовим характером.

Представлене спостереження ілюструє побудову й реалізацію плану лікування дитини з атрезією стравоходу в сполученні з мікроцефалією й VACTER-асоційованими аномаліями. У цьому випадку для корекції атрезії стравоходу було використане переміщення шлунка в грудну порожнину.

Як приклад наводимо клінічний випадок дитини, що находилась на лікуванні у відділенні хірургії новонароджених і вад розвитку дітей молодшого віку КЗОЗ Обласна дитяча клінічна лікарня № 1 м. Харкова з діагнозом: Множинні вроджені вади розвитку (МВВР), мікроцефалія, атрезія стравоходу із трахеостравохідною норичею; атрезія ануса та прямої кишки, ректоперинеальна норича; коарктація аорти, аневризма міжшлуночкової перегородки, артерія лузорію; гіпоплазія правої нирки, гіпоспадія (промежинна форма), двосторонній крипторхізм; груба затримка статокінетичного й мовного розвитку.

Дитина від 3-ї вагітності на тлі анемії, кандидозу, багатоводдя, низького прикріплення плаценти. Термінові патологічні пологи шляхом кесарева розтину в строку гестації 37 – 38 тижнів. Вага при народженні 3050 г. Під час пологів – дистрес плоду. Оцінка за шкалою Апгар 4 – 6 балів. Стан дитини розцінений як важкий за рахунок неврологічної симптоматики й уроджених вад розвитку. У 1-й день життя направлений на лікування в м. Харків. При транспортуванні – погіршення стану дитини, зупинка дихання, погіршення серцевого

ритму, у зв'язку із чим негайно госпіталізований у МДІ м. Слов'янськ, де перебував протягом доби до стабілізації стану й переведення в ОДКЛ № 1 м. Харкова.

Виконано операцію: торакотомія, ліквідація трахеостравохідної нориці, езофагостомія, гастростомія. Діастаз між атрезованими відрізками більше 3 см (оральний сегмент не пройшов верхню грудну апертуру).

Батьки від участі в дитині відмовилися, позбавлені батьківських прав. Незважаючи на адекватне за характером і змістом харчування через гастростому, періодичні курси парентеральної підтримки, пацієнт погано набирив вагу, часто хворів на респіраторні захворювання й розлади травлення. У віці 1 року його маса тіла ледь досягла 7 кг. Природно, що в даній ситуації проведення операції по збереженню власного стравоходу було неможливим.

При передопераційній ретроградній гастроезофагоскопії: ендоскоп уведений у стравохід через гастростому. Довжина абсорального відділу не більше 2,5 – 3 см з ознаками склерозування стінок.

Після інтенсивної передопераційної підготовки виконане реконструктивно-відновне оперативне втручання.

Після виділення езофагостоми на шії й створення тунелю у превертебральному просторі у верхній частині заднього середостіння виконана верхньо-середина лапаротомія з обходом пупка ліворуч і продовження розрізу нижче. При ревізії черевної порожнини виявлена наявність вираженого спайкового процесу між печінкою, передньою черевною стінкою й шлунком у місці накладеної гастростоми. При ревізії товстої кишки судинна архітектура останньої на тлі коарктації аорти й вираженої гіпотрофії хворого викликає сумнів у ефективності кровопостачання товстокишкового трансплантату. Після мобілізації шлунка з відсіканням гастростоми й залишенням судинних колатералей правих шлунково-чепцевої й шлункової артерій зроблена екстирпація абсорального відділу стравоходу (останній не більше 3 см, стоншений, резектований).

Тунелізація заднього середостіння на всьому протязі з розсіченням стравохідного отвору діафрагми у сагітальному напрямку, перетинанням п.п. vagus, пілоропластиком за Гейніке-Мікуличем й ушиванням гастростомічного отвору. Шляхом тракції за держалки, накладені на найвищу точку, шлунок переміщений у задньомедіастинальному просторі на шию. Після створення дворядного езофагогастроанастомозу в порожнину шлунка уведений дренажний зонд. Зроблено накладення пункційної єюностомі для годування.

У післяопераційному періоді з 2-ї доби розпочато ентеральне харчування через єюностому. Шлунковий зонд вилучений на 9-у добу, єюностомічний катетер – на 16-у добу.

Надалі дитині проводилася тривала адаптація

до харчування природним шляхом, сполучаючи елементи парентерального харчування, перорального та зондового годування. Слід підкреслити, що при застосуванні прямого анастомозу зі шлунком значно полегшує введення зонду для харчування дитини, враховуючи супутню патологію ЦНС та порушення акту ковтання.

При післяопераційному рентгенологічному дослідженні із застосуванням контрастної суміші спостерігається задовільна евакуаторна функція шлунково-кишкового тракту (рис. 1).



Рис. 1. На рентгенограмі чітко видно контури переміщеного шлунку із задовільним пасажом контрастної суміші через 30 хвилин після початку дослідження

Через 2 місяці накладена ендовідеоасистована колостома на ліву половину товстої кишки з наступними задньосагітальною проктоаносфінктеропластиком та закриттям стоми. У проміжках між операціями дитина перебувала в дитячому будинку, однак останнім часом батьки висловлюють намір забрати його в родину.

У даний момент планується пластика зовнішніх статевих органів і ендовідеоскопічна нефроретеректомія праворуч.

Висновки:

1. Виконання заміщення стравоходу шляхом переміщення шлунку є одним з можливих варіантів вирішення складної проблеми корекції атрезії стравоходу при сполученні із множинними вадами розвитку.

2. Використання зазначеної методики створює оптимальні умови для проведення зондового харчування у дітей з патологією центральної нервової системи та порушеннями акту ковтання.

Література

1. Taguchi Tomoaki. Esophageal atresia with long gap / Tomoaki Taguchi, Tadsh Lwanaka, Takao Okamatsu // Operative General Surgery in Neonates and infants. – Japan: Springer, 2016. – P. 101–109.
2. Pediatric surgery / Arnold G. Coran, W. Scott Adzick [et al.]. – 7th edition. – U.S.A.: Elsevier Sanders, 2012. – P. 934–938.
3. Spitz L. Gastric Transposition in Children / L. Spitz // Seminar in Pediatric Surgery. – 2009. – Vol. 18 (1). – P. 30–33.
4. Cowles Robert A. Gastric transposition in infants and children / Robert A. Cowles, Arnold G. Coran //

Pediatric Surgery Review Article. – Springer-Verlag, 6 September 2010.

5. Jessie Ng. Comparison of Minimally Invasive and Open Gastric Transposition in Children / Ng. Jessie, Loukogeorgakis Stavros P., Pierro Agostina // Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques. – October 8 2014. - Vol. 24 (10). – P. 742–749.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЖЕЛУДКА
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА
ПРИ VACTER-АССОЦИИРОВАННЫХ
ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ**

Ю.В. Пащенко ¹, П.В. Губанов ², К.Ю. Пащенко ²

Харьковский национальный медицинский
университет ¹,
КУОЗ Областная детская клиническая
больница № 1 г. Харькова ²
(г. Харьков, Украина)

Резюме. Хирургическое лечение заболеваний и врожденных пороков развития пищевода у детей представляет наиболее сложную часть детской хирургии. Абсолютное большинство ортотопических и гетеротопических пластик пищевода у детей приходится на его атрезию или последствия химического поражения органа.

Представленное наблюдение иллюстрирует построение и реализацию плана лечения ребенка с атрезией пищевода в сочетании с микроцефалией и VACTER-ассоциированными аномалиями. В данном случае для коррекции атрезии пищевода было использовано перемещение желудка в грудную полость с хорошим результатом.

Выводы:

1. Выполнение замещения пищевода путем перемещения желудка является одним из возможных вариантов решения сложной проблемы коррекции атрезии пищевода при сочетании с множественными пороками развития.

2. Использование указанной методики создает оптимальные условия для проведения зондового питания у детей с патологией центральной нервной системы и нарушениями акта глотания.

Ключевые слова: атрезия пищевода, желудок, пластика, множественные пороки.

Контактна інформація:

Пащенко Юрій Володимирович – д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету 0м.Харків, Україна).

Контактна адреса: Кафедра дитячої хірургії та дитячої анестезіології, Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна.

Контактний телефон: +38 7251063; мобільний телефон: +38(050) 3239758.

e-mail: pyv.pedsurg@mail.ru

Контактная информация:

Пащенко Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии и детской анестезиологии Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина).

Контактный адрес: Кафедра детской хирургии и детской анестезиологии, Харьковский национальный медицинский университет, проспект Науки, 4, г. Харьков, 61022, Украина.

Контактный телефон: +38 7251063; мобільний телефон: +38(050) 3239758.

e-mail: pyv.pedsurg@mail.ru

Contact information:

Pashchenko Yuriy, MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery and Pediatric Anesthesiology Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

Contact Address: Department of Pediatric Surgery and Pediatric Anesthesiology, Kharkiv National Medical University, Avenue of Science, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine.

Phone: +38 7251063; Mobile phone number: +38 (050) 3239758.

e-mail: pyv.pedsurg@mail.ru

**USING THE STOMACH IN SURGICAL
CORRECTION OF ESOPHAGEAL ATRESIA
WITH VACTER-ASSOCIATED
MALFORMATIONS
IN CHILDREN**

Yu. Pashchenko ¹, P. Gubanov ², K. Pashchenko ²

Kharkov National
Medical University ¹,
Regional Children Clinical Hospital №1, Kharkov ²
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. Surgical treatment of diseases and congenital esophageal defects in children is one of the most difficult parts of pediatric surgery. The vast majority of orthotopic and heterotopic esophageal reconstructions in children falls on atresia or complications of chemical destruction.

The present case illustrates the construction and implementation of a treatment plan for a child with esophageal atresia combined with microcephaly and VACTER-associated anomalies. In this case, the transposition of stomach into the thoracic cavity was used for esophageal atresia correction with a good result.

Conclusion:

1. Realization of esophageal shift by transposition of the stomach is one of the possible solutions to the complex problem of esophageal atresia correction associated with multiple malformations.

2. Use of this technique creates optimal conditions for tube feeding in children with central nervous system disorders and violations of swallowing.

Keywords: esophageal atresia, stomach, reconstruction, multiple malformations.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

УДК: 616.34-008.87+616.34-018.73)-02:(616-002+616.9)]-085.246.1-053.31

Т. К. Знаменська, М.М. Чуйко

ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
НАМН України
(м. Київ, Україна)
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
(м.Львів, Україна)

**ВПЛИВ ПОРУШЕНЬ ФОРМУВАННЯ
КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ, БАР'ЄРНОЇ
ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКУ НОВОНАРОДЖЕНИХ
НА ВИНИКНЕННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЗНАЧЕННЯ ПРОБІОТИКІВ
У ЇХНІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ**

Резюме. У статті представлені сучасні дані про роль пробіотиків у становленні зрілості травного каналу, впливу пробіотиків на профілактику запально-інфекційних захворювань травного тракту у новонароджених дітей, особливо недоношених, частоту некротизуючого ентероколіту у передчасно народжених дітей, пізнього неонатального сепсису. Представлені основні фактори, що погіршують або сповільнюють процеси фізіологічного формування мікробіоценозу кишкового тракту у новонароджених дітей. Наведені сучасні доказові рекомендації з вивчення практичних аспектів застосування пробіотичних мікроорганізмів у неонатологічній практиці. Подані сучасні схеми застосування пробіотичних мікроорганізмів у неонатальних відділеннях. Зазначені доказові переваги профілактичного застосування *L. Reuteri* DSM 17938, *L. Reuteri* ATCC 55730 у зниженні частоти харчової непереносимості, смерті, розвитку некротизуючого ентероколіту, пізнього неонатального сепсису. Висвітлені потенційні перспективи для вивчення ролі *Vacillus clausii* у дозріванні імунної системи та сприянні фізіологічного формування кишкового мікробіоценозу у новонароджених.

