



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

# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

---

## NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T. VII, № 1(23), 2017





## **Шановні колеги!**

Завдяки реформуванню перинатальної допомоги, яке стартувало на основі Указу Президента України від 12.03.2010 р. щодо впровадження програми економічних реформ на 2010-2014 рр., проводиться активна реорганізація і модернізація системи високоспеціалізованої медичної акушерсько-гінекологічної та неонатальної допомоги, імплантується чітке розмежування рівнів надання медичної допомоги. В Україні впроваджено систему регіоналізації перинатальної допомоги, розробляються нові методи діагностики та лікування в акушерстві та неонатології, які базуються на засадах доказової медицини. Реформування перинатальної допомоги триває і на сьогоднішній день розглядається як важлива складова реформи охорони здоров'я України в цілому, а її метою є зниження показників материнської, перинатальної та малюкової захворюваності, інвалідності та смертності.

Відкрито і активно працюють 11 перинатальних центрів III рівня, 5 перинатальних центрів II рівня, покращився доступ і підвищилася якість надання високоспеціалізованої мультидисциплінарної допомоги дівчаткам, жінкам, роділлям, породіллям та новонародженим в Україні. Отримавши сучасне обладнання, знання і певний досвід, ми навчилися надавати інтенсивну допомогу, виходжувати і лікувати новонароджених з перинатальною патологією, передчасно народжених дітей і, що особливо важливо, - дітей з екстремально низькою масою при народженні. Вже десять років як в Україні розпочалася реєстрація дітей з терміном гестації 22 тижні і масою тіла від 500 г, і з року в рік частота передчасних пологів неухильно зростає. На сьогодні залишаються проблемними питання збереження життя та здоров'я даної категорії новонароджених, наряду з доношеними дітьми, які мають наслідки перинатальної патології.

Ми не стоїмо на місці! Ми вчимося, розвиваємося, активно вивчаємо міжнародний досвід наших європейських колег, освоюємо сучасні технології надання медичної допомоги новонародженим. У нас попереду багато звершень і перемог! Удачі, сил і терпіння нам всім!

Важливою складовою успіху є підготовка висококваліфікованих кадрів медичних працівників, які надають допомогу матерям та новонародженим. Поряд із реформуванням системи охорони здоров'я в Україні стартувала реформа вищої медичної освіти. Проблеми і перспективи розвитку неонатології як дисципліни і медичної галузі на етапі сьогоднішнього потребують ретельного обговорення за участю організаторів охорони здоров'я, науковців та лікарів практичної охорони здоров'я.

Редакційна колегія часопису «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» запрошує для дискусії в режимі міждисциплінарної інтеграції шановних колег неонатологів, акушерів-гінекологів, дитячих неврологів, хірургів, медичних генетиків та лікарів загальної практики-сімейної медицини!

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**



# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

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

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

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

## НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медичинський науково-практичний 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 та 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:

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

### Наукові консультанти:

**Антипкін Ю.Г.** – академік НАМН України, д.м.н., професор, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»  
**Резніков О.Г.** – член-кореспондент НАН, академік НАМН України, д.м.н., професор, завідувач відділом ендокринології репродукції і адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Гречаніна О.Я.** – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ «Харківський державний медичний університет МОЗ України»  
**Дронова В.Л.** – д.м.н., перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»  
**Шуцько Є.Є.** – д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний неонатолог МОЗ України  
**Горбатюк О.М.** – д.м.н., професор кафедри дитячої хірургії НМАПО ім. П.Л. Шупика  
**Задорожна Т.Д.** – д.м.н., професор, завідувач лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

### Наукові редактори розділів журналу:

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

---

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

### НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)  
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)  
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)  
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)  
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)  
Коржинський Ю.С. (м. Львів, Україна)  
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)  
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)  
Мавропуло Т.К. (м. Дніпропетровськ, Україна)  
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)  
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)  
Гулєв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)  
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)  
Караваєва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)  
Кривченя Д.Ю. (м. Київ, Україна)  
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)  
Лосєв О.О. (м. Одеса, Україна)  
Македонський І.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)  
Немілова Т.К. (м. Санкт-Петербург, Росія)  
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

### АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)  
Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)  
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)  
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)  
Венцківський Б.М. (м. Київ, Україна)  
Воробієва 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)  
Дубосарська З.М. (м. Дніпропетровськ, Україна)  
Жук С.І. (м. Київ, Україна)  
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)  
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)  
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)  
Папіташвілі О.М. (м. Тбілісі, Грузія)  
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)  
Потапов В.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)  
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)  
Сімрок В.В. (м. Луганськ, Україна)  
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)  
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)  
Чайка В.К. (м. Донецьк, Україна)

### ПЕДІАТРІЯ:

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

Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)  
Кривопустов С.П. (м. Київ, Україна)  
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)  
Поліщук М.І. (м. Чернівці, Україна)  
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)  
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)  
Сокольник С.В. (м. Чернівці, 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

Гелішвілі 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:

Воробієва О.В. (м. Київ, Україна)  
Жданович О.І. (м. Київ, Україна)  
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)  
Лінчевський Г.Л. (м. Донецьк, Україна)  
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)  
Писарев А.О. (м. Київ, Україна)  
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:

Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)  
Гончар В.В. (м. Київ, Україна)  
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)  
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)  
Пругула В.П. (м. Київ, Україна)  
Руденко С.О. (м. Київ, Україна)  
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)  
**АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:**  
Астахов В.М. (м. Донецьк, Україна)  
Венцківська І.Б. (м. Київ, Україна)  
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)  
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)  
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)  
Тучкіна І.О. (м. Харків, Україна)  
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

### ПЕДІАТРІЯ:

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

### КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

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 № 8 від 23 лютого 2017 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](mailto: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

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

**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.

**ЗМІСТ**

<i>Є.Є. Шунько, О.В. Воробйова, О.Т. Лаक्षा, Т.В. Кончаковська, Ю.Ю. Краснова, О.О. Костюк</i> ФОРМУВАННЯ КЛІНІЧНОГО МИСЛЕННЯ В ПІСЛЯДИМЛЮМНІЙ ПІДГОТОВЦІ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «НЕОНАТОЛОГІЯ».....	5
<i>Л.В. Мельничук, Ю.Д. Годованець, І.В. Кошурба</i> АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ НАДАННЯ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ У МІСТІ ЧЕРНІВЦЯХ.....	8

**РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ  
ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ****НЕОНАТОЛОГІЯ**

<i>Н.Л. Аряев, И.М. Шевченко, Х.М. Эль-Мезевги, Н.В. Шевченко</i> ИММУННАЯ СИСТЕМА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	14
<i>О.П. Борисюк, Д.О.Добрянський</i> ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇЇ ВАЖКОСТІ.....	19
<i>О.І. Оболонський, В.І. Снісарь, О.Ю. Оболонська</i> ВПЛИВ РЕСТРИКТИВНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА ТЕРМІН ЗАКРИТТЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	28

**НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ ТА АНЕСТЕЗИОЛОГІЯ**

<i>О.М.Горбатюк, К.Т.Берцун, Ю.П.Паламарчук, О.О.Фомін</i> ХІРУРГІЧНА КОРЕКЦІЯ ГАСТРОШИЗИСУ І ОМФАЛОЦЕЛЕ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З УРАХУВАННЯМ СТУПЕНЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОГО ТИСКУ.....	34
<i>Т.В. Мартинюк, О.М. Романюк, В.Ф. Мартинюк, О.М.Горбатюк, В.С. Селюк, П.В. Руцький</i> ХІРУРГІЧНЕ ЗАКРИТТЯ ВІДКРИТОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ – СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ.....	40

**ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА**

<i>В.В. Бендас</i> ТАКСОНОМІЧНИЙ СКЛАД І ПОПУЛЯЦІЙНИЙ РІВЕНЬ АВТОХТОННОЇ ТА АЛОХТОННОЇ МІКРОБІОТИ ВУЛЬВОВАГІНАЛЬНОГО ВМІСТУ У ЖІНОК ІЗ НЕПІДІДНІСТЮ І ТИПУ.....	46
<i>І.Р. Ніцович, О.М. Юзько, О.А. Андрієць, А.В. Семеняк</i> ОСОБЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИДАТКІВ МАТКИ.....	53
<i>А.В. Семеняк, О.М. Юзько, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович, В.В. Дикусаров</i> ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ.....	57
<i>К.В. Дяк, О.М. Юзько</i> ПРИЧИННІ ФАКТОРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ (НОВИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ).....	62

**МОРФОЛОГІЯ І ПАТОМОРФОЛОГІЯ**

<i>О.В. Лазарук, І.С. Давиденко, А.І. Попович, О.І. Гуменяк, В.Т. Люпак</i> ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ БІЛКІВ У ОКРЕМИХ СТРУКТУРАХ ПРОТОВОЇ КАРЦИНОМИ ТА ФІБРОАДЕНОМИ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (ГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НА «КИСЛІ» ТА «ОСНОВНІ» БІЛКИ).....	69
--	----