Ключові слова: новонароджені, пробіотики, протоколи застосування про біотичних мікроорганізмів.

Вступ

Протягом кількох останніх десятиліть забезпечення оптимальності формування нормальної колонізації травного тракту новонароджених мікроорганізмами набуло значного визнання серед лікарів-неонатологів. Нині кишкова мікрофлора розглядається як окремий функціональний орган людини, кількість клітин якого приблизно у 10 разів перевищує кількісний склад клітин людини і становить 10¹⁴ бактерій, а на життєдіяльність цього органу використовується, в середньому, до 10% отриманої організмом енергії, 20% об'єму вжитої їжі [14].

Останні дослідження мікробіому людського організму доводять, незаперечно науковими відкриттями, керівну роль мікробіоценозу у ефективності протиінфекційного захисту імунною системою, толерантності до харчових продуктів, синтезі вітамінів, процесах перетравлення їжі, підтримці належної функції кишкового бар'єру.

Відомо, що колонізація травного тракту новонароджених материнськими мікроорганізмами зовнішнього середовища активно відбувається відразу після народження. На якість та оптимальність мікробної колонізації кишкового тракту незаперечний вплив мають: гестаційний вік новонародженого, його морфо-функціональна зрілість, спосіб народження, харчування годуючої матері. Провідну роль у становленні мікрофлори кишкового тракту відіграє вид харчування новонародженого. Забезпечення умов оптимального дозрівання слизових кишкового тракту за допомогою грудного молока сприяє оптимальному формуванню епітеліального захисного бар'єру у кишкового тракту й захисту організму від проникнення хвороботворних бактерій. У доношеної новонародженої дитини, яка вигодовується грудним молоком, спостерігається переважання

біфідобактерій над потенційно-шкідливими мікроорганізмами. У випадках штучного вигодовування домінуючою мікрофлорою кишкового тракту новонароджених вважаються ентерококи, бактерії, клостридії [10,12, 16].

Особлива чутливість до бактеріальної колонізації властива недоношеним новонародженим, у яких прямо пропорційно до гестаційного віку незріла слизова оболонка травного тракту. Тому, для цієї категорії немовлят, адекватність реагування імунної системи на мінливість бактеріальної колонізації незрілої слизової оболонки кишкового тракту, великою мірою, залежить від наявності грудного годування. Під його впливом відбувається оптимальне формування епітеліального бар'єру кишкового тракту, який унеможливує проникнення патогенних й умовно-патогенних мікроорганізмів у системний кровотік. Складові кишкового бар'єру починають формуватися ще в ембріональний період і в ранній постнатальний період цей процес завершується [23, 24, 26, 33].

Фізіологічні представники мікрофлори кишкового тракту зберігають цілісність епітеліальних клітин і проапоптичним шляхом їх пригнічення, що асоціюється з патогенними бактеріями. Шляхом індукції представники нормофлори кишкового тракту підтримують його бар'єрну функцію - збільшується епітеліальна проліферація клітин, підсилюється цілісність епітелію кишкового тракту через транслокацію щільних з'єднань білків, полегшується утворення щільних з'єднань через активацію АМФ-активованого білка кінази, підвищується регуляторна генна здатність у функціонуванні десмосом. Кишкові синантропні мікроорганізми є джерелом сигналів, які сприяють нормальному розвитку імунної системи і впливають на формування повноцінної фізіологічної імунної відповіді

у подальші періоди дитинства [20, 25].

Затримка початку ентерального харчування або його відсутність, призначення антибіотиків широкого спектру дії з перших днів життя, за даними дослідження профілю експресії генів травного тракту, порушують розвиток кишкового бар'єру [27]. У дослідженні із залученням мишей [23] було показано, що внутрішнє застосування ванкоміцину, неоміцину, метронідазолу, ампіциліну протягом чотирьох тижнів призводить не тільки до знищення всієї синантропної мікрофлори, але й до важкої травми слизової оболонки кишечника [1].

Порушення функціонування комплексної екосистеми кишкової мікрофлори робить вагомий внесок у патогенез запальних захворювань новонароджених, а саме, запальних захворювань кишечника, НЕКу, нозокоміальних інфекцій – пізнього неонатального сепсису [18, 19, 30]. Не останню роль у розвитку зазначених захворювань у новонароджених відіграє генетична схильність, якою визначається дизрегуляторний вплив імунної системи на нешкідливі антигени, що продукують синантропні кишкові бактерії і зміна кількісного й якісного складу мікрофлори у хворих [24]. Розвиток імунної системи кишечника ініціюється до народження генетичною програмою, яка сприяє утворенню пейєрових пляшок і очеревених лімфатичних вузлів. Дозрівання імунної системи після народження залежить від створення збалансованої стабільної мікробіоти [11].

За результатами кількох досліджень у новонароджених пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника був виявлений кишковий дисбаланс за рахунок збільшення пропіонокислих бактерій, актинобактерій з одночасним кількісним зниженням *Faecalibacterium prausnitrii*, порівняно із здоровими пацієнтами контрольної групи [18, 29]. У біоптатах пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника виявлено асоціативні зв'язки з аеробними і факультативно-анаеробними бактеріями, при цьому визначалась зменшена

кількість представників нормофлори кишечника, біфідобактерій зокрема [16, 28]. Загальновідомо, що внутрішньолікарняні інфекції часто спричиняють антибіотикорезистентні мікроорганізми, розмноження яких не тільки усувають представників нормофлори кишечника, але й сприяють проникненню патогенних мікроорганізмів у системний кровотік з наступним розвитком бактеріємії й септичного процесу [2, 5]. Тривале використання антибіотиків широкого спектру дії знижує моторику кишечника [27]. У кількох дослідженнях показано, що призначення антибіотиків дітям не тільки після, але й до народження, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку НЕКу у недоношених новонароджених [6, 34].

З розвитком септичного процесу асоціюється повне парентеральне харчування, що пояснюється порушенням бар'єрної функції кишечника за рахунок бактеріальної транслокації [30, 33].

Існують непрямі клінічні дані, які показують участь процесів бактеріальної ферментації у розвитку НЕКу в недоношених новонароджених, а посилення процесів бродіння навіть до появи клінічних симптомів НЕКу можуть бути його проявом. Добре відомий симптом пневматизації кишечника при НЕКу вважається вторинним по відношенню до виділення водневого газу, отриманого при бактеріальній ферментації [4, 13]. Продукцію водню і коротколанцюгових жирних кислот збільшує ксантановий згущувач камеді, який використовується у виробництві сумішей, що профілактують дисфагію. Зазначені продукти підсилюють процеси бактеріального бродіння у кишечника, відіграючи, тим самим, важливу роль у механізмах розвитку НЕКу.

За даними оновленого мета-аналізу, присвяченому вивченню ефективності пробіотиків у профілактиці НЕКу в недоношених дітей, проведеного Deshpande G. І співав. у 2010 р. [9] та результатами інших дослідників [3, 7, 8], внутрішнє застосування пре- і пробіотиків вважається обґрунтованим (табл. 1; 2; 3).

Таблиця 1

Протоколи застосування пробіотиків в неонатальних відділеннях інтенсивної терапії за підсумками оновленого мета-аналізу

Дослідження	Пробіотики	Дози і тривалість
Kitajima, 1997	<i>Bifidobacterium breve</i>	0,5 × 10 ⁹ КУО раз на добу з першого годування, курс 28 днів.
Dani, 2002	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	6 × 10 ⁹ КУО раз на добу з першого годування до виписки.
Costalos, 2003	<i>Saccharomyces boulardii</i>	109/кг двічі за добу раз на добу з першого годування, курс 30 днів.
Bin Nun, 2005	<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidus</i>	0.35 × 10 ⁹ КУО <i>B. infantis</i> , 0.35 × 10 ⁹ КУО <i>S. Thermophiles</i> and 0.35 × 10 ⁹ КУО <i>B. bifidus</i> раз на добу з першого годування до 36 тиж скоригованого віку.
Lin, 2005	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>B. infantis</i>	1004356 <i>L. acidophilus</i> and 1015697 <i>B. infantis</i> organisms двічі за добу з 7-го дня до виписки
Kitajima, 1997	<i>Bifidobacterium breve</i>	0.5 × 10 ⁹ КУОа раз на добу з першого годування, курс 28 днів.
Manzoni, 2006	<i>Lactobacillus casei</i>	6 × 10 ⁹ КУО один раз в день від 3 днів до 6-тижневого віку або виписки з ВІТН
Mohan, 2006	<i>Bifidobacterium lactis</i>	1.6 × 10 ⁹ КУО щоденно з першого дня життя 3; 4.8 × 10 ⁹ cfu один раз в день з 4-го дня до 21 дня
Stratiki, 2007	<i>B. lactis</i>	Суміш для недоношених: 1 × 10 ⁷ КУО/г розпочати протягом 48 годин до 30 днів
Lin, 2008	<i>B. bifidus</i> , <i>L. acidophilus</i>	2 × 10 ⁹ КУО в день протягом 6 тижнів
Samanta 2009	<i>B. bifidus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L.s acidophilus</i>	2.5 × 10 ⁹ КУО щодня до виписки

Продовження таблиці 1

Indrio et al., 2013 Garofoli et al., 2014 Rojas et al., 2012 Oncel et al., 2014 Rouge 2009	Bifidobacterium longum, Lactobacillus GG L. reuteri DSM 17938 L. reuteri DSM 17938 L. reuteri DSM 17938	1 × 10 ⁸ КУО щодня до виписки 1x10 ⁸ КУО щодня з першого тижня життя до досягнення 90 днів, або до завершення періоду госпіталізації. Поширюється на недоношених з ДММТ при народженні зі стабільною гемодинамікою і або годуються ентерально.
--	---	---

Створення збалансованої стабільної мікробіоти, при відсутності можливостей її фізіологічного формування, необхідно забезпечувати пробіотичними бактеріями, які за своїм походженням і властивостями максимально наближені до природніх мікробних представників, які заселяють травний тракт новонароджених і здатні вижити при пероральному прийомі [17, 28].

Зважаючи на чинники ризику, що сприяють порушенням формування мікробіоценозу кишечника, передбачити необхідність внутрішнього призна-

чення пробіотиків необхідно в наступних випадках: пізні прикладання дитини до грудей, нераціональне харчування дитини (особливо у перші місяці життя), функціональні порушення у шлунково-кишковому тракті (синдром мальабсорбції – лактазна недостатність, целиакія, муковісцидоз), антибактеріальна терапія (особливо в перші дні/тижні життя), фізіологічна незрілість імунної системи.

Доцільність призначення пробіотиків новонародженим дозволила вивчити окремі питання, відповіді на які представлені у вигляді рекомендацій табл. 2; 3.

Таблиця 2

Практичні рекомендації щодо основних клінічних рішень з призначення пробіотиків

Окремі питання, що мають практичне значення	Практичні рекомендації	Ступінь доказовості
Вибір штамів	Комбінація, що містить Lactobacillus і найменше один з Bifidobacterium видів краще, ніж онокультура Lactobacillus GG (нижча ефективність)	I; II; III.
Доза	3 x 10 ⁹ організмів в день, переважно у вигляді одиничної дози	I; II.
Коли розпочинати давати пробіотики?	Коли новонароджений готовий до ентерального харчування, переважно протягом перших 7 днів життя.	I; II; III.
Як довго застосовувати?	Принаймні до 35 тижнів скоригованого віку або до виписки	II
Застосування під час гострого захворювання	Припинення застосування під час гострого захворювання, таких як сепсис, НЕК, перинатальна асфіксія може бути безпечним	IV

Таблиця 3

Рекомендації з інших клінічних і доклінічних питань із застосування пробіотиків

Рекомендації
1. Початкова доза для ДДМТ: 1,5 × 10 ⁹ КУО / добу до досягнення ентерального харчування 50-60 мл / кг / добу.
2. Осмотичне навантаження: розчин повинен бути розведений до осмолярності нижче 600 мОсм / л
3. Розчинник: стерильна вода або грудне молоко
4. Об'єм для введення: від 1 до 1,5 мл на одну дозу
5. Клінічний моніторинг: пацієнти повинні контролюватися на непереносимість (здуття живота, діарея, блювота), пробіотичний сепсис і побічні ефекти (метеоризм, рідкі випорожнення), реакції на пребіотичні олігосахариди.
6. Постійно лабораторний моніторинг: Експертиза на підтвердження (16S rPHK послідовності і PFGE) із можливих джерел присутності бактерій, відновлення пробіотичних штамів у місцях з низьким вмістом пробіотиків, фарбування за Грамом і фенотипічне підтвердження. Вирішальне значення мають також моніторинг чутливості до антибіотиків / резистентності й перехресного забруднення.
8. Стабільність продукту: стабільність повинна бути перевірена за допомогою регулярних мікробіологічних досліджень.
9. Залишки розведеного розчину слід викинути після використання, оскільки вони можуть бути забруднені.
10. Дозвільні правові документи мають бути перевірені перед клінічним застосуванням пробіотику.
11. Контроль даних: моніторинг результатів високої якості і співробітництво між регіональними неонатальними мережами має вирішальне значення для моніторингу результатів серед населення.
12. Інформація для батьків: батьки повинні бути добре поінформовані про переваги і побічні ефекти, у тому числі, можливість перехресного забруднення.
13. Інші потенційно корисні стратегії: перевага раннього використання грудного молока, профілактика сепсису, стандартизовані протоколи ентерального харчування, унеможливлення необґрунтованого тривалого впливу антибіотика на організм дитини.

Важливою перевагою у виборі пробіотику вважається простота введення - рідка лікарська форма (краплі). Мікроорганізми не піддаються висушуванню. Більша концентрація пробіотичних бактерій. Містять поживні середовища, що забезпечують їх максимальну ефективність. Пробиотик у краплях не потребує контакту зі слиною для повного розчинення, не осідає на стінці оро- або назогастрального зонда, не створює сприятливого середовища для його контамінації і затримки умовно-патогенних (патогенних) мікроорганізмів.

Пробиотики значно зменшують тривалість досягнення ентерального добового об'єму грудного молока 120-150 мл/кг; знижують ризик НЕКу у недоношених дітей знижують ризик смерті з різних причин.

Однією з важливих переваг пробіотиків, які можуть застосовуватись у новонароджених, має бути: антимікробна активність (*L. Reuteri* DSM 17938 і / або *L. Reuteri* ATCC 55730 виробляють reuterin, речовину широкого спектру антибактеріальної дії, яка здатна пригнічувати ріст мікроорганізмів як грам-позитивних або негативних бактерій, дріжджів, грибів або паразитів [15].

За висновками нещодавно проведеного систематичного огляду 17 досліджень показана висока ефективність *L. reuteri* DSM 17938 в усуненні колік у немовлят, порівняно з іншими пробіотиками, відмінними за своїм складом. *Reuteri* DSM 17938 в дозі (1x10⁸ КУО) 0,2 мл/добу попереджають 1 випадок НЕК у 8 новонароджених ЕММТ (частота НЕКу знизилась 15.1% до 2.5%). У новонароджених з ДММТ (<=1500 г), згідно з даними мета-аналізу Deshpande et al., [9, 15, 21, 22], частота НЕКу зменшилась з 6,56% до 2,37% у немовлят, які отримували пробіотик з профілактичною метою.

За результатами окремих досліджень застосування *L. Reuteri* DSM 17938, у порівнянні з плацебо,

асоціюються зі зменшеною частотою НЕКу, смерті, сепсису і харчової непереносимості у недоношених новонароджених.

Перспективним напрямком для визначення можливостей застосування у дітей в неонатальному періоді можна вважати спороутворюючі пробіотики. Перевагою спороутворюючих пробіотиків вважається їх термостабільність при кімнатній температурі, резистентність культури спор *Bacillus clausii* до кислого середовища шлунку, що дозволяє їм легко просуватись до слизової оболонки і колонізувати тонкий кишечник в неушкодженому стані. *Bacillus clausii* пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів в травному тракті за допомогою трьох різних механізмів [32]: колонізація екологічно вільних ніш, блокування місць адгезії інших мікроорганізмів, конкуренція за епітеліальну адгезію; вивільнення вже в початковій або проміжній фазі росту антибактеріальних речовин. Ці речовини проявляють свою активність як проти грам негативних, так і проти грампозитивних мікроорганізмів: золотистого стафілококу, ентерокококів, клостридій, синьогнійної палички. Для вегетативних форм *Bacillus clausii* характерні імуномодулюючі властивості, що виявлено під час досліджень, проведених на тваринах, зокрема індукція активності NOS II синтетази і продукція інтерферону, проліферація CD4+ Т-клітин.

Таким чином, внесення пробіотиків у протоколи лікування тих патологічних станів, що розвиваються у новонароджених при порушеннях формування мікробіоценозу кишечника, дозволить створити сприятливі умови дозрівання імунної системи, забезпечити оптимальний перебіг процесів формування бар'єрної функції кишечника та вплинути на зниження частоти захворюваності й смертності новонароджених, особливо передчасно народжених дітей.

Література

1. Alexander V.N. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis / Alexander V.N., Northrup V., Bizzarro M.J. [et al.] // *J. Pediatr.* – 2011. – Т. 159. – Р. 392-397. 82.
2. Ashida H. Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier / H. Ashida, M. Ogawa, M. Kim, H. Mimuro, C. Sasakawa // *Nat Chem Biol.* - 2012. – Т. 8. – Р. 36-45. (9)
3. Bin-Nun A. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates / A. Bin-Nun, R. Bromiker, M. J. Wilschanski [et al.] // *Pediatr.* – 2005. – Т. 147. – Р. 192-196.
4. Cheu H.W. Breath hydrogen excretion as a screening test for the early diagnosis of necrotizing enterocolitis / H.W. Cheu, D.R. Brown, M.I. Rowe // *Am J Dis Child.* – 1989. Т. 143. – Р. 156-159. 92
5. Conte M.P. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease / M.P. Conte, S. Schippa, I. Zamboni // *Gut* 2006. – Т. 55. – Р. 1760-1767. 72
6. Cotten C.M. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants / C.M. Cotton, S. Taylor, B. Stoll [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Т. 123. – Р. 58-66.
7. Crooks N. H. Clinical review: Probiotics in critical care / N. H Crook, C. Snaith, D. Webster, [et al.] // *Critical Care.* - 2012. – Т. 16. , V. 6. – Р. 2-12.
8. Deshpande G. C. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates / G. C. Deshpande, C. Sh. Rao, A. D. Keil [et al.] // *BMC Medicine.* -2011. – Т. 9, V. 92. – Р. 1741-7015.
9. Deshpande G. Updated metaanalysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande // *Pediatrics.* - 2010. – Т. 125. – Р. 921-930.
10. Dominguez-Bello M.G. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / M.G. Dominguez-Bello, E.K. Costello [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. Т. 107. – Р. 11971-11975.
11. Hooper L.V. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? / L.V. Hooper // *Nat Rev Microbiol.* – 2009. – Т. 7. – Р. 367-374.
12. Hunter C. Effect of routine probiotic, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight < 1000 grams: a sequential analysis / C. Hunter,

- M. A. Dimaguila, P. Gall, J. E. [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2012. – Т. 12, V. 142. – P. 1471-2431.
13. Garstin W.I., Boston V.E. Sequential assay of expired breath hydrogen as a means of predicting necrotizing enterocolitis in susceptible infants / W.I. Garstin, V.E. Boston // *J. Pediatr Surg*. – 1987. – Т. 22. – P. 208-210.
14. Guarino A, Composition and roles of intestinal microbiota in children / A. Guarino, A. Wudy [et al.] // *Wudy. J. Matern Fetal Neonatal Med*. – 2012. – Т., 25, Suppl 1. – P. 63-66 .
15. In vitro studies on reuterin synthesis by *Lactobacillus reuteri* / T.C. Chung, L. Axelsson, S.E. Lindgren, W.J. Dobrogosz // *Microb Ecol Health Dis*. – 1989. – Т. 2. P. 137-144.
16. Koenig J.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome / J.E. Koenig, A.Spor [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2011. – Т. 108, Suppl 1. – P. 4578-4585.
17. Lin H.C. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial / H.C. Lin, C.H. Hsu, H.L. [et al.] // *Chen Pediatrics*. – 2008. – Т. 122. – P. 693-700.
18. Mylonaki M. Molecular characterization of rectal mucosa-associated bacterial flora in inflammatory bowel disease / M. Mylonaki, N.B. Rayment, D.S. Rampton [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. – 2005. Т. 11. – P. 481-487.
19. Papoff P. Gut microbial translocation in critically ill children and effects of supplementation with pre- and probiotics / P. Papoff, G. Ceccarelli [et al.] // *Int J Microbiol*. - 2012; Т. 151. – P. 32-39.
20. Peng L, Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers / L. Peng, Z.R. Li, R.S. Green [et al.] // *J Nutr*. – 2009. Т. 139. – P. 1619-1625.
21. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri* / L.T. Axelson, T.C. Chung, W.J. Dobrogosz, S.E. Lindgren // *Microb Ecol Health Dis*. – 1989. Т. 2. – P. 131-136.
22. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri* / T.L. Talarico, I.A. Casas, T.C. Chung, W.J. Dobrogosz // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1988. – Т. 32, V. 12. – P. 1854-1858.
23. Rakoff-Nahoum S. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis / S. Rakoff-Nahoum, J. Paglino [et al.] // *Cell*. – 2004. – Т. 118. – P. 229-241.
24. Sartor R.B. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis / R.B. Sartor // *Gastroenterology*. - 2010. – Т. 139. – P. 1816-1819.
25. Sharma R. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota / R. Sharma, C. Young J. Neu // *J. Biomed Biotechnol*. – 2010. – Т., 58. – P. 30-35.
26. Sherman M.P. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention / C. Ubeda, V. Bucci, S. Caballero // *Clin Perinatol*. – 2010. – Т. 37. – P. 565-579.
27. Schumann A. Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome / A. Schumann, S. Nutten [et al.] // *Physiol Genomics*. - 2005. – Т. 23. – P. 235-245.
28. Schwiertz A. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease / A. Schwiertz, M. Jacobi, J.S. Frick [et al.] // *J. Pediatr*. - 2010. – Т. 157. – P. 240-244.
29. Sokol H. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota / H. Sokol, P. Seksik J.P. Furet [et al.] // *Furet Inflamm Bowel Dis*. - 2009. – Т. 15, P. 1183-1189.
30. Torrazza R.M. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis / R.M. Torrazza, J. Neu // *Clin Perinatol*. – 2013. Т. 40. – P. 93-108.
31. Ubeda C. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization / C. Ubeda, V. Bucci, S. Caballero // *Infect Immun*. - 2013. – Т. 81. – P. 965-973.
32. Urdaci M.C. *Bacillus clausii* Probiotic Strains: Antimicrobial and Immunomodulatory Activities / M.C. Urdaci, P. Bressollier, I. Pinchuk // *J Clin Gastroenterol*. – 2004. – Т. 38. – P. 86-90.
33. Walker W.A. Development of the intestinal mucosal barrier / W.A. Walker // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2002. Т. 34, Suppl. 1. - P. 33-39.
34. Weintraub A.S. Antenatal antibiotic exposure in preterm infants with necrotizing enterocolitis / A.S. Weintraub, L. Ferrara, L. Deluca [et al.] // *J. Perinatol*. – 2012. – Т. 32. – P. 705-709.

**ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ
ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ
МИКРОФЛОРЫ, БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ
КИШЕЧНИКА НОВОРОЖДЕННЫХ
НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИНФЕКЦИОННО-
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
И ЗНАЧЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ
В ИХ ПРОФИЛАКТИКЕ**

Т. К. Знаменская, М.М. Чуйко

**ГУ Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины
(г. Киев, Украина)
Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого
(г. Львов, Украина)**

Резюме. В статье представлены современные данные о роли пробиотиков в становлении зрелости пищеварительного тракта, влияния пробиотиков на профилактику воспалительно-инфекционных заболеваний пищеварительного тракта у новорожденных детей, особенно недоношенных, частоту некротизирующего энтероколита у недоношенных детей, позднего неонатального сепсиса. Представлены основные факторы, ухудшающие или замедляющие процессы физиологического формирования микробиоценоза у новорожденных детей. Приведены современные доказательные рекомендации по изучению практических аспектов применения пробиотических микроорганизмов в неонатологической практике. Представлены современные схемы применения пробиотических микроорганизмов в неонатальных отделениях. Указаны доказательные преимущества профилактического применения *L. Reuteri* DSM 17938, *L. Reuteri* ATCC 55730 в снижении частоты пищевой непереносимости, смерти, развития некротизирующего энтероколита, позднего неонатального сепсиса. Освещены потенциальные перспективы для изучения роли *Bacillus clausii* в созревании иммунной системы и влиянии на физиологическое формирование кишечного микробиоценоза у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, пробиотики, протоколы применения пробиотических микроорганизмов.

**INFLUENCE VIOLATIONS FORMATION
OF INTESTINAL FLORA, INTESTINAL
BARRIER FUNCTION IN NEWBORNS OF
INFECTIOUS AND
INFLAMMATORY DISEASES AND THE
IMPORTANCE
OF PROBIOTICS
IN THEIR PREVENTION**

T.K. Znamenskaya, M.N. Chuyko

**State Institute of Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine
(Kyiv, Ukraine)
Danylo Halytsky National
Medical University
(Lviv, Ukraine)**

Summary. The article presents of modern data on the role of probiotics in the development of mature digestive tract, the effect of probiotics in prevention of inflammatory and infectious diseases of the digestive tract in newborns, especially premature, frequency of necrotizing enterocolitis in premature infants, late neonatal sepsis. The discussed main factors of worsen or slow down the process of formation of physiological microbiocenosis in newborns. These sow modern evidence-based recommendations for the study of the practical aspects of the use of probiotic microorganisms in neonatal practice. The modern scheme of probiotic microorganisms in neonatal wards submitted. These evidence-based benefits of prophylactic use of *L. Reuteri* DSM 17938, *L. Reuteri* ATCC 55730 in reducing the frequency of food intolerance, death, development of necrotizing enterocolitis, late neonatal sepsis. The potential prospects highlights for studying the role of *Bacillus clausii* in the maturation of the immune system and promoting the formation of a physiological intestinal microbiota in infants.

Key words: infants, probiotics, protocols of use of microbiotic organisms.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.мед.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», (м. Київ, Україна).

Контактна адреса: вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна.

Контактний телефон: +38 (067) 4038120.

E-mail: znamenskia@mail.ru

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - д.м.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделением неонатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев, Украина).

Контактный адрес: ул. Платона Майбороды, 8, г.Киев, 04050, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 4038120.

E-mail: znamenskia@mail.ru

Contact Information:

Znamenskaya Tatiana K. - MD, professor, deputy director of Perinatal Medicine SI "Institute pediatriyi, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine", head of neonatology department of SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine" (m. Kyiv, Ukraine).

Contact address: Platon Mayboroda str., 8, m. Kyiv 04050, Ukraine.

Phone: +38 (067) 4038120.

E-mail: znamenskia@mail.ru

НОВИНИ НАУКОВОГО ЖИТТЯ

МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «РОЗВИТОК НЕОНАТОЛОГІЇ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ» м.Київ, 7-9 листопада 2016 року

7-9 листопада 2016 року в Києві відбулася міжнародна науково-практична конференція «Розвиток неонатології на сучасному етапі», організована Всеукраїнською благодійною організацією «Фонд Віктора Пінчука – соціальна ініціатива» у партнерстві з ТОВ «ГПК «Н.З.Техно», компаніями АМАХА, NUTRICIA, телеканалом ICTV та за підтримки Асоціації неонатологів України.



Мета заходу – ознайомити українських неонатологів з новими світовими тенденціями у виходженні передчасно народжених дітей, надати можливість прямого діалогу з найкращими світовими фахівцями цієї галузі.

В рамках благодійного проекту «Колиски надії», окрім оснащення сучасним медичним обладнанням центрів допомоги новонародженим на базі пологових стаціонарів та дитячих лікарень, Фонд Віктора Пінчука проводить системну роботу з навчання лікарів та медичних сестер світовим методикам виходження дітей, долучаючись таким чином до реформування сфери охорони материнства і дитинства в Україні. Щорічна конференція лікарів-неонатологів – добра традиція та головна подія освітньої складової проекту.

«Колиски надії» – один з масштабних та довготривалих проектів, в які Фонд Віктора Пінчука інвестує вже більше 10-ти років з метою модернізації та трансформації країни. Фонд допомагає Україні створювати умови, в яких лікарі можуть рятувати самих маленьких та беззахисних завдяки новітньому обладнанню, яке встановлюється в центрах допомоги новонародженим. Фонд хоче, щоб кожна дитина, яка з'являється на світ, вижила, росла здоровою і мала шанс брати участь в будівництві нової країни» - підкреслив Голова Правління Фонду Томас Вайє, відкриваючи конференцію.

Цього року учасниками заходу стали понад 120 лікарів відділень інтенсивної терапії новонароджених та представників профільних Кафедр вітчизня-

них вищих медичних навчальних закладів України.

Серед запрошених доповідачів – 9 провідних іноземних фахівців в галузі неонатології з Австрії, Великобританії, Нідерландів, Німеччини, США, Франції та Швейцарії.



Свої лекції увазі аудиторії представили професор Крістоф Бюхрер (клініка «Шаріте», Берлін, Німеччина); професор Даніель де Лука (Південно-Паризька університетська клініка, Париж, Франція); доктор Квін Мок (Дитяча лікарня, Лондон, Великобританія); доктор Нік Коннеман (Медичний центр Святої Софії Університету ім. Еразма Роттердамського, Нідерланди); доктор Мартін Вальд (Лікарня Вельс-Гріскірхен, Австрія); професор Аарон Хамвас (Дитяча лікарня Ганни та Роберта Лур'є Школи медицини Фейнберга Північно-західного університету, Чикаго, США); професор Джеффри Гердес та доктор медичних наук Марша Гердес (Дитяча лікарня Школи медицини Пенсільванського університету, Філадельфія, США), доцент Віра Бернет-Геррманн (завідувач відділенням неонатології Університетської дитячої лікарні, Цюрих, Швейцарія).



Програма конференції була дуже насиченою. Протягом заходу розглянуто широке коло спеціалізованих тем, пов'язаних з наданням медичної допомоги передчасно народженим дітям. Зокрема, щодо догляду за пацієнтами зі складними дихальними розладами, особливостей застосування різних видів дихальної підтримки, амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії з метою контролю судомної активності мозку, ентерального та парентерального харчування, лікування некротичного ентероколіту, неонатального сепсису, антибіотикотерапії, етичних аспектів виходжування малюків з екстремально низькою вагою, катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей і т.д. Крім того, аудиторії буде представлено програму індивідуального розвиваючого догляду та оцінки новонароджених (NIDCAP).



З доповідями виступили й українські учасники. Про результати роботи та здобутки відзвітували головний лікар перинатального центру м. Києва Вікторія Біла, заступник головного лікаря Житомирського обласного перинатального центру Олена Астрейко, керівник перинатального центру Харківської обласної клінічної лікарні Ірина Кондратова. Своім досвідом застосування у пологових

захалах методики продовженого роздування легень з колегами поділилися фахівці Харківського і Київського перинатальних центрів під час практичного майстер-класу.



Завдячуючи партнерству телеканалу ICTV відео-лекції представлені на сайтах Фонду Віктора Пінчука та Асоціації неонатологів України для широкого ознайомлення українських лікарів з інформацією, презентованою під час міжнародної науково-практичної конференції «Розвиток неонатології на сучасному етапі».

Посилання на фотогалерею Фонду Віктора Пінчука:
http://pinchukfund.org/ru/photo_and_video/photogallery/381/
 Інформація представлена менеджером Проекту «Колиски надії»
 Всеукраїнської благодійної організації «Фонд Віктора Пінчука – соціальна ініціатива»
 Світланою Гавриленко.

Фотографії надані: Фонд Віктора Пінчука © 2016.
 Фотограф: Сергій Іллін

НАРИСИ З ІСТОРІЇ СПЕЦІАЛЬНОСТІ

УДК: 616.24-053.31-085.361:599.731.1

Tore Curstedt^a, *Henry L. Halliday*^b,
Christian P. Speer^cУНИКАЛЬНАЯ ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ
В ОБЛАСТИ НЕОНАТОЛОГИИ –
РАЗРАБОТКА СУРФАКТАНТА
ИЗ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ СВИНЕЙ

Сектор клинической биохимии, отдел молекулярной
медицины и хирургии, больница Karolinska University,
Karolinska Institutet, Стокгольм, Швеция^a ;
Отдел педиатрии, Королевский университет Белфаста,
Белфаст, Великобритания^b;
Университетская детская больница, университет
Вюрцбурга, Вюрцбург, Германия^c