**CONTENTS**

<i>Ie.Ie.Shunko, O.V. Vorobiova, O.T. Laksha, T.V. Konchakovska, Y.Y. Krasnova, E.O. Kostuk</i> FORMATION CLINICAL THINKING IN THE POSTGRADUATE EDUCATING OF MEDICAL INTERNS IN SPECIALTY «NEONATOLOGY».....	5
<i>L.V. Melnychuk, Y.D. Hodovanets, I.V. Koshurba</i> CURRENT ISSUES NEWBORN CARE IN CHERNIVTSI.....	8

**RESULTS THESIS  
AND SCIENTIFIC - RESEARCH****NEONATOLOGY**

<i>N.L. Aryaev, I.M. Shevchenko, H.M. El-Mezewghi, N.V. Shevchenko</i> THE IMMUNE SYSTEM OF PREMATURE INFANTS.....	14
<i>O. Borysiuk, D. Dobryanskyi</i> FEATURES OF THE COMPLEX TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PRETERM INFANTS DEPENDING ON ITS SEVERITY.....	19
<i>A.I. Obolonskiy, V.I. Snisar, O.J. Obolonskaya</i> INFLUENCE OF RESTRICTIVE FLUID THERAPY ON THE TIMING OF CLOSING OF THE DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM INFANTS.....	28

**NEONATAL SURGERY AND ANESTHESIOLOGY**

<i>O.M.Gorbatyuk, K.T.Bertsun, Yu.P.Palamarchuk, O.O.Fomin</i> SURGICAL CORRECTION OF GASTROSCHISIS AND OMPHALOCELE IN NEWBORNS WITH REGISTRATION OF ABDOMINAL PRESSURE LEVEL.....	34
<i>T.V. Martinyuk, O.M. Romanyuk, V.F. Martinyuk, O.M.Gorbatyuk, V.S. Selyuk, P.V. Rutskiy</i> TTHE SURGICAL CLOSING A PATENT DUCTUS ARTERIOSIS (PDA) IN PREMATURE NEWBORNS - MODERN APPROACH TO THE PROBLEM.....	40

**PERINATAL MEDICINE**

<i>Bendas V.V.</i> TAXONOMIC COMPOSITION AND POPULATION LEVEL OF AUTOCHTHONOUS AND ALOCHTONOUS MICROBIOTA OF VULVOVAGINAL CONTENT IN WOMEN WITH INFERTILITY OF TYPE I.....	46
<i>I.R. Nytsovyeh, O.M. Yuzko, O.A. Andriyets, A.V. Semenyak</i> FEATURES ANTIBIOTIC THERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE UTERUS.....	53
<i>A.V. Semenyak, O.M. Yuzko, O.A. Andriyets, I.R. Nytsovyeh, V.V. Dikusarov</i> PATHOGENETIC APPROACH TO TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF FEMALE GENITALS.....	57
<i>K.V. Dyak, A.M. Ysko</i> CAUSATIVE FACTORS OF PREMATURE BIRTH (A NEW LOOK AT THE PROBLEM).....	62

**МОРФОЛОГІЯ І ПАТОМОРФОЛОГІЯ**

<i>O.V. Lazaruk, I.S. Davydenko, A.I. Popovych, O.I. Humeniak, V.T. Liupak</i> SOME PROPERTIES OF PROTEIN STRUCTURES IN DUCTAL BREAST CARCINOMA AND FIBROADENOMA (HISTOCHEMICAL RESEARCH ON «ACIDIC» AND «BASIC» PROTEINS).....	69
--	----

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ	ANALYTICAL REVIEWS
<p><i>I.V. Lastivka, M.O. Ryznychuk, Л.Ю. Хлунівська, А.В. Мигалчан</i> ГЕНЕТИЧНІ ФОРМИ НЕДОСТАТНОСТІ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНУ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ТА ДІАГНОСТИКИ.....74</p>	<p><i>I.V. Lastivka, M.O. Ryznychuk, L.Yu. Khlunovska, A.V. Myhalchan</i> GENETIC FORMS OF GROWTH HORMONE INSUFFICIENCY, PECULIARITIES OF CLINIC AND DIAGNOSTIC.....74</p>
ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ	CASE STUDIES
<p><i>В.В. Біла, В.М. Тишкевич, Н.П. Бондаренко, А.О. Трохименко</i> НЕІМУННА ВОДЯНКА ПЛОДА У ТРЕТЬОМУ ТРИМЕСТРІ: ДОСВІД ДІАГНОСТИКИ, ТАКТИКА РОЗРОДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНОГО.....77</p> <p><i>О.В. Воробйова, С.Є. Шуцько, Т.П. Іванова, О.М. Бакаєва, Л.В. Ніконова 1, Т.В. Голота</i> ВРОДЖЕНИЙ ГІПОВЕНТИЛЯЦІЙНИЙ СИНДРОМ В НЕОНАТАЛЬНІЙ ПРАКТИЦІ.....81</p>	<p><i>V.V. Bila, V.M. Tischkevich, N.P. Bondarenko, A.O. Trokhymenko</i> NON-IMMUNE HYDROPS FETUS IN THE THIRD TRIMESTER: THE EXPERIENCE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT TACTICS DELIVERY INFANT.....77</p> <p><i>O.V. Vorobiova, Ie.Ie. Shuncko, T.P. Ivanova, O.M. Bakaieva, L.V. Nikonova, T.V. Holota</i> CONGENITAL HYPOVENTILATION SYNDROME IN NEONATAL PRACTICE.....81</p>
РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ	RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN PRACTICE
<p><i>Ю.В.Котлова, Т.С.Герасимчук, В.О.Сліпко</i> ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА ІМУННУ ВІДПОВІДЬ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ.....86</p> <p><i>Д.О.Добрянський</i> ВИКОРИСТАННЯ БІЛКОВОЇ ДОБАВКИ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХАРЧОВИХ ПОТРЕБ ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ.....89</p>	<p><i>J.V.Kotlova, T.S.Gerasimchuk, V.A.Slipko</i> EFFECT OF VITAMIN D ON THE IMMUNE RESPONSE IN INFANTS WITH RESPIRATORY INFECTIONS.....86</p> <p><i>D. Dobryansky</i> THE USE OF PROTEIN SUPPLEMENTS TO ENSURE NUTRITIONAL NEEDS OF VERY PRETERM BABIES.....89</p>
НОВИНИ	NEWS
<p><i>О.В. Балясна</i> УКРАЇНСЬКА ПАЦІЄНТСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «РАННІ ПТАШКИ» ВІДВІДАЛА 13-Й З'ЇЗД БАТЬКІВ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ У НІМЕЧЧИНІ.....99</p> <p>ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА».....101</p>	<p><i>О.В. Балясна</i> УКРАЇНСЬКА ПАЦІЄНТСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «РАННІ ПТАШКИ» ВІДВІДАЛА 13-Й З'ЇЗД БАТЬКІВ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ У НІМЕЧЧИНІ.....99</p> <p>REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE».....101</p>

Є.Є. Шунько, О.В. Воробйова,  
О.Т. Лакша, Т.В. Кончаковська,  
Ю.Ю. Краснова, О.О. Костюк

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

**Резюме.** У статті представлено нові сучасні підходи до підготовки лікарів в інтернатурі за спеціальністю «Неонатологія». Визначені переваги застосування алгоритмів в процесі навчання, формування мотивацій професійного розвитку та клінічного мислення для забезпечення сучасного професійного рівня фахівця при наданні медичної допомоги новонародженим.

**Ключові слова:** неонатологія; лікарі-інтерни; клінічне мислення; діагностичний алгоритм; післядипломна освіта.

Професійність медичних кадрів визначається їх здатністю виконувати потреби галузі та пацієнтів відповідно до сучасних стандартів медичної допомоги.

Сучасна неонатологія є високотехнологічним напрямком медичної допомоги дітям і потребує формування знань та практичної підготовки лікарів з фізіології новонароджених, перинатальної патології, інтенсивної терапії та виходжування передчасно народжених дітей. Післядипломна підготовка створює умови для освоєння теоретичної бази з питань анатомо-фізіологічних особливостей організму плода та новонародженого, особливостей формування патофізіологічних процесів як у плода, так і новонародженого та передчасно народженої дитини в умовах впливу різноманітних факторів ризику. При проведенні діагностики та лікування новонароджених з перинатальною патологією та передчасно народжених дітей необхідно аналізувати особливості перебігу вагітності та пологів, враховувати стан репродуктивного здоров'я матері [7, 8].

Саме викладачі кафедри повинні допомогти молодому лікарю засвоїти значний обсяг теоретичного матеріалу, практичні навички, важливо навчити клінічному мисленню. Перед викладачем стоять наступні завдання:

- допомога у формуванні знань з неонатології;
- навчити виділяти головне при проведенні діагностики та лікування патології новонароджених;
- розвиток творчого потенціалу лікарів-інтернів з використанням сучасних методів навчання, особистісно-орієнтованого підходу до навчання;
- поліпшення успішності навчання з неонатології;
- розвиток у інтернів бажання та формування мотивації займатися навчально-дослідною роботою з неонатології;
- організація самостійної роботи лікарів-інтернів;
- формування професійних комунікацій та згуртування колективу лікарів-інтернів, які навчаються;
- допомога отримання першого досвіду науково-дослідної роботи;
- участь у кафедральних клінічних і науково-практичних конференціях молодих вчених;
- розвиток почуття відповідальності, співчуття, готовності допомогти дитині.

Викладач пропонує інтернам різні види діяльності, враховуючи індивідуальні особливості, здібності, базовий рівень підготовки, бажання. При підготовці матеріалів обговорюються теоретичні питання, проводиться клінічний розбір тематичних хворих, демонстрація сучасного обладнання, що використовується в неонатології (кувети, апарати ШВЛ, СРАР, монітори, інфузійні насоси для парентерального харчування, фототерапії та ін.), створюються фотоальбоми і відеофільми. Лікарі-інтерни свій власний клінічний досвід та результати самостійної роботи представляють на семінарських заняттях та клінічних конференціях у вигляді мультимедійних презентацій з аналізом клінічних випадків, даними літератури та обговоренням проблеми. Таке навчання сприяє формуванню клінічного мислення та спільної роботи у майбутніх лікарів.

Мислення визначається як опосередковане і узагальнене пізнання предметів і явищ реальної дійсності в їх загальних і істотних ознаках і властивостях, в їх зв'язку і стосунках, а також на основі отриманих узагальнених знань. З точки зору ефективності виділяють два протилежних, і в той же час взаємодоповнюючих способів мислення: асоціативний та алгоритмічний [4].

Асоціативний спосіб мислення припускає рішення задачі по аналогії з чимось вже відомим, знайомим, тобто методом асоціацій. Ефективність подібного способу мислення є низькою, рішення приймаються стихійно, динаміка самого процесу ухвалення рішення знаходиться, в основному, поза свідомістю, а тому погано керується [1].

Алгоритмічний спосіб мислення можливий лише за наявності у індивідуума установки на ухвалення оптимального рішення. Його можна характеризувати як тотальний, -такий, що вимагає високого рівня мобілізації мотиваційних, інформаційних і енергетичних ресурсів людини. Для ухвалення ефективного рішення потрібне знання предметної області, володіння якомога повною інформацією про неї [2]. Тому дослідження предметної області – перший етап вирішення проблеми. Відповідно до поставленої мети необхідно розробити план дій або алгоритм, що представляє послідовність стандартних операцій з як найпо-

внішим обліком структури предметної області. Здатність індивідууму до складання такого плану визначає ключову роль алгоритмічного способу мислення [2, 5].

Традиційне клінічне навчання орієнтоване на пізнання механізмів розвитку захворювань на підставі знань з біохімії, анатомії, фізіології та інших фундаментальних наук. Вони визначають науковий світогляд інтернів і переважно індуктивний метод мислення. Вже на етапі вивчення фундаментальних теоретичних розділів дисципліни необхідно формувати у лікаря-інтерна навички системного аналізу патофізіологічних ситуацій, клінічного мислення, виховання соціальної й професійної мобільності, комунікативності.

На етапі післядипломної підготовки лікарів-інтернів важливо створити умови для самостійного творчого оволодіння результатами міжнародних рандомізованих клінічних досліджень, сучасними науковими та клінічними розробками, стандартами надання медичної допомоги новонародженим на підставі доказової медицини. Для інтерна, як майбутнього фахівця, важливо не лише осмислити і засвоїти інформацію, але й опанувати способи її практичного використання і прийняття рішень, що особливо важливо у процесі післядипломної освіти лікарів.

За подібних умов зменшується частка прямого інформування і розширюється застосування інтерактивних форм і методів роботи лікарів-інтернів під керівництвом викладача кафедри і повноцінної самостійної роботи, чергувань сумісно з лікарями неонатологами у неонатальних відділеннях, відділеннях інтенсивної терапії і постінтенсивного догляду новонароджених, пологових залах на базі перинатальних центрів, пологових будинків.

Найважливіше завдання медичної освіти – формування і розвиток у майбутнього лікаря клінічного мислення – вирішує підготовка лікаря-інтерна на клінічних базах, у тому числі в перинатальних центрах, неонатальних відділеннях обласних дитячих лікарень, НДСЛ «ОХМАТДИТ» з мультидисциплінарним підходом щодо надання медичної допомоги новонародженим з перинатальною патологією та передчасно народженим дітям.

Клінічне мислення – це специфіка розумової діяльності лікаря, що забезпечує ефективне використання даних науки і особистого професійного досвіду стосовно конкретного хворого. Для лікаря важливий аналітико-синтетичний тип сприйняття і спостереження, здатність охопити картину захворювання як в цілому, так і в деталях. Вирішальною для клінічного мислення є здатність до розумової побудови синтетичної картини хвороби, переходу від сприйняття зовнішніх проявів захворювання до відтворення його «внутрішнього перебігу» [4,5].

Відповідно до сучасної нормативної бази післядипломної освіти передбачено уміння лікарем-інтерном оцінити стан новонародженого, забезпечити стабілізацію стану та реанімаційну допомогу дитині при народженні, надати невідкладну допомогу новонародженому, проводити інтенсивну

терапію, диференційну діагностику патологічних станів та захворювань новонароджених, поставити попередній діагноз, призначити план діагностичних заходів, визначити тактику ведення та лікування хворої дитини.

Для досягнення цієї кінцевої мети навчання безперечно роль мають уміння лікаря-інтерна провести аналіз материнського анамнезу, перебігу вагітності, ведення пологів, стану дитини після народження, даних об'єктивного обстеження новонародженого з перинатальною патологією та передчасно народженої дитини, інтерпретацію результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження, відпрацювання яких проводиться на кожному практичному занятті.

Підготовка фахівців за спеціальністю «Неонатологія» на усіх етапах післядипломного навчання у вищому навчальному закладі підпорядковане досягненню вищезазначених цілей. Особливо цей аспект навчання переважно представлений на кафедрі, де проходить очна частина навчання і підготовка до заключного випускного іспиту в інтернатурі. Алгоритмічний підхід є сучасним та необхідним при викладанні клінічної дисципліни. Важливо відмітити, що необхідність звертати увагу на синдромний підхід до навчання вже на пропедевтичних клінічних дисциплінах додипломної освіти пропонують ряд авторів [1-3].

Діагностичний алгоритм - це набір інструкцій, який описує порядок дій лікаря для встановлення діагнозу певного захворювання. Діагностичний алгоритм оптимізує мислення людини та сприяє безпеці пацієнта. Діагностичний алгоритм - це шлях до теоретично досяжних результатів професійної діяльності в усіх її сферах, де потрібне розпізнавання будь-яких схожих явищ [1].

Застосування алгоритмів в навчанні лікарів-інтернів сприяє формуванню клінічного мислення і використовується на кафедрі неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика впродовж багатьох років. У процесі підготовки методичних матеріалів до практичних занять більше 20 років тому були створені перші діагностичні алгоритми, які стали орієнтовною основою дій лікарів-інтернів і увійшли до методичних вказівок для аудиторної і позааудиторної підготовки лікарів-інтернів, а також навчально-методичних посібників, банків тестових і ситуаційних завдань, що створені на кафедрі.

Висновки. Використання алгоритмів диференціальної діагностики є доцільним і важливим у досягненні цілей навчання на етапі післядипломної освіти. Створення діагностичних алгоритмів потребує достатнього професійного рівня викладача, аналізу наукових джерел, даних доказової медицини, але в подальшому їх використання полегшує процедуру навчання і сприяє формуванню клінічного мислення лікарів.

Застосування алгоритмів підвищує ефективність навчання і може бути корисним не лише на додипломному рівні освіти, але й на післядипломному етапі навчання.



## Література

1. Педанов ЮФ, Макулькін РФ, Даниленко АІ. Алгоритми засвоєння знань і здобуття практичних навичок у системі морфо-функціональних наук у ВУЗах I-II рівнів акредитації. Медична освіта. 2003;1:18-21.
2. Бойчук АВ, Олійник НМ, Гута ВС, Шандріна ВС, Коптюк ВІ, Маланчин ІМ, та ін. Використання навчальних алгоритмів для підвищення ефективності проведення практичних занять з акушерства та гінекології з лікарями інтернами. Медична освіта. 2001;4:25-6.
3. Бугай БГ, Андрейчин СМ, Чернець ТЮ, Бількевич НА, Руда ММ, Верещагіна НЯ, та ін. Кардіocereброваскулярні синдроми: мотиви необхідності вивчення їх на пропедевтиці внутрішніх хвороб. Медична освіта. 2008;4:38-40.
4. Волосовець ОП. Питання якості освіти в контексті впровадження засад Болонської декларації у вищій медичній школі. Медична освіта. 2005;2:12-6.
5. Прохоров ЕВ, Воробьева ОВ. Пути совершенствования качества преподавания неонатологии студентам 6 курса педиатрического факультета. Смоленский медицинский альманах. 2015;2:229-31.
6. Шунько ЄЄ, Лакша ОТ, Краснова ЮЮ. Питання післядипломної підготовки лікарів неонатологів на сучасному етапі – забезпечення якості та ефективності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013;3(2):6-12.
7. Шунько ЄЄ. Стратегічні напрямки медичної допомоги новонародженим в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(3):11-4.

### ФОРМИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ В ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ-ИНТЕРНОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «НЕОНАТОЛОГИЯ»

*Е.Е. Шунько, О.В. Воробьева, О.Т. Лакша,  
Т.В. Кончаковская, Ю.Ю. Краснова,  
Е.А. Костюк*

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

**Резюме.** В статье представлены новые современные подходы к подготовке врачей в интернатуре по специальности «Неонатология». Определены преимущества использования алгоритмов в процессе обучения, формирование мотиваций профессионального развития и клинического мышления для обеспечения современного профессионального уровня специалиста при оказании медицинской помощи новорожденным.

**Ключевые слова:** неонатология; врачи-интерны; клиническое мышление; диагностический алгоритм; последипломное образование.

#### Контактна інформація:

**Шунько Єлизавета Євгенівна** – доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м.Київ, Україна).

**Контактна адреса:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра неонатології, вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112, Україна

**Контактний телефон:**  
+38(044) 236-09-61, 238-08-58;  
**e-mail:** dr\_shunko @ mail.ru

#### Контактная информация:

**Шунько Елизавета Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующая кафедрой неонатологии Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика (г.Киев, Украина).

**Контактный адрес:** Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, кафедра неонатологии, ул. Дорогожицкая, 9; Киев, 04112, Украина.

**Контактный телефон:**  
(044) 236-09-61, 238-08-58.  
**e-mail:** dr\_shunko @ mail.ru

### FORMATION CLINICAL THINKING IN THE POSTGRADUATE EDUCATING OF MEDICAL INTERNS IN SPECIALTY «NEONATOLOGY»

*Ie.Ie.Shunko, O.V. Vorobiova, O.T. Laksha,  
T.V. Konchakovska, Y.Y. Krasnova,  
E.O. Kostuk*

National Medical Academy  
of Postgraduate Education  
named after P.L.Shupik  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** The article presents the new modern approaches training of medical interns in «Neonatology». The advantages of using algorithms in the learning process, formation the motivation of professional development and clinical thinking for the modern professional-level specialist in the provision of medical care for newborns.

**Keywords:** neonatology; medical interns; clinical thinking; diagnostic algorithm; postgraduate education.

#### Contact Information:

**Shunko Elizabeth** – MD, Professor, Honored Worker of Science of Ukraine, Head of the Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik (Kyiv, Ukraine)

**Contact address:** National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik Department of Neonatology, Dorogozhitska str., 9; Kyiv, 04112, Ukraine.

**Phone:** (044) 236-09-61, 238-08-58.  
**e-mail:** dr\_shunko @ mail.ru

УДК: 616-053.31-08(477.85)  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.2

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ НАДАННЯ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ У МІСТІ ЧЕРНІВЦЯХ

Л.В. Мельничук <sup>1</sup>, Ю.Д. Годованець <sup>1</sup>,  
І.В. Кошурба <sup>2</sup>

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет» <sup>1</sup>,  
КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1» <sup>2</sup>  
(м. Чернівці, Україна)

**Резюме.** В статті представлені результати аналізу неонатальної смертності за період 2014-2016 рр. у м. Чернівцях. В структурі неонатальної смертності за останні роки переважають втрати недоношених дітей, а саме з екстремально низькою вагою (до 1000 г) та дуже низькою вагою тіла (до 1500 г) при народженні. У нозологічній структурі перше місце займає синдром дихальних розладів недоношених дітей. Збільшилася кількість дітей з уродженими вадами розвитку. Відкриття перинатального центру в Чернівецькій області надасть змогу прискорити впровадження сучасних методів діагностики та лікування новонароджених, здійснити організаційні заходи щодо створення єдиної програми катamnестичного спостереження та реабілітації дітей з перинатальною патологією.

**Ключові слова:** новонароджений; неонатальна смертність; синдром дихальних розладів.

Малюкова, неонатальна та перинатальна смертність є важливими медико-демографічними показниками, що найбільш об'єктивно віддзеркалюють стан здоров'я населення, рівень соціально-економічного розвитку суспільства та системи охорони здоров'я. Стан здоров'я новонародженої дитини залежить від репродуктивного та соматичного здоров'я батьків, їх усвідомленого ставлення до планування вагітності та народження дитини, перебігу вагітності та пологів, доступності до основних перинатальних послуг та, у разі потреби, до спеціалізованої медичної допомоги, а також, забезпечення необхідного обсягу та якості медичної допомоги на подальших етапах [5]. Встановлено, що в Україні у структурі зареєстрованих народжених за ознакою маси тіла питома вага новонароджених живими і мертвими з екстремально низькою (500–999 г) і дуже низькою (1000–1499 г) вагою була значно меншою, порів-

няно з даними міжнародних досліджень, при рівнях їх виживання, що істотно перевищили показники розвинутих країн світу [2]. Зміна вікової та нозологічної структури втрат немовлят в останні роки вимагає ефективної реорганізації існуючої системи, створення умов для інтенсивної допомоги новонародженим, розвитку неонатальної хірургії тощо [1,3,4].

Нами проведено аналіз рейтингових показників надання допомоги новонародженим у м. Чернівцях за період 2014-2016 рр.. Показник народжуваності у м. Чернівцях впродовж останніх трьох років має стійку тенденцію до зниження, а саме, з 10,3‰ - у 2014 році, 10,0‰ - у 2015 році до 9,5‰ - у 2016 році. Так, у порівнянні з 2014 роком, у 2016 році даний показник зменшився на 390 живих дітей, з 2015 роком – на 138 живих дітей. Абсолютна кількість дітей, народжених живими, у м. Чернівцях, представлена на рис. 1.

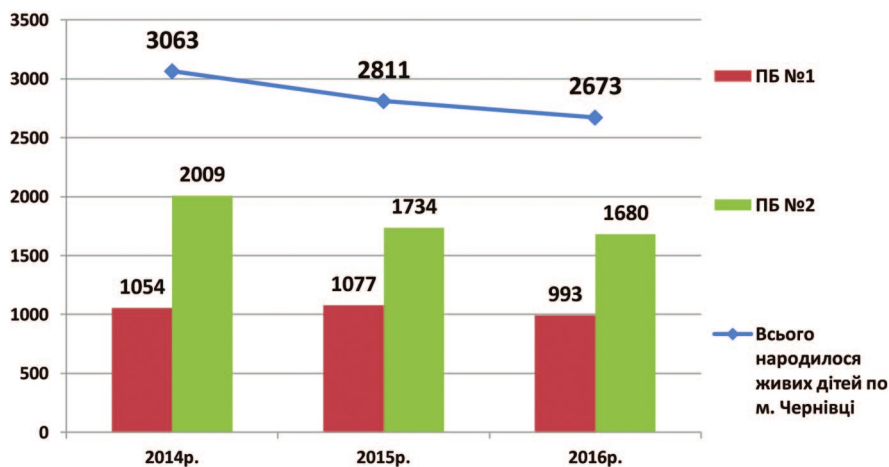
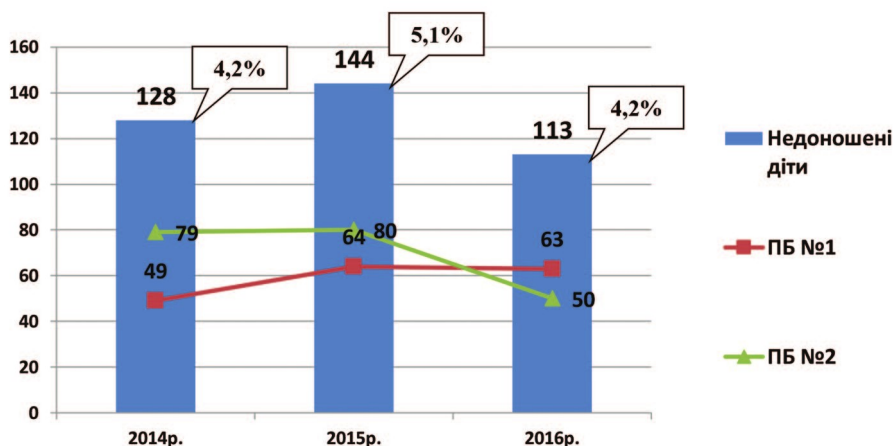


Рис.1. Показник кількості новонароджених за 2014-2016 рр. у пологових будинках м. Чернівці (абс. кільк.)

У структурі живонароджених дітей залишається стабільним показник передчасно народжених

дітей, який коливається в межах 4,2-5,1% впродовж останніх років (рис.2).



**Рис.2. Показник передчасно народжених дітей за період 2014-2016 рр. у пологових будинках м. Чернівці (абс. кільк., %)**

У структурі народження дітей м. Чернівців з урахуванням вагової категорії впродовж 2014-2016 рр. був високим показник народження дітей з ек-

стремально низкою масою тіла при народженні – відповідно 0,4, 0,3 та 0,5%, а також, дуже малою масою тіла при народженні – відповідно 0,8, 0,6 та 0,8%.