Резюме. Тот факт, что недостаточное количество поверхностно-активных веществ является причиной синдрома дыхательной недостаточности, был установлен еще в 1959 году. Попытки замещения поверхностно-активных веществ в 1960-х годах были неудачными, поскольку используемые препараты содержали только фосфолипиды и их ввод путем впрыскивания был неэффективным. В 1970-х годах Bengt Robertson и Goran Enhörning показали, что поверхностно-активное вещество природного происхождения, содержащее как фосфолипиды, так и белки (протеины), способно ослаблять симптомы синдрома дыхательной недостаточности (RDS) у недоношенных крольчат. В 1980-х годах Bengt Robertson и Tore Curstedt разработали поверхностно-активное вещество Curosurf[®] из свиных тканей (названное по их фамилиям), которое оказалось эффективным при лечении недоношенных животных и использовалось в пилотных клинических испытаниях начиная с 1983 года. Дальнейшие клинические испытания с лечением групп пациентов годом позже спланировали Bengt Robertson, Tore Curstedt и Henry Halliday, первое из них было начато в 1985 году. Оно показало, что Curosurf уменьшает утечки воздуха из легких, а смертность среди недоношенных младенцев, страдающих сильным RDS, снижается. Второе испытание, которым руководил by Christian Speer, показало, что многократные дозы Curosurf эффективнее однократной дозы. Последующие испытания, проведенные Collaborative European Multicenter Study Group, в которых участвовали, помимо всех прочих, Guilio Bevilacqua, Janna Korpe, Ola Saugstad, Nils Svenningsen и Jean-Pierre Relier, показали, что раннее лечение эффективнее, нежели последующий ввод препарата, а нервная система у младенцев, которых лечили сразу после рождения, в возрасте 2 лет была развита в такой же мере, как и у младенцев из контрольной группы, которых препаратом не лечили. Члены Collaborative European Multicenter Study Group в Дании и Швеции провели исследования с целью подтверждения преимуществ, обеспечиваемых комбинацией лечения с использованием поверхностно-активных веществ и непрерывным поддержанием избыточного давления в дыхательных путях на ранних стадиях. Кроме того, Curosurf сравнили с несколькими синтетическими и природными поверхностно-активными веществами, при этом было показано, что Curosurf в дозе 200 мг/кг эффективнее, чем Survanta[®] или Curosurf, используемый в дозе 100 мг/кг. Недавно было разработано новое поколение синтетических поверхностно-активных веществ, содержащих как фосфолипиды, так и белки. После доклинических испытаний CHF5633 (разработанный Tore Curstedt и Jan Johansson в сотрудничестве с Chiesi Farmaceutici) подвергли первому предварительному испытанию на людях, которым руководил Christian Speer. В случае эффективности этот новый препарат, содержащий поверхностно-активные вещества, мог бы произвести революцию в лечении недоношенных младенцев во всем мире, и он мог бы производиться последовательно и безопасно в практически неограниченных масштабах. Этот рассказ о препарате, содержащий поверхностно-активные вещества, полученные из свиных тканей, действительно стал выдающимся, и многие тысячи недоношенных младенцев во всем мире остались в живых благодаря ему.

Ключевые слова: Лечение с использованием поверхностно-активных веществ, смертность младенцев, поверхностно-активное вещество, полученное из свиных тканей; гидрофобные белки, фосфолипиды, недоношенные младенцы, синдром дыхательной недостаточности.

В середине двадцатого столетия в США не менее 10 000 преждевременно рожденных детей ежегодно умирали, имея дыхательные расстройства, и казалось, что их недоразвившиеся легкие не способны удерживать воздух. Они становились цианотичными, многие из них умирали в течение нескольких дней, при этом никто не понимал причину смерти. В 1959 году Avery и Mead доказали, что у этих детей развивается болезнь гиалиновых мембран, которую позднее назвали респираторным дистресс-синдромом (РДС). При этом у данной категории детей либо отсутство-

вал, либо был в недостаточном количестве сурфактант, покрывающий альвеолы легких изнутри. При отсутствии сурфактанта альвеолы в конце выдоха спадаются и для их открытия на вдохе требуется дополнительное усилие, что приводит к повреждению легких и развитию воспаления. Способность сурфактанта снижать поверхностное натяжение объясняется высоким содержанием в нем фосфатидилхолинов, особенно дипальмитилфосфатидилхолина (DPPC). Температура перехода из плотной кристаллической фракции в жидкую у данной молекулы составляет 41,5°C, что

говорит о том, что она не будет инактивироваться при температуре тела, если только не соединена с другими компонентами, которые снижают температуру перехода. Первые попытки лечения РДС были предприняты с использованием чистого DPPC, вводимого в виде аэрозоля. Однако авторы одного из этих исследований были настолько разочарованы, что высказали предположение, будто причиной РДС является низкий ток крови в легких, а не первичная недостаточность сурфактанта. Однако стойкого влияния DPPC было достигнуто добавлением различных ненасыщенных фосфолипидов.

Лечение РДС у недоношенных новорожденных крольчат

Успех лечения недоношенных детей с использованием синтетических препаратов, содержащих DPPC и различные ненасыщенные липиды, был небольшим. Enhörning и Robertson провели центрифугирование альвеолярных смывов взрослых кроликов при температуре 4 °С и ускорении 1,000 g в течение 1 часа, приготовив суспензию осадка в солевом растворе. Суспензию наносили в трахею недоношенных плодов кроликов, извлеченных в гестационном возрасте 28 суток (длительность беременности составляет 31 сутки). При определении значений давления и объема было установлено, что у тех животных, которым вводили сурфактант, показатели достигли требуемых значений, в то время как у животных контрольной группы из того же помета, нет. Воодушевленные результатами, исследователи решили усовершенствовать опытную модель животных. Тот же вид сурфактанта вводился в трахею или глотку до первого вдоха. Этот метод введения сурфактанта улучшал распределение воздуха в легких и улучшал выживаемость плода. В исследовании, предусматривавшем введение сурфактанта в трахею, 13 из 20 (65%) животных выжили в течение 3 – 40 часов, тогда как в контрольной группе выжило лишь 1 животное из 20 (5%). При введении сурфактанта в глотку 4 из 14 (29%) остались живы в течение 60 минут, тогда как в контрольной группе все животные умерли в течение 30 минут.

Выделение и определение характеристик сурфактанта, полученного из легочной ткани свиней

Смесь липидов, содержащихся в сурфактанте, очень сложна, при этом основным является DPPC. К началу 1970-х годов результаты наблюдений показали, что препараты сурфактанта, полученные путем лаважа легких и легочного гомогената, содержат небольшое количество белков, однако физиологическая роль этих белков оставалась неясной и спорной.

Впервые встреча Bengt Robertson и Tore Curstedt (рис.1), сотрудников Каролинского института в Стокгольме, произошла в 1980 году.

Bengt Robertson разработал собственные методики исследования сурфактантов, как *in vitro*, так и *in vivo*. Tore Curstedt работал над методами отделения и выделения гидрофобных соединений, в первую очередь фосфолипидов. Bengt Robertson изготовил сурфактант, который, как ожидалось,

будет содержать минимальное количество белков, благодаря комбинированному применению центрифугирования, экстракции органическими растворителями и нагреванием в течение 1 часа с целью разрушения структуры белков. Он попросил Tore Curstedt провести анализ состава фосфолипидов, содержащихся в данном сурфактанте. Проведенные исследования показали, что препараты, практически не содержащие белка, сохраняют свои физиологические свойства. Однако исследования, проведенные позднее, показали, что в этих препаратах содержатся еще и гидрофобные белки SP-B и SP-C. Поскольку нагревание сурфактанта может привести к разложению фосфолипидов, этот метод был не пригоден для удаления этих белков. Tore Curstedt посчитал, что они должны пользоваться методами, которые он разработал для отделения фосфолипидов, полученных из других источников. Они приняли решение начать с легочной ткани свиней, поскольку её можно было получить бесплатно на шведских бойнях. Позднее в Кувейте была разработана сурфактант, полученный из легочной ткани быков, и казалось, что этот препарат обладает сходными свойствами с препаратами, полученными из легочной ткани свиней.



Рис. 1. Tore Curstedt и Bengt Robertson во время вручения премии Hilda и Alfred Eriksson Королем Швеции в 1998 году

Свежие легкие убитых свиней измельчали, а частицы ткани промывали обычным солевым раствором. После фильтрации и экстракции неочищенный сурфактант экстрагировали органическими растворителями, а фосфолипиды отделяли путем жидкостно-гелевой хроматографии с использованием колонки Lipidex-5000 и органических растворителей. Фосфолипидную фракцию высушивали и готовили суспензию в стерильном солевом растворе, добиваясь концентрации 80 мг фосфолипидов на 1 мл. Этот сурфактант с рабочим названием GNSA, которое соответствовало сокращенному обозначению натурального сурфактанта, получаемого из легочной ткани свиней (швед. gris – свинья), содержал около 98 – 99%

фосфолипидов, из которых примерно 50% приходились на долю DPPC и приблизительно 1% – на долю гидрофобных белков. Такой сурфактант можно было производить в больших количествах с сохранением его эффективности, как *in vitro*, при проведении измерений при помощи тензиометра, предусматривающего использование пульсирующего пузырька, так и *in vivo* – при проведении опытов на новорожденных недоношенных крольчатах. Однако производственный процесс требовал больших затрат времени, а для получения партии, необходимой для лечения 80 – 100 преждевременно рожденных детей, требовались легкие примерно 50 свиней. В лаборатории больницы университета в Стокгольме такое количество свиных легких перерабатывали практически ежемесячно.

Tore Curstedt выделил из фосфолипидной фракции, полученной из измельченных свиных легких, два гидрофобных белка. Совместно с Hans Jörnvall из Каролинского института и его студента Jan Johansson, ныне профессора Каролинского института, он определил последовательность аминокислот в двух гидрофобных белках SP-B и SP-C. В SP-B были обнаружены дисульфидные мостики, и было доказано, что это димер, а SP-C является липопротеином с двумя пальмитированными остатками цистеина.

Первый опыт лечения новорожденных с РДС

Когда разработка сурфактанта из легочной ткани свиной все еще находилась на стадии экспериментальных исследований, руководитель педиатрического отделения больницы Святого Горана в Стокгольме Rolf Zetterström спросил, нельзя ли ему получить сурфактант, который по жизненным показаниям можно было бы использовать для лечения недоношенной девочки с РДС, рожденной на 29-й неделе гестации с массой тела 1140 г. Лечение традиционным способом больше не приносило результатов, и он считал, что маленькая девочка умрет в течение двух часов. Tore Curstedt и Bengt Robertson получили его разрешение, а также разрешение родителей на лечение новорожденной препаратом сурфактанта. Тогда, в 1983 году, препарат, сурфактанта получали в лабораторных условиях и растворяли в смеси хлороформа и метанола. Tore Curstedt осуществил выпаривание органических растворителей азотом, и, когда перестал чувствовать запах хлороформа, приготовил суспензию в солевом растворе. В трахею маленькой цианотичной девочки, вентиляцию легких которой осуществляли смесью, содержащей 85% кислорода, ввели суспензию сурфактанта. Она порозовела практически сразу же, и через 2 часа искусственную вентиляцию производили уже воздухом. После этого в больнице Святого Горана по жизненным показаниям прошли лечение сурфактантом еще 9 младенцев. Завтракая после одного из первых успешных случаев лечения, Tore Curstedt и Bengt Robertson решили, что следует дать препарату настоящее название вместо рабочего GNSA, принятого в Швеции. Они взяли первые две буквы каждой из своих фамилий (Curstedt-Robertson Surfactant) и получили CUROSURF[®], название, используемое до сегодняшнего дня.

Сотрудничество

Успешность применения сурфактанта зависит от ряда факторов. Прежде всего, препарат должен иметь надлежащее качество. Во-вторых, критически важно наличие группы неонатологов-энтузиастов. В-третьих, очень важны регулярные совещания по вопросам, связанным с исследованиями, в целях планирования клинических исследований и обсуждения их результатов. В-четвертых, сотрудничество с фармацевтической компанией, которая верит в продукт, поддерживает исследователей и практикующих врачей и возьмет на себя ответственность за токсикологические исследования, производство препарата в соответствии с надлежащей лабораторной практикой и проведение маркетинговых активностей. Bengt Robertson и Tore Curstedt посчастливилось во всех отношениях.