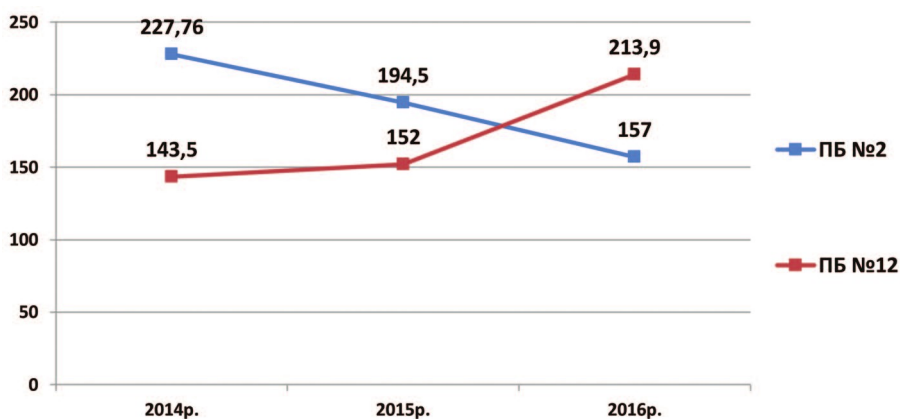
**Таблиця 1**

**Вагова структура народжених дітей у м. Чернівці за період 2014-2016рр. (абс. кільк.)**

Рік	Вагові категорії						
	500-999 г	1000-1499 г	1500-1999 г	2000-2499 г	2500-2999 г	3000-3499 г	3500 г і більше
2014 р.	13	24	42	101	582	1174	1127
2015 р.	9	17	40	135	419	1063	1128
2016 р.	14	22	30	152	382	1014	1059

Показник захворюваності серед новонароджених пологових будинків міста впродовж останніх років коливається в межах 143,5‰ – 213,9‰ у пологовому будинку №1 та 227,8‰ – 157,0‰ у пологовому будинку №2. (рис.3). Достатньо суттєву різницю в показниках захворюваності у 2016 році по поло-

вих будинках можна пояснити зменшенням загальної кількості пологів, а відповідно і нормальних пологів з народженням здорових дітей, у пологовому будинку №1. Слід відмітити, що у пологовому будинку №1 відбулося збільшення передчасно народжених дітей (6,3% проти – 2,9% у пологовому будинку №2).



**Рис.3. Показник захворюваності новонароджених у пологових будинках міста Чернівці за 2014-2016 роки (‰)**

Структуру захворюваності новонароджених переважно формують перинатальні причини. Структура втрат від перинатальних причин по пологових будинках міста виглядає наступним чином:

- пологовий будинок №1: I місце займає порушення церебрального статусу, II- пологовий травматизм, III – СДР та IV – асфіксії при народженні;
- пологовий будинок №2: I місце - порушення церебрального статусу, II місце - СДР, III – поло-

гові травми та IV – асфіксії при народженні.

Всього у пологових будинках м.Чернівців за 2016 рік померло 8 новонароджених (пологовий будинок №1 – 6 дітей, пологовий будинок №2 – 2 дитині), відповідно показник неонатальної смертності склав – 3,0%. Динаміка показника неонатальної смертності з урахуванням ранньої та пізньої неонатальної смертності протягом останніх трьох років представлена на рис. 4.

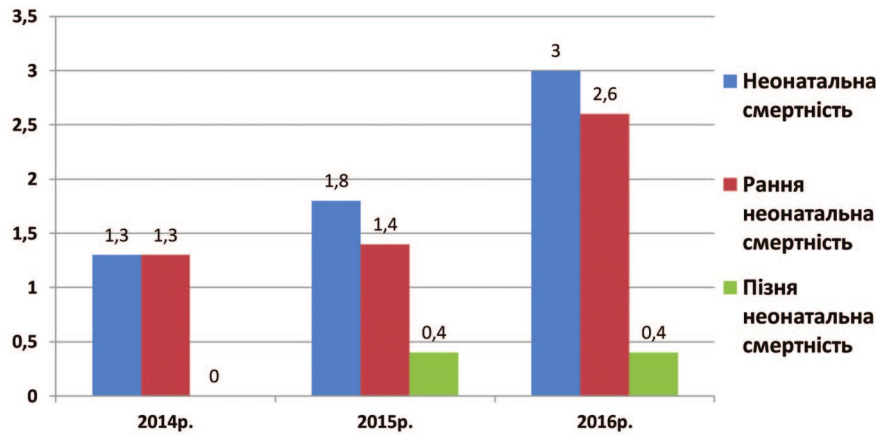


Рис.4. Показник неонатальної смертності в пологових будинках м. Чернівців, зокрема, ранньої та пізньої неонатальної смертності за період 2014-2016 рр. (‰)

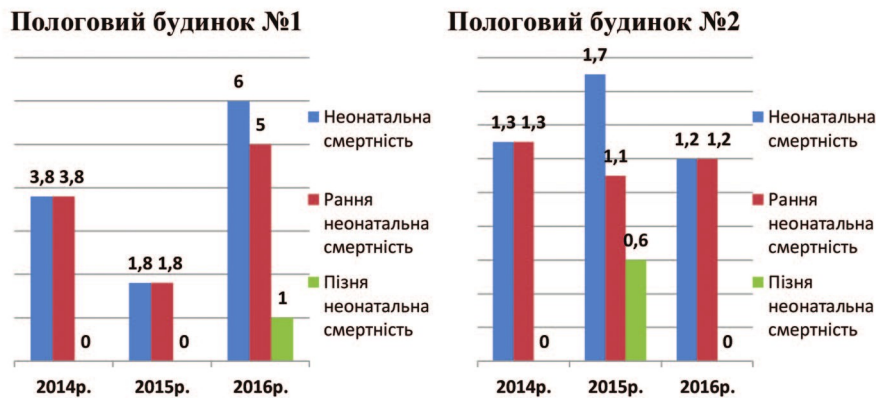


Рис.5. Структура неонатальної смертності (‰) по пологових будинках м. Чернівці за період 2014-2016 рр.

Відповідно структура неонатальної смертності по пологових будинках міста виглядає наступним чином.

У нозологічній структурі неонатальних втрат у пологових будинках м.Чернівців за 2016 рік домінують втрати від синдрому дихальних розладів (СДР), хвороби гіалінових мембран (ХГМ), на другому місці - втрати від асфіксії, синдрому аспірації меко-

нію (САМ), внутрішньошлуночкового крововиливу (ВШК) (рис.6). Слід відмітити, що основна частина дітей в ранньому неонатальному періоді втрачена у перші 3 доби життя, що склало відповідно у пологовому будинку №1 – 80%, у пологовому будинку №2 – 100%, що вказує на значну тяжкість стану дітей при народженні та некурабельність випадків.

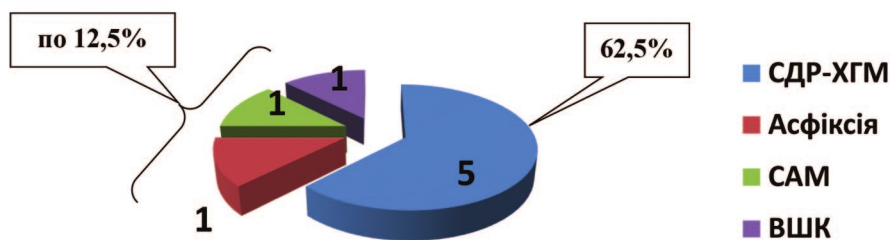


Рис.6. Нозологічна структура неонатальних втрат у 2016 році м. Чернівці (абс. кільк., %)

У структурі неонатальних втрат за ступенем зрілості та ваговою категорією дітей у пологових будинках 87,5% були передчасно народжені (рис.7).

Одним з рейтингових показників є показник виживання новонароджених дітей з урахуванням вагової категорії (табл.2).

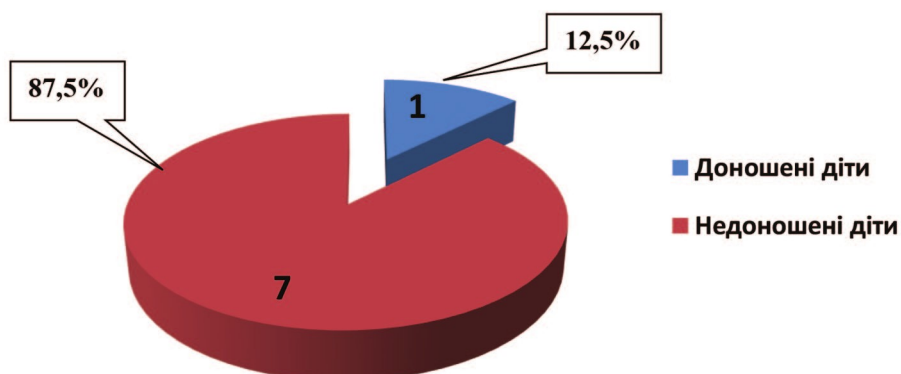


Рис.7. Структура неонатальних втрат за ступенем зрілості дітей у 2016 році (абс. кільк., %)

Таблиця 2

Рейтингові показники роботи неонатальних відділень пологових будинків м. Чернівці за 2016 рік (абс.кільк.)

Найменування	Вага тіла при народженні в грамах								Із загальної Кількості народжених - недоношені
	менше 500 г	500-999	1000-1499	1500-1999	2000-2499	2500-2999	3000-3499	3500 і більше	
Всього народжених:	1	22	49	82	211	759	1962	1667	270
Пологовий будинок №1	1	9	17	36	90	307	822	733	108
Пологовий будинок №2	-	13	32	46	121	452	1140	934	162
Померло – усього в пологових будинках	1	5	6	4	1	-	1	1	17
Пологовий будинок №1	1	3	6	-	-	-	1	-	10
Пологовий будинок №2	-	2	-	4	1	-	-	1	7
Померло в іншому ЛПЗ до 28 діб	-	3	2	-	2	-	1	-	7
Пологовий будинок №1	-	3	-	-	1	-	1	-	4
Пологовий будинок №2	-	-	2	-	1	-	-	-	3
Всього померло до 28 діб	1	8	8	4	3	-	2	1	24
Пологовий будинок №1	1	6	6	-	1	-	2	-	14
Пологовий будинок №2	-	2	2	4	2	-	-	1	10
% виживання в групі	0	63,6%	83,7%	95,1%	98,6%	100%	99,9%	99,9%	91,1%
Пологовий будинок №1	0	33,3%	64,7%	100%	98,8%	100%	99,7%	100%	87,0%
Пологовий будинок №2	-	84,6%	93,7%	91,3%	98,3%	100%	100%	99,9%	93,8%

Аналізуючи рейтингові показники, слід відмітити достатньо високий рівень виживання до 28 днів дітей в групі екстремально низькою масою тіла - 63,6% (пологовий будинок №1 - 33,3%, пологовий будинок №2 - 84,6%), у групі дітей з дуже малою масою тіла – 83,7% (пологовий будинок №1- 64,7%, пологовий будинок №2 - 93,7%), у групі дітей з малою масою тіла – 95,1% (пологовий будинок №1-100%, пологовий будинок №2 – 91,3%).

На даний показник має достатньо великий вплив матеріально-технічне забезпечення відділень інтенсивної терапії новонароджених по-

логових будинків, а також, можливості використання діагностичних заходів, зокрема комплексу лабораторних та інструментальних обстежень, що надає змогу своєчасної адекватної медичної допомоги.

Медична допомога новонародженим з хірургічною патологією надається в КМУ «Міська клінічна дитяча лікарня» (МКДЛ) м.Чернівці. За період 2014-2016 рр. у відділенні анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії (ВАРІТ) проводилося лікування новонародженим з хірургічною та нейрохірургічною патологією, що зумовлені перинатальними причинами.

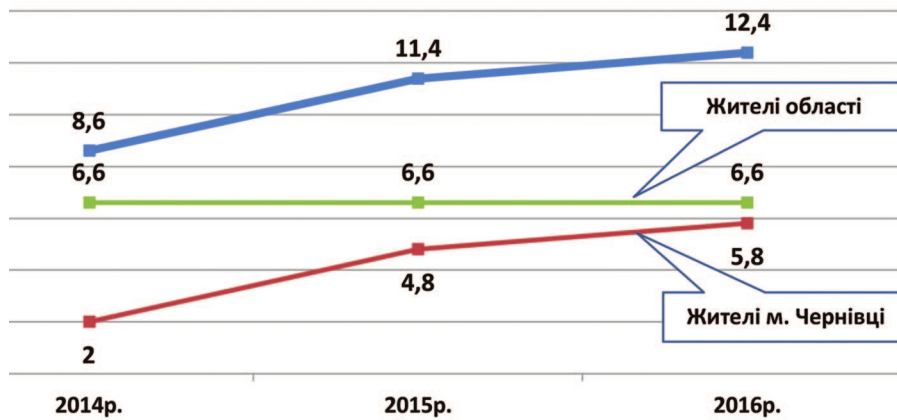


Рис. 8. Показник госпіталізації новонароджених дітей у ВАРІТ МКДЛ з числа всіх госпіталізацій до відділення за період 2014-2016 рр. (%)

Таблиця 3

Нозологічна структура втрат серед новонароджених у МКДЛ за 2014-2016рр. (абс.)

№	Нозологічна одиниця	2014	2015	2016
3	МВВР + атрезія ШКТ	4	1	-
5	Гастрошизис	-	1	1
16	Атрезія стравоходу	1	-	-
8	Атрезія ануса	-	-	1
9	Атрезія здухвинної кишки	-	1	-
10	Діафрагмальна кила	1	-	-
13	Омфалоцелле	-	-	1
15	Хвороба Гіршпрунга	-	1	-
17	Атрезія прямої кишки	-	1	-
21	Нетравматичний розрив шлунка	-	1	-
23	Сепсис	-	-	3
24	Атрезія ДПК	-	-	1
26	ВСЬОГО:	6	6	7

**Висновки**

1. Протягом останніх трьох років відмічається зниження показника народжуваності у м. Чернівці з 10,3 до 9,5 на 1000.

2. Залишається сталим показник дітей, які народжені передчасно, який в 2016 році склав 4,2% по м. Чернівці, при тому що в КМУ МКПБ №1 має місце дещо вищий показник недоношених дітей - 6,3% (КМУ МКПБ №2 – 2,9%).

3. У ваговій структурі народжених дітей м.Чернівці достатньо високим зберігається показник народження дітей у когорті екстремально та дуже малої ваги тіла, який у 2016 році склав відповідно по пологових будинках 0,5% та 0,8%.

4. Зростання показника неонатальних втрат по м. Чернівцях (3,0%) відбулося як за рахунок показника ранньої, так і пізньої неонатальної смертності.

5. У нозологічній структурі неонатальних втрат 62,5% склали СДР у недоношених дітей.

6. Виживання до 28 днів в групі ЕНМТ та ДММТ за 2016 рік склало 63,6% та 83,7% від-

повідно. Слід відзначити, що виходжування новонароджених дітей з ЕНМТ та ДММТ вимагає певних умов, значних затрат та необхідності забезпечення родопомічних закладів високотехнологічним медичним обладнанням.

7. Збільшилася кількість новонароджених з уродженими вадами розвитку, яким проводилася хірургічна корекція та лікування в умовах міської дитячої клінічної лікарні, що свідчить за доцільність створення у даному лікувальному закладі неонатального відділення з блоком інтенсивної терапії.

Враховуючи динаміку показників захворюваності та смертності новонароджених за останні роки у м.Чернівці, потребує реалізації план відкриття перинатального центру у Чернівецькій області, що надасть змогу прискорити впровадження сучасних методів діагностики та лікування новонароджених, здійснити організаційні заходи щодо створення єдиної програми катамнестичного спостереження та реабілітації дітей з перинатальною патологією.

## Література

1. Знаменская Т.К. Приоритетные направления развития перинатальной службы в Украине. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина 2011. Т. I, № 2. С. 6-11.
2. Лехан В.М., Гінзбург В.Г. Перинатальна смертність в Україні: досягнення та проблеми. Україна. Здоров'я нації. 2012. № 1(21). С. 15-25.
3. Про затвердження Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги та плану реалізації заходів Концепції: наказ МОЗ України від 02.02. 2011 р. № 52. URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn\\_20110202\\_52.html](http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn_20110202_52.html)
4. Незборецький І.В., Мельничук Л.В., Годованець Ю.Д., Сторожук С.М. Проблеми та перспективи організації медичної допомоги новонародженим у м. Чернівцях. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2012. Т. II, № 1 (3). С. 11-14.
5. Шуцько Є.Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2011. Т. I, № 1. С. 10-16.

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ В ГОРОДЕ ЧЕРНОВЦЫ

*Л.В. Мельничук<sup>1</sup>, Ю.Д. Годованець<sup>1</sup>,  
І.В. Кошурба<sup>2</sup>*

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
КМУ «Городской клинический родильный дом №1»  
(г. Черновцы, Украина)

**Резюме.** В статье представлен анализ неонатальной смертности за 2014-2016 гг. в г. Черновцы. В структуре неонатальной смертности доминируют потери недоношенных детей, а именно с экстремально низким весом (до 1000 г) и очень низким весом тела (до 1500 г) при рождении. В нозологической структуре первое место занимают неонатальные потери от синдрома дыхательных расстройств недоношенных детей. Увеличилось количество детей с врожденными пороками развития. Открытие перинатального центра в Черновицкой области даст возможность ускорить внедрение современных методов диагностики и лечения новорожденных, осуществить организационные мероприятия по созданию единой программы катамнестического наблюдения и реабилитации детей с перинатальной патологией.