Tore Curstedt и Bengt Robertson были врачами-лаборантами. Bengt Robertson занимался вопросами патологии, а Tore Curstedt – вопросами клинической химии, оба учились и работали в Каролинском институте. Им обоим была понятна необходимость сотрудничества с опытными неонатологами. Неонатологов пригласили в Стокгольм, и в ходе одного из визитов в ноябре 1984 года, Henry Halliday из Белфаста – врач, работавший в педиатрическом отделении больницы Святого Горана, позвонил и спросил, можно ли получить сурфактант с целью лечения по жизненным показаниям преждевременно рожденных близнецов с тяжелым РДС. Лечение этих младенцев стало частью пилотных испытаний CUROSURF[®] для лечения пациентов, с тяжелым РДС, результаты которого были опубликованы в 1987 году. Продолжением успешного лечения близнецов, за ходом которого с определенным недоверием наблюдал Henry Halliday, стала разработка планов проспективных рандомизированных клинических исследований лечения пациентов с использованием препарата CUROSURF[®]. Для проведения клинических исследований был необходим Christian Speer, в то время работавший в Геттингене, и в 1986 году присоединившийся к Collaborative European Multicenter Study Group (рис. 2).



Рис. 2. На Международном симпозиуме педиатров в Шанхае, 1998 год (слева направо: Christian P. Speer, Sol-Britt Curstedt, Tore Curstedt, Göran Enhörning, Henry L. Halliday, Bengt Robertson, Louise Enhörning, Monica Lei Tan)

Henry Halliday и Christian Speer вместе с неонатологами из Швеции, Норвегии, Северной Ирландии, Нидерландов, Германии, Франции и Италии внесли основной вклад в успех первых клинических испытаний с использованием препарата CUROSURF® для лечения РДС у недоношенных детей. В лаборатории больницы в результате переработки около 1000 кг свиных легких были получены около 2000 флаконов препарата CUROSURF®, которые использовали в первых клинических испытаниях.

Первое в Европе рандомизированное контролируемое клиническое исследование началось в 1985 году, а в 1986 году в Амстердаме была проведена первая встреча, организатором которой выступила Janna Korpe. С тех пор ежегодные встречи – Международные семинары по сурфактант-заместительной терапии проходят по всей Европе, а юбилейная 30-я встреча прошла в 2015 году в Стокгольме, где впервые начались работы по созданию препарата CUROSURF®. Важный вклад в развитие Международных семинаров, посвященных сурфактант-заместительной терапии и клиническим исследованиям, внесли: Janna Korpe (Амстердам), Ola Saugstad (Осло), Nils Svenningsen (Лунд), Giulio Bevilacqua (Парма) и Jean-Pierre Relier (Париж).

Чем большее становилось клинических исследований и участвующих в них новорожденных, тем более становилось понятным, что понадобится партнер в виде фармацевтической компании. Сурфактант – препарат, объемы которого для крупной фармацевтической компании слишком малы, однако мог бы стать препаратом, имеющим важное значение для мелкой компании, исключительное право на выпуск которого она могла бы получить. Крупные фармацевтические компании Швеции посчитали, что расходы на маркетинг слишком велики по сравнению с прибылью, которую можно было бы ожидать. Встреча Bengt Robertson и Tore Curstedt с Paolo Chiesi из Chiesi Farmaceutici SpA в Парме в 1987 году послужила началом весьма успешного сотрудничества, которое продолжается и поныне. Без участия Chiesi Farmaceutici и ее поддержки в области исследования сурфактантов (натуральных – CUROSURF® и синтетических), разработка и успех препарата CUROSURF®, вероятно, были бы невозможны.

Клинические испытания препарата CUROSURF®

Первое пилотное исследование препарата CUROSURF® для лечения тяжелого РДС по жизненным показаниям было проведено в 1983 – 1984 гг., а отчет о нем был опубликован в 1987 году. В общей сложности 10 преждевременно рожденных детей (масса при рождении от 795 до 1680 г) получили сурфактант в дозе 200 мг/кг, изготовленный из легочной ткани быков или свиней, при этом их средний возраст составлял 10,5 часов. Артериально-альвеолярная разница в кислороде увеличивалась от 0,10 до 0,35, а рентгеновские снимки грудной клетки свидетельствовали об очищении легочных полей. Первое исследование Collaborative European Multicenter было запланировано на конец 1984 года, а новорожденных

для его проведения начали привлекать с начала 1985 года. Исследование было завершено в 1987 году, его результаты были опубликованы в 1988 году. CUROSURF® стал первым препаратом, эффективность которого в контексте снижения уровня смертности новорожденных была доказана – после введения однократной дозы 200 мг/кг, она снижалась с 51 % до 31 %. Кроме того, в результате этого исследования было подтверждено существенное снижение частоты возникновения «синдрома утечки воздуха» и повышение выживаемости без развития хронических заболеваний легких. Проведенные позднее исследования показали, что многократное введение (200 мг/кг с последующим введением еще 2 доз по 100 мг/кг) препарата CUROSURF® приводит к улучшению оксигенации и повышению уровня выживаемости, в сравнении с однократным введением дозы (200 мг/кг), при этом также уменьшалось количество случаев возникновения пневмоторакса.

В ходе двух исследований, проведенных позднее, результаты которых были опубликованы в 1993 году, было установлено, что раннее начало лечения эффективнее, нежели отсроченное – улучшение показателей выживаемости и снижение числа случаев внутрижелудочковых кровоизлияний, при этом более высокая кумулятивная доза (до 600 мг/кг) приводила к улучшению оксигенации до 36 часов, однако в этом случае не наблюдалось разницы с введением меньшей кумулятивной дозы (до 300 мг/кг).

С 1993 по 1996 годы были проведены еще 3 исследования для сравнения результатов профилактического использования препарата CUROSURF® (вводили в родильном зале) и лечебного введения – во всех случаях положительные результаты были получены при профилактическом применении. Последующие мета-анализы результатов этих трех исследований подтвердили, что в случае детей, имеющих возраст внутриутробного развития менее 31 недели, профилактическое введение снижает тяжесть РДС, частоту возникновения хронических заболеваний легких, внутрижелудочковых кровоизлияний, а выживаемость детей повышается. Эти исследования с использованием препарата CUROSURF® показали его преимущества в лечении тяжелого РДС, при многократном введении и раннем, или профилактическом лечении.

Впоследствии исследования проводили в целях оценки эффективности препарата CUROSURF® в комбинации с назальной респираторной поддержкой методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), а также сравнения препарата CUROSURF® с другими сурфактантами. Комбинация сурфактанта и CPAP дает возможность ранней экстубации, в результате чего продолжительность искусственной вентиляции легких сокращается. Это также касается новорожденных, имеющих возраст внутриутробного развития менее 30 недель. При сравнении профилактического введения сурфактанта в комбинации с ранней CPAP-терапией и отсроченного селективного введения сурфактанта результаты в отношении глубоко недоношенных детей мало отличаются между собой. Было показано, что

методика INSURE (Интубация – Сурфактант – Экстубация переход на СРАР), которую первыми применили в Дании и Швеции, снижает частоту развития «синдрома утечки воздуха», потребность в ИВЛ и вероятность бронхолегочной дисплазии. В то же время, методика INSURE связана с использованием больших доз сурфактанта, поэтому были предприняты попытки ее исключения, назначив подобное лечение тем детям, которые, по всей вероятности, в нем нуждаются.

Было проведено множество рандомизированных клинических исследований, сравнивающих CUROSURF® с другими синтетическими и натуральными сурфактантами. Систематизация результатов в целом показывает, что сурфактанты натурального происхождения (например, CUROSURF®) эффективнее синтетических, не содержащих белков, по показателю повышения выживаемости. Сурфактанты натурального происхождения изготавливают из легких животных (как правило, бычьих или свиных), а недавно были проведены многочисленные сравнительные исследования различных препаратов Берактант (Survanta®) и Порактант альфа (CUROSURF®), которые являются наиболее распространенными.

Первая систематизация результатов сравнительных исследований Порактант альфа и Берактант указала на общее снижение уровня смертности новорожденных, однако эффект от применения Порактант альфа имеет место только в тех случаях, когда пациенты получали дозу сурфактанта 200 мг/кг по сравнению со 100 мг/кг. Аналогичные выводы были получены в результате проведенного позднее системного анализа, который показал, что при использовании Порактант альфа в дозе 200 мг/кг необходимость повторных введений значительно меньше. Готовится Кокрановский обзор результатов 9 сравнительных исследований, который покажет, что при использовании бычьего сурфактанта возрастает риск повышения уровня смертности новорожденных, роста хронических заболеваний легких в возрасте 36 недель, а также открытого артериального протока, по сравнению с использованием сурфактанта, полученного из свиных тканей и используемого при лечении новорожденных с РДС.

Было проведено несколько длительных катамнестических исследований новорожденных, которые получали лечение с использованием сурфактанта в неонатальном периоде, систематизацию их результатов осуществили Sinn с соавт. Показано, что по мере приобретения опыта в сурфактант-заместительной терапии, краткосрочные и долгосрочные результаты, а также выживаемость детей, улучшаются. Исследование с наблюдением в течение 2 лет за новорожденными, которые получали лечение препаратом CUROSURF® с момента рождения, показало, что уровень развития их нервной системы и частота ретинопатии недоношенных не отличаются от результатов, полученных в контрольной группе. Систематизация результатов рандомизированных контролируемых исследований подтвердила отсутствие различий в результатах развития новорожденных получавших сурфактант-заместительную терапию и пациентов контрольной группы, причем это справедливо для всех изученных сурфактантов.

Современные показания к сурфактант-заместительной терапии

Поскольку ранние рандомизированные исследования сурфактантной терапии проходили во времена ограниченного применения стероидных препаратов в антенатальном периоде и ранней СРАР-терапии, их результаты в настоящее время могут быть неприменимы. В 2013 – 2014 гг. европейские и американские протоколы по сурфактант-заместительной терапии были пересмотрены. Европейские протоколы, принятые Европейской ассоциацией перинатальной медицины, касаются всех аспектов, связанных с РДС, в том числе, сурфактантной терапии. Американские протоколы, разработанные Комиссией по вопросам плода и новорожденного Американской педиатрической академии, предусматривают главным образом сурфактантную терапию, с отдельными публикациями касательно искусственной вентиляции легких.

Американские протоколы содержат две следующие рекомендации относительно лечения недоношенных новорожденных:

1. Недоношенным новорожденным, срок внутриутробного развития которых менее 30 недель, и нуждающимся в искусственной вентиляции легких на фоне тяжелого РДС, препараты сурфактантов следует вводить после первоначальной стабилизации их состояния.

2. Использование СРАР сразу же после рождения с последующим селективным введением сурфактанта следует считать альтернативой обычной интубации с профилактическим или ранним введением сурфактанта недоношенным новорожденным.

Европейские протоколы содержат 6 рекомендаций, которые заключаются в следующем:

1. Недоношенным с РДС следует вводить сурфактант натурального происхождения.

2. Политика раннего лечебного введения сурфактанта должна быть стандартом, однако бывают случаи, когда сурфактант следует вводить в родильном зале, например, при рождении экстремально недоношенных новорожденных, матери которых получали стероидные препараты, или которым необходима интубация для стабилизации состояния.

3. Новорожденные с РДС должны получить сурфактант в лечебных целях на ранних стадиях развития заболевания. Протокол предполагает начало лечения новорожденных со сроком гестации менее 26 недель, при потребности в кислороде более 30% и новорожденных со сроком гестации более 26 недель, при потребности в кислороде свыше 40 %.