**Ключевые слова:** новорожденный; неонатальная смертность; синдром дыхательных расстройств.

#### Контактна інформація:

**Мельничук Лариса Василівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», головний педіатр Управління охорони здоров'я м.Чернівці.  
**Контактна адреса:** Театральна площа, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.  
**Контактний телефон:** +38(050) 5192814.  
**e-mail:** lora@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** orcid.org/ 0000-0001-9954-745X  
Researcher ID (Web of Science): C-6949-2017

#### Контактная информация:

**Мельничук Лариса Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры семейной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», главный педиатр Управления охраны здоровья г.Черновцы.  
**Контактный адрес:** Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.  
**Контактный телефон:** +38(050) 5192814.  
**e-mail:** lora@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** 0000-0001-9954-745X  
Researcher ID (Web of Science): C-6949-2017

### CURRENT ISSUES NEWBORN CARE IN CHERNIVTSI

*L.V. Melnychuk<sup>1</sup>, Y.D. Hodovanets<sup>1</sup>,  
I.V. Koshurba<sup>2</sup>*

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»<sup>1</sup>  
City Clinical Maternity №1<sup>2</sup>  
(Chernivtsi, Ukraine)

**Summary.** The article presents analysis of neo-natal mortality 2014-2016 years in Chernivtsi. In the structure of neonatal mortality is dominated by the loss of premature infants, namely low weight to 1000g and low weight to 1500g. The nosological structure took first place losses from respiratory distress syndrome (WBS). The number of children with congenital malformations increased. The opening of the perinatal center in the Chernivtsi region will enable to accelerate the introduction of modern methods of diagnosis and treatment of newborns, to carry out organizational measures to create a unified program for follow-up and rehabilitation of children with perinatal pathology.

**Key words:** newborn; neonatal mortality; respiratory distress syndrome.

#### Contact Information:

**Melnychuk Larisa** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Family Medicine Department of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chief Pediatrician of Health Department Chernivtsi.  
**Contact address:** Theatre sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.  
**Phone:** +38(050) 5192814.  
**e-mail:** lora@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** 0000-0001-9954-745X  
Researcher ID (Web of Science): C-6949-2017

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСЕРТАЦИЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

УДК: 616-053.32 / 612.017

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.3

ИММУННАЯ СИСТЕМА

У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Н.Л. Аряев <sup>1</sup>, И.М. Шевченко <sup>1</sup>,  
Х.М. Эль-Мезевги <sup>1</sup>, Н.В. Шевченко <sup>2</sup>

Одесский национальный медицинский университет <sup>1</sup>,  
Родильный дом №7 <sup>2</sup>  
(г. Одесса, Украина)

### Резюме

**Цель исследования** - изучение основных показателей иммунной системы недоношенного ребенка.

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на базе ОНМедУ – в неонатологическом отделении родильного дома № 7 г. Одессы. Первую группу составили 62 ребенка, родившихся преждевременно в сроке гестации 34-36 недель без перинатальных патологических состояний. Вторая группа (группа контроля) была представлена 15 здоровыми новорожденными, родившимися в сроке 38-40 недель гестации. Исследование проводилось в первые 3-е суток жизни ребенка методом проточной цитофлуориметрии.

**Результаты.** Показано, что у детей, рожденных преждевременно, отмечается снижение всех показателей неспецифического иммунитета, особенно уровня компонента комплемента С3 ( $F=94,73$ ,  $p<0,001$ ). Отмечено статистически значимое снижение уровня иммуноглобулинов А, G и М. Незрелость клеточного иммунитета у недоношенных детей проявляется снижением уровня Т-киллеров и В-лимфоцитов ( $F=69,17$ ,  $p<0,001$  и  $F=21,41$ ,  $p<0,001$ ), а также уменьшением спонтанной функциональной активности иммунологических клеток.

**Ключевые слова:** иммунитет, недоношенные дети, иммуноглобулины.

### Введение

Преждевременные роды (ПР) являются одним из самых важных аспектов проблемы охраны здоровья матери и ребенка. Несмотря на прогресс современной медицины и внедрение высокоэффективных перинатальных технологий, частота преждевременных родов и рождения недоношенных детей неуклонно растет и составляет от 4,0 до 15,0-20,0%. В Украине частота преждевременных родов колеблется в разные годы от 3,0% до 12,0%, что соответствует средней частоте преждевременных родов в мире [1].

Ежегодно в мире рождается около 13 млн. недоношенных детей. На долю недоношенных детей приходится 60-70% ранней неонатальной и 65-75% детской смертности [1,2]. Перинатальная смертность у недоношенных новорожденных регистрируется в 33 раза чаще, чем у доношенных. Дети, родившиеся преждевременно, имеют более высокие показатели заболеваемости церебральным параличом, синдромом дефицита внимания, респираторной патологией, у них чаще встречаются проблемы обучаемости по сравнению с детьми, рожденными в срок. Наиболее опасным осложнением при недоношенной беременности является возможность развития послеродовых инфекционно-воспалительных процессов у матери, инфицирование плода и новорожденного [3]. В связи с незрелыми механизмами защиты потенциальный риск инфицирования плода значительно выше, чем у матери. Частота инфекционного поражения тем выше, чем меньше гестационный возраст плода, что определяется относительной незрелостью механизмов антибактериальной защиты плода и неразвитых бактериостатических свойств амниотической жидкости при недоношенной беременности. Инфекционные

заболевания, особенно внутрибольничная инфекция, являются важной причиной заболеваемости и смертности у недоношенных новорожденных из-за того, что многие из них нуждаются в интенсивной терапии и инвазивных процедурах. Врожденная иммунная система обеспечивает первую линию обороны против вторжения инфекционных агентов. Основными клетками, обеспечивающими адаптивный иммунный ответ, являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Эти клетки развиваются и созревают в период внутриутробной жизни в разное время. Функция всех компонентов врожденного иммунитета является слабой у новорожденных по сравнению с более поздними этапами жизни. Состояние иммунной системы определяет выживание новорожденного ребенка, особенность течения неонатального периода жизни, эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий, а также степень инвалидизации, так как она является одной из наиболее чувствительно реагирующих на любые патогенные факторы и регулирующих функционирование систем гомеостаза при развитии патологических процессов. Большинство исследований построены на изучении отдельных звеньев иммунитета, что не позволяет точно оценить сложную взаимосвязь иммунных процессов, и не дает единого представления по многим аспектам иммунологического реагирования недоношенных детей. [4,5,6]

**Целью исследования** было изучение основных показателей иммунной системы недоношенного ребенка.

### Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе ОНМедУ, в неонатологическом отделении родильного дома № 7



г. Одессы. Первую группу составили 62 ребенка, родившихся преждевременно в сроке гестации 34-36 недель без перинатальных патологических состояний. Вторая группа (группа контроля) была представлена 15 здоровыми новорожденными, родившимися в сроке 38-40 недель гестации. Исследование проводилось в первые 3-е суток жизни ребенка методом проточной цитофлуориметрии. Родственники всех пациентов получили устную информацию обо всех процедурах исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel 2010 с надстройкой AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее выборочное,  $m$  – ошибка среднего. Доли (проценты) представлены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Во всех процедурах статистического анализа при проверке нулевых гипотез критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05. Для сравнения основных количественных параметров групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA).

### Результаты исследования

Возраст матерей детей первой группы составил  $26,41 \pm 0,95$  лет, беременность  $2,54 \pm 0,15$ , роды  $1,55 \pm 0,11$  при среднем сроке гестации

$35,8 \pm 0,21$  недель. В контрольной группе возраст женщин составил  $24,95 \pm 0,46$  лет, беременность  $2,12 \pm 0,22$ , роды  $1,69 \pm 0,21$  в сроке  $39 \pm 0,42$  недель. По возрастным параметрам, количеству беременностей и родов статистически значимых различий между группами не зафиксировано. Факторами риска ПР в первой группе чаще фиксировалась истмико-цервикальная недостаточность - 75,58% (95% ДИ 70,26 – 81,73), дисфункция плаценты - 63,38 % (95% ДИ 56,51 – 69,48), маточные кровотечения 61,97% (95% ДИ 55,48 – 68,51) и инфекции различной этиологии и локализации - 60,09 % (95% ДИ 53,42 – 66,57). В группе контроля данные факторы были представлены: инфекции различной этиологии и локализации - 13,33 % (95% ДИ -4,02 – 30,02), истмико-цервикальная недостаточность - 6,66% (95% ДИ -5,91 – 19,91), дисфункция плаценты - 6,66% (95% ДИ -5,91 – 19,91), маточные кровотечения не наблюдались. По гендерному признаку среди детей в изучаемых группах статистически значимых различий не наблюдалось.

При исследовании количества центрального компонента системы комплемента (компонента комплемента С3) выявлены статистически значимые различия в изучаемых группах – у недоношенных  $0,76 \pm 0,02$ , в группе доношенных  $1,33 \pm 0,06$ , коэффициент вариативности Фишера (F) был равен 94,73 при уровне значимости  $p < 0,001$ .

С4-2 - компонент системы комплемента в основной группе составил  $0,13 \pm 0,01$ , в контрольной -  $0,30 \pm 0,01$  ( $F=82,53$ ,  $p < 0,001$ ), (Таблица 1).