4. Порактант альфа в начальной дозе 200 мг/кг более эффективен для лечения РДС, чем порактант альфа или берактант в дозе 100 мг/кг.

5. Необходимо оценить необходимость реализации методики INSURE. Более зрелые дети могут быть экстубированы и переведены на СРАР или NIPPV сразу же после введения сурфактанта, при этом необходимо произвести клиническую оценку переносимости такого подхода каждым новорожденным.

6. При наличии признаков продолжающегося РДС, к примеру, непрекращающейся потребности в кислороде и необходимости искусственной вентиляции легких, необходимо вводить вторую, а иногда и третью дозу сурфактанта.

Европейские и американские протоколы

весьма схожи, поскольку основываются на четких доказательствах, полученных в результате рандомизированных исследований и систематических пересмотров этих исследований. Возможны неколотрые отличия ввиду наличия в регионах разных препаратов, содержащих сурфактант. В Европе доступны 3 препарата сурфактанта – берактант, бовактант и порактант альфа, тогда как в США их 4 – берактант, кальфактант, луциноктант и порактант альфа. В том и другом протоколах говорится о СРАР-терапии и методике INSURE - это сделано для того, чтобы избежать использование ИВЛ при отсутствии необходимости в ней. Вопросы введения второй, а иногда и третьей дозы сурфактанта обсуждаются в европейских протоколах. Следует отметить, что необходимость введения второй и третьей доз снижается в случае использования порактанта альфа 200 мг/кг, по сравнению с порактантом альфа или берактантом в дозе 100 мг/кг. Оба протокола акцентируют внимание на необходимости введения в антенатальном периоде стероидных препаратов с целью уменьшения тяжести РДС и повышения эффективности вводимых сурфактантов, которые вводятся после родов в случае необходимости.

Менее инвазивный метод введения сурфактанта с использованием тонкого катетера вместо эндотрахеальной трубки уменьшает время пребывания пациента на ИВЛ, однако эта стратегия требует интенсивного и долговременного обучения персонала и ее внедрение, по всей вероятности, должно ограничиваться специализированными центрами. В будущем может появиться возможность введения сурфактанта при СРАР-терапии с использованием современных мембранных небулайзеров. Будет проводиться разработка препаратов, содержащих синтетический сурфактант, для производства которого не требуется легочная ткань животных.

Новое поколение синтетических сурфактантов

Препараты животного происхождения, содержащие сурфактант, полученные из смывов легких либо измельченных легочных тканей, очень эффективны при лечении недоношенных детей с РДС, однако они являются дорогостоящими и их запасы ограничены. Также возникали вопросы, касающиеся возможных иммуногенных и инфекционных осложнений при использовании этих препаратов, однако после лечения миллионов детей описания подобных эффектов не появилось. Для расширения показаний к сурфактант-заместительной терапии необходимы синтетические препараты, которые можно было бы производить в больших количествах по приемлемой цене.

Строение гидрофобных белков SP-B и SP-C стало известно 25 лет назад, однако при разработке синтетических сурфактантов столкнулись с целым рядом сложностей. Структурная сложность и нестабильность SP-B и SP-C была преодолена благодаря синтезу устойчивых и относительно простых их аналогов. Кроме того, недостаточное понимание функций отдельных фосфолипидов в составе сурфактантов, в сочетании с ограниченной доступностью в промышленных масштабах многих синтетических фосфолипидов, привела

к использованию в составе сурфактантов очень простых смесей фосфолипидов.

Tore Curstedt и Jan Johansson совместно с Chiesi Farmaceutici разработали синтетический сурфактант, содержащий аналоги SP-B и SP-C со смесью фосфолипидов DPPC - пальмитоилолеилфосфатидилглицерол в соотношении 1:1 по их объемному содержанию. Этот синтетический сурфактант с рабочим названием CHF5633 прошел испытание на недоношенных ягнятах и новорожденных поросятах. Синтетический сурфактант показал аналогичный, как и Survanta[®], эффект в течение 5 часов при лечении глубоко недоношенных животных, которые имеют дефицит сурфактанта. Синтетический сурфактант также более устойчив к инактивации, поскольку лечение им, в сочетании с альбумином, обеспечивало существенное повышение выживаемости после 48 часов ИВЛ по сравнению с сочетанием альбумина и CUROSURF[®]. Используя новорожденных доношенных поросят, Salvesen с соавт. показали, что синтетический сурфактант также эффективен, как и CUROSURF[®], в лечении экспериментального синдрома меконияльной аспирации.

В октябре 2012 года было начато первое исследование на людях (1-й этап) в целях оценки эффективности эндотрахеального введения CHF5633. В этом мультицентровом исследовании принимают участие 12 исследовательских групп, при этом проводятся открытые исследования: 4 - в Германии, 6 - в Великобритании и 2 - в Чешской Республике. Основной задачей этих исследований является оценка безопасности и переносимости двух отдельных увеличивающихся доз CHF5633 (100 и 200 мг/кг). Второй целью является оценка влияния препарата на уровень оксигенации, потребность в ИВЛ и необходимость лечебного введения сурфактанта. Также оценивается степень системного влияния аналогов SP-B и SP-C. CHF5633 при введении недоношенным детям, гестационный возраст которых составляет от 27 до 33 недель (+6 суток), у которых в течение 24 часов после рождения развивался РДС. В случае не надлежащей реакции газообмена в ответ на синтетический сурфактант, в лечебных целях вводится CUROSURF[®]. В общей сложности проведено лечение 20 недоношенных, которым вводился препарат в указанной дозе (всего 40 детей), при этом осуществлялся мониторинг заранее заданных уровней безопасности и эффективности, а также проводилась регулярная оценка путем проведения исследований со строгим соблюдением требований Комитета по оценке безопасности. Также запланировано проведение исследования по оценке нервно-психического и физического развития детей при достижении скорректированного возраста 24 месяца (± 3 месяца).

Выводы

Внедрение терапии поверхностно-активными веществами в клиническую практику резко изменило результаты, имеющие место в случае недоношенных младенцев, страдающих RDS либо для которых риск его развития очень высок. Помимо снижения смертности новорожденных и уменьшения утечки воздуха из легких, терапия поверхностно-активным веществом обеспечи-

вала значительный долговременный эффект в части снижения общей смертности младенцев в развитых странах мира.

В будущем исследования в области лечения расстройств дыхания у новорожденных должны быть направлены на создание нового поколения

**УНІКАЛЬНА ІСТОРІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ
В ОБЛАСТІ НЕОНАТОЛОГІЇ - РОЗРОБКА
СУРФАКТАНТА З ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ СВИНЕЙ**

*Tore Curstedt^a, Henry L. Halliday^b,
Christian P. Speer^c*

Сектор клінічної біохімії, відділ
молекулярної медицини і хірургії, лікарня Karolinska
University, Karolinska Institutet,
Стокгольм, Швеція^a;

Відділ педіатрії, Королівський університет
Белфаста, Белфаст, Великобританія^b;
Університетська дитяча лікарня, університет
Вюрцбурга, Вюрцбург, Німеччина^c

Резюме. Той факт, що недостатня кількість сурфактанту є причиною респіраторного дистрес-синдрому (РДС), був встановлений ще в 1959 році. Спроби заміщення сурфактанту в 1960-х роках були невдалими, оскільки використовували препарати містили тільки фосфоліпіди, а спосіб їх введення за допомогою небулайзера був неефективним. У 1970-х роках Bengt Robertson і Goran Enhörning довели, що сурфактант природного походження, що містить як фосфоліпіди, так і білки, зменшує симптоми РДС у недоношених кролячат. У 1980-х роках Bengt Robertson і Tore Curstedt розробили сурфактант CUROSURF[®] (назва утворена першими літерами прізвищ авторів) отриманий ними з легеневої тканини свиней, який виявився ефективним в лікуванні недоношених тварин і використовувався в пілотному клінічному дослідженні, що почався в 1983 року. Наступні рандомізовані клінічні дослідження були заплановані роком пізніше Bengt Robertson, Tore Curstedt і Henry Halliday, перше з яких було розпочато в 1985 році. Дане дослідження показало, що CUROSURF[®] зменшує «синдром витоку повітря», рівень смертності недоношених з вираженим РДС. Друге дослідження, яким керував Christian Speer, показало, що багаторазове введення CUROSURF[®] ефективніше одноразового. Подальші дослідження, проведені Collaborative European Multicenter Study Group, у яких також брали участь Giulio Bevilacqua, Janna Koppe, Ola Saugstad, Nils Svenningsen і Jean-Pierre Relier, показали, що ранній початок лікування ефективніше ніж відстрочене, а нервово-психічний статус дітей у віці 2 років, які отримували препарат відразу після народження, відповідав статусу дітей з контрольної групи. Члени Collaborative European Multicenter Study Group в Данії і Швеції провели дослідження і підтвердили переваги комбінації - сурфактант + CPAP. Крім того, CUROSURF[®] порівнювали з декількома синтетичними і природними сурфактантами, при цьому було показано, що CUROSURF[®] в дозі 200 мг / кг ефективніше, ніж SURVANTA[®] або CUROSURF[®], в дозі 100 мг / кг. Нещодавно було розроблено нове покоління синтетичних сурфактантів, що містять як фосфоліпіди, так і білки. Після доклінічних випробувань синтетичний сурфактант CHF5633 (розроблений Tore Curstedt і Jan Johansson у співпраці з Chiesi Farmaceutici) пройшов перше попереднє випробування на людях, яким керував Christian Speer. У разі ефективності цей новий синтетичний сурфактант може зробити революцію в лікуванні передчасно народжених дітей у всьому світі і, головне, його можна буде виробляти практично в необмежених кількостях. Ця історія про сурфактант природного походження, отриманого з легеневої тканини свиней, дійсно вражаюча. Тисячі передчасно народжених дітей у всьому світі залишилися живими завдяки йому.

Ключові слова: Лікування з використанням поверхнево-активних речовин, смертність немовлят, поверхнево-активна речовина, отримане зі свинячих тканин; гідрофобні білки, фосфоліпіди, недоношені немовлята, синдром дихальної недостатності.

препаратов, содержащих поверхностно-активные вещества, и лучшее понимание генетических причин острых и хронических заболеваний легких новорожденных, которые Whitsett назвал «молекулярной эрой биологии поверхностно-активных веществ».

**THE UNIQUE HISTORY OF RESEARCH IN THE
FIELD OF NEONATOLOGY - THE DEVELOPMENT OF
PULMONARY SURFACTANT PIG TISSUE**

*Tore Curstedt^a, Henry L. Halliday^b,
Christian P. Speer^c*

«Department of Health of Kharkiv city council, Kharkiv
City Perinatal Center*, Kharkiv Medical Academy of
Post-Graduated Education**»
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. The fact that an insufficient amount of surfactant causes respiratory distress syndrome (RDS) has been set back in 1959 year. Attempts surfactant substitution in the 1960s were unsuccessful because the drugs used contain only phospholipids, but their method of administration by nebuliser was ineffective. In the 1970s, Bengt Robertson and Goran Enhörning shown that naturally occurring surfactant comprising both phospholipids and proteins, reduces the symptoms of RDS in premature rabbits. In 1980 Bengt Robertson and Tore Curstedt developed surfactant CUROSURF[®] (the name is formed by the first letters of the names of the authors) received by them from the lung tissue of pigs, which proved to be effective in the treatment of premature animals and was used in a pilot clinical trial, which began in 1983. Further randomized clinical trials have been planned a year later Bengt Robertson, Tore Curstedt and Henry Halliday, the first of which was launched in 1985. This study showed that CUROSURF[®] reduces "air leak syndrome" premature mortality with severe RDS. The second study, which was led by Christian Speer, found that repeated administration of a single CUROSURF[®] effective. Subsequent research Collaborative European Multicenter Study Group, which was also attended by Giulio Bevilacqua, Janna Koppe, Ola Saugstad, Nils Svenningsen and Jean-Pierre Relier, showed that early treatment more effective than delayed, and neuro-psychological status of children under the age of two years, receiving the drug immediately after birth, consistent with the status of children in the control group. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group in Denmark and Sweden have conducted studies and have confirmed the benefits of the combination - CPAP + surfactant. Moreover, compared with several CUROSURF[®] synthetic and natural surfactants, and it was shown that CUROSURF[®] 200 mg / kg more efficiently than or SURVANTA[®] CUROSURF[®], at a dose of 100 mg / kg. a new generation of synthetic surfactants have been developed recently, comprising both phospholipids and proteins. After preclinical synthetic surfactant CHF5633 (designed by Tore Curstedt and Jan Johansson, in collaboration with Chiesi Farmaceutici) passed the first preliminary tests in humans, which was led by Christian Speer. In the case of efficiency, this new synthetic surfactant may revolutionize the treatment of premature infants in the world, and most importantly it can be produced in virtually unlimited quantities. This story about the surfactant is a naturally occurring pigs is truly remarkable obtained from the lung tissue. Thousands of prematurely born children around the world are alive because of him.

Keywords: Treatment with surfactants, infant mortality, surfactant derived from pig tissues; Hydrophobic proteins, phospholipids, preterm infants respiratory distress syndrome.

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

Розділи журналу:

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково – дослідних робіт:
 - Неонатологія
 - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених
 - Неонатальна хірургія
 - Перинатальна медицина
 - Педіатрія
 - Медична генетика
 - Клінічна фармакологія
 - Фізіологія і патофізіологія
 - Морфологія і патоморфологія
 - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
 - Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
 - Післядипломна освіта.
 - Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою;
- висновок з біоетичної експертизи,
- дані про авторів: ПІБ, наукова ступінь, вчене звання, місце роботи, посада, контактний телефон, e-mail та поштова адреса для листування;
- уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID ID <http://orcid.org/>.

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний 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.slovnuk.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 (SI). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 джерел, в оглядових – 60 літературних джерел, у лекціях та інших матеріалах – не більше 15.

Список літератури подається згідно вимог державного стандарту відповідно до прикладів оформлення бібліографічного опису в списку джерел (Бюлетень ВАК України, №2, 2007). Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Для внесення статті до системи OJS та електронної бази Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН» (українська, англійська, російська версії) додатково до вище зазначеного переліку авторам необхідно подати окремим файлом наступні дані:

1. Відомості про кожного автора (українською, англійською, російською мовами):

- 1.1. Прізвище, ім'я, по-батькові рекомендується вказувати так само, як і в попередніх публікаціях англійською мовою або транслітерувати, див. сайт

<http://www.slovyk.ua/services/translit.php> (паспортна транслітерація).

- 1.2. E-mail.

- 1.3. Офіційно прийнята назва організації/ий, де виконана робота (українською, англійською, російською мовами).

- 1.4. Поштова адреса організації для контактів з авторами статті (можна один на всіх авторів) українською, англійською та російською мовами.

2. Електронне фото автора/авторів статті для розміщення в електронній версії журналу.

3. Список бібліографічних джерел:

Список бібліографічних джерел складається з урахуванням «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Правильний опис джерел в списках літератури, які використані, є запорукою того, що цитована публікація буде врахована при оцінці наукової діяльності її авторів та організацій, де вони працюють.

В оригінальних статтях допускається цитувати не більше 30 джерел, в оглядах літератури - не більше 60, в лекціях та інших матеріалах - до 15. Бібліографія повинна містити крім основних робіт, публікації за останні 5 років.

У списку літератури всі роботи перераховуються у порядку їх цитування. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках.

Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність бібліографічних даних.

Джерела латиницею подаються відповідно до вимог Національної медичної бібліотеки США, див. сайт: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Приклади подання бібліографічних джерел:

- Бібліографічний опис книги (після її назви): місто (де видана); після двокрапки назва видавництва; після крапки з комою рік видання. Якщо посилання дається на главу книги: (автори); назву глави; після точки ставиться «В кн.» або «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.slovyk.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.slovyk.ua/services/translit.php>.

1. Вхідимо до програми www.slovyk.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, оформлюючи відповідно до діючих правил. При цьому, необхідно розкрити місце видання (Moscow) і, можливо, внести деякі технічні поправки.

5. Наприкінці посилання в круглих дужках вказується (in Russian). Посилання готове.

Приклади транслітерації україномовних/російськомовних джерел літератури:

Стаття з журналу

1. Znamens'ka T.K. Treatment of herpes infections (cytomegalovirus, neonatal herpes) in infants with application of Flavozid. *Zdorov'e zhenschyny*. 2009; 4 (40): 204-5 (in Ukrainian).

2. Belushkina N.N., Khomyakova T.N., Khomyakov Yu.N. Diseases associated with dysregulation of programmed cell death. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012; 2: 3 – 10 (in Russian).

Стаття з електронного журналу

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P. Browsers or buyers in cyberspace? An investigation of electronic factors influencing electronic exchange. *Journal of Computer-Mediated Communication*. 1999, 5 (2). Available at: <http://www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2/> (Accessed 28 April 2011).

Книга (монографія, збірник):

Kanevskaya R.D. Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development. *Izhevsk*; 2002 (in Russian).

Матеріали конференції

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: *New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact: Proc. 6th Int. Symp. Moscow, 2007*; 267-72 (in Russian).

Інтернет-ресурс:

APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Автореферат дисертації:

Semenov V.I. Mathematical modeling of the plasma in the compact torus. Dr. phys. and math. sci. diss. *Moscow*; 2003 (in Russian).

Опис ГОСТа:

State Standard 8.586.5–2005. Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices. *Moscow: Standartinform Publ.*, 2007.

Опис патенту:

Palkin M.V. et al. The way to orient on the roll of aircraft with optical homing head.

1. Hodovanets Yu.D., Babintseva A.H. The method of differential diagnosis of renal damage levels in newborns with perinatal pathology. Patent na korysnu model' Ukraina? N93676; 2014 (in Ukrainian).

2. Patent RF, N 2280590; 2006 (in Russian).

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змінює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, із грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Неприпустимо надсилати до редакції роботи, які були вже надруковані або направлені для публікації в інші видання.

Редакція журналу пропонує редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту OJS з мови оригіналу на англійську та російську мову англійськомовним 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.urau.com/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, ПН 379056726511

Контактний телефон: 044-3313822

e-mail: d_vita@list.ru

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

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

Передплата на 2017 рік проводиться через редакційний відділу журналу.

Зразок анкети передплати представлено на сайті Асоціації неонатологів України

web: <http://neonatology.com.ua>. Заповнену анкету надсилати на e-mail: d_vita@list.ru

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ ПОДАЧИ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»**

Разделы журнала:

- Организация и перспективы развития перинатальной службы.
- Результаты диссертационных и научно - исследовательских работ:
 - Неонатология
 - Реанимация и интенсивная терапия новорожденных
 - Неонатальная хирургия
 - Перинатальная медицина
 - Педиатрия
 - Медицинская генетика
 - Клиническая фармакология
 - Физиология и патофизиология
 - Морфология и патоморфология
 - Этика, деонтология, перинатальная психология.
- Клинические лекции.
- Аналитические обзорные статьи.
- Новости доказательной медицины.
- Дискуссионный клуб.
- Случаи из практики.
- Рекомендации для внедрения в практику (методические рекомендации, нововведения, информационные письма и т.д.).
 - Новости научной жизни (информация о конференции, состоявшиеся и те, что планируются).
 - Последипломное образование.
 - Очерки по истории специальности.

Для публикации принимаются статьи на украинском, русском и английском языках объемом до 10 страниц (включая таблицы, иллюстрации, резюме, перечень ссылок и т.д.), лекции, обзорные - до 15 страниц, краткие сообщения, рецензии - до 5 страниц, другие материалы (исторические очерки, юбилеи) - 2-3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

К статье прилагаются:

- официальное направление установленного образца, с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью;
- заключение о биоэтической экспертизе,
- данные об авторах: ФИО, научная степень, ученое звание, место работы, должность, контактный телефон, e-mail и почтовый адрес для переписки.

Структура статьи

1. В заголовке статьи указывают: УДК (универсальный десятичный классификатор), инициалы и фамилия автора (авторов), название статьи; название организации (учебное заведение, НИИ, ЛПУ и т.д.), где выполнена работа, в именительном падеже, с обязательным указанием ведомственной принадлежности; страну, город.

Данный блок информации должен быть представлен как на украинском / русском, так и английском языках. Фамилии авторов рекомендуется указывать так, как в предыдущих публикациях или транслитерацией по системе BGN (Board of Geographic Names) <http://www.slovnuk.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 ЕГРПОУ 37905676,
№ свидетельства плательщика НДС 200007843, ИНН 379056726511
Контактный телефон: 044-3313822
e-mail: d_vita@list.ru
Расчетный счет: 26001060743841 в КГРУ ПАО «КБ» Приват Банк », МФО 321842

Подписной индекс журнала «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»: 89773.

Подписка на 2017 год проводится через редакционный отдела журнала. Образец анкеты подписки представлены на сайте Ассоциации неонатологов Украины

web: <http://neonatology.com.ua> Заполненную анкету присылать на e-mail: d_vita@list.ru

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

Chapters of the journal:

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
- Results of theses and scientific-research works:
 - Neonatology
 - Resuscitation and intensive care of newborns
 - Neonatal surgery
 - Perinatal medicine
 - Pediatrics
 - Medical genetics
 - Clinical pharmacology
 - Physiology and pathophysiology
 - Pathomorphology
 - Ethics, deontology, perinatal psychology
- Clinical lectures
- Review articles
- News of evidence-based medicine
- Discussion club
- Practical cases
- Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
- News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
- Postgraduate education of physicians
- Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian and Russian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

The article is supplied with:

- official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed;
- conclusion of bioethics expertise;
- information about authors: full name, academic degree, academic rank, place of work, position, contact telephone, E-mail and address for correspondence.

Structure of the article

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.
2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian and Russian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval – 1,5; margins –2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),
3. Key words: in English, Ukrainian and Russian (separation mark ";").
4. The text of the article should contain the following parts:
 - when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);
 - lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;
 - review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;
 - practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables are given on separate pages; figures and photos – separate files in JPG format with a good quality. Their place in the article should be marked on margins; their number should be minimal (no more than three) and correspond to the content of the article. Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the

same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (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 журналу - д.м.н., професор Годованець Ю.Д.
Відповідальний редактор електронної версії журналу в системі OJS - к.м.н. Годованець О.С.
Технічний редактор журналу - к.м.н. Бабінцева А.Г.
Коректор літературного тексту - Стахова Т.С.
Редагування англійського тексту – Ушко Т.В.
Дизайн та комп'ютерна верстка – Кудін Н.П.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу
правовласників

Підписано до друку 15.12.2016. Формат 64X90/9. Папір офсетний
Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.

Ум-друк. арк. 17.0
Тираж 1000 пр. Зам _____
Віддруковано: ТОВ "Типографія "Глосс".
02094 м. Київ, бул. Верховної Ради, буд. 21-а оф.78
тел./факс.: 044 586 43 59

Видавництво «КЖД «Софія»
Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.