Таблица 1

### Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA изучаемых показателей неспецифического иммунитета в сравниваемых группах детей

Показатель	Недоношенные $M \pm m$ (n=62)	Доношенные $M \pm m$ (n=15)	Критерий Фишера (F)	Значимость различий (p)
С3 компонент (г/л)	$0,76 \pm 0,02$	$1,33 \pm 0,06$	94,73	$p < 0,001$
С4-2 компонент (г/л)	$0,13 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,01$	82,53	$p < 0,001$
Фагоцитарный индекс	$2,09 \pm 0,03$	$2,46 \pm 0,06$	29,38	$p < 0,001$
НК-клетки (%)	$3,17 \pm 0,21$	$4,98 \pm 0,20$	16,21	$p < 0,001$
Макрофаги (%)	$4,22 \pm 0,16$	$7,22 \pm 0,42$	60,35	$p < 0,001$

Также выявлены статистически значимые различия по активности фагоцитарных клеток – фагоцитарный индекс в сравниваемых группах детей соответственно составил  $2,09 \pm 0,03$  и  $2,46 \pm 0,06$  в контрольной группе ( $F=29,38$ ,  $p < 0,001$ ). В большей степени у недоношенных детей было выражено снижение уровня макрофагов –  $4,22 \pm 0,16$  и  $7,22 \pm 0,42$  – статистическая значимость различий

составила  $F=60,35$ ,  $p < 0,001$ .

При сравнении иммуноглобулинов сыворотки крови наибольшие различия отмечались по содержанию IgA- критерий вариативности Фишера определялся на уровне 88,13 при  $p < 0,001$  и IgG – 51,06 при  $p < 0,001$ . Показатели IgE у недоношенных статистически значимо не отличались от уровня в группе доношенных новорожденных, (Таблица 2).

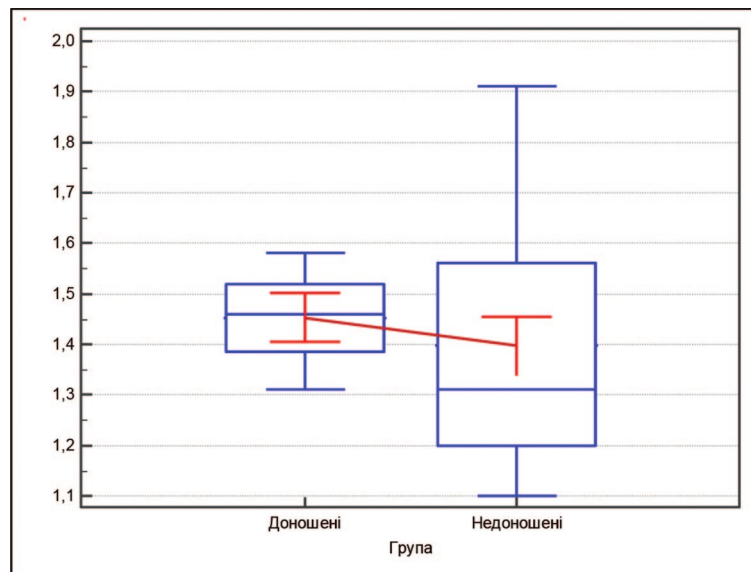
Таблица 2

### Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA иммуноглобулинов сыворотки крови в сравниваемых группах детей

Показатель	Недоношенные $M \pm m$ (n=62)	Доношенные $M \pm m$ (n=15)	Критерий Фишера (F)	Значимость различий (p)
IgA (г/л)	$0,16 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$	88,13	$p < 0,001$
IgM (г/л)	$0,24 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,01$	17,01	$p < 0,001$
IgG (г/л)	$7,59 \pm 1,43$	$11,96 \pm 1,76$	51,06	$p < 0,001$
IgE (МЕ/мл)	$0,18 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$	3,53	$p=0,064$

При сравнении показателей реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) можно отметить, что пролиферативная активность лимфоци-

тов в сравниваемых группах статистически значимо не отличается друг от друга –  $F=0,86$ ,  $p=0,35$  (Рисунок 1).



**Рис.1. Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA показателей РБТЛ в сравниваемых группах детей в графическом выражении**

При оценке функциональной активности иммунных клеток наибольшие различия отмечались в спонтанной активности клеток ( $F=41,28$ ,  $p<0,001$ ). Индуцированная активность ( $F=0,03$ ,  $p=0,85$ ), как и РБТЛ, статистически значимо не изменялась (Таблица 3). Представляет интерес

оценка фракций циркулирующих иммунных комплексов: если у доношенных новорожденных чаще встречались крупные ( $F=6,87$ ,  $p=0,011$ ) и средние фракции ЦИК ( $F=3,04$ ,  $p=0,08$ ), то в группе недоношенных чаще отмечались мелкие ЦИК ( $F=5,16$ ,  $p=0,02$ ), (Таблица 3).

**Таблица 3**

**Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA функциональной активности иммунных клеток и циркулирующих иммунных комплексов в сравниваемых группах детей**

Показатель (оптические единицы)	Недоношенные $M \pm m$ (n=62)	Доношенные $M \pm m$ (n=15)	Критерий Фишера (F)	Значимость различий (p)
РБТЛ	1,39±0,02	1,45±0,02	0,86	p=0,35
Спонтанная активность	100,48±1,51	121,8±2,46	41,28	p<0,001
Индуцированная активность	264,74±3,55	266,33±9,47	0,03	p=0,85
ЦИК крупные	6,83±0,76	11,00±0,51	6,87	p=0,011
ЦИК средние	62,3±2,46	71,33±2,41	3,04	p=0,08
ЦИК мелкие	155,93±2,02	146,33±1,79	5,16	p=0,02

Показатели клеточного иммунитета представлены в таблице 4. В изучаемой группе недоношенных детей отмечается более высокий уровень относительного числа Т-лимфоцитов относитель-

но группы доношенных детей ( $F=23,04$ ,  $p<0,001$ ). Вместе с тем, зафиксировано отсутствие статистически значимых различий по составу Т-хелперов и Т-супрессоров ( $F=2,82$ ,  $p=0,09$  и  $F=0,04$ ,  $p=0,84$ ).

**Таблица 4**

**Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA показателей клеточного иммунитета в сравниваемых группах детей**

Показатель	Недоношенные $M \pm m$ (n=62)	Доношенные $M \pm m$ (n=15)	Критерий Фишера (F)	Значимость различий (p)
(%)	Недоношенные	1,45±0,02	0,86	p=0,35
$M \pm m$ (n=62)	Доношенные	121,8±2,46	41,28	p<0,001
$M \pm m$ (n=15)	Критерий Фишера (F)	Значимость различий (p)	0,03	p=0,85
CD3+, CD19- (%)	83,45±0,85	76,13±1,58	23,04	p<0,001

Продолжение таблицы 4

CD4+, CD8- (%)	59,74±1,44	54,71±1,18	2,82	p=0,09
CD4-, CD8+ (%)	20,49±0,80	20,13±1,34	0,04	p=0,84
CD3+, CD56+ (%)	0,97±0,04	1,87±0,13	69,17	p<0,001
CD3-, CD19+ (%)	6,01±0,53	12,07±0,64	21,41	p<0,001
CD45 (%)	96,59±0,22	97,02±0,29	0,74	p=0,39

Незрелость клеточного иммунитета у недоношенных детей проявлялась в виде снижения уровня Т-киллеров и В-лимфоцитов ( $F=69,17$ ,  $p<0,001$  и  $F=21,41$ ,  $p<0,001$ ). Относительные показатели содержания общего лейкоцитарного антигена в исследуемых группах новорожденных статистически значимо не отличались друг от друга ( $F=0,74$ ,  $p=0,39$ ).

### Выводы

1. У недоношенных детей отмечается незрелость иммунной системы в виде снижения всех показателей неспецифического иммунитета. Наиболее выражено снижение уровня компонента комплемента С3 ( $F=94,73$ ,  $p<0,001$ ).

2. У недоношенных детей отмечается статистически значимое снижение уровня иммуноглобулинов А, G и М.

### Литература

1. Анищенко А.В., Левченко Л.А. Анализ заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных, имеющих дыхательные расстройства, в условиях крупного промышленного региона. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2011. Т. 16, № 2. С. 29-36.
2. Ніточко К.О. Аналіз захворюваності недоношених новонароджених в залежності від тривалості безводного проміжку. Тавричеський медико-біологічний вестник. 2012. Т. 15, № 2. Ч. 1. С. 227-232.
3. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 536 с.
4. Каракушикова А.С. Иммунологические аспекты перинатальной патологии у недоношенных детей: автореф. дисс. ... доктора мед. наук: 14.00.36. Алматы, 2010. 61 с.
5. Перцева В.А., Захарова Н.И. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенности течения неонатального периода. РМЖ. 2011. № 31. С.1990-1994.
6. Щербак В.А., Попова Н.Г., Степанова Н.Н. Иммунная система у недоношенных детей, инфицированных вирусом цитомегаловируса. Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 3. С. 55-57.

### ІМУННА СИСТЕМА У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

*Н.Л. Аряев<sup>1</sup>, И.М. Шевченко<sup>1</sup>,  
Х.М. Эль-Мезеги<sup>1</sup>, Н.В. Шевченко<sup>2</sup>*

Одеський національний медичний університет<sup>1</sup>,  
Пологовий будинок №7<sup>2</sup>  
(м Одеса, Україна)

### Резюме

**Мета дослідження** - вивчення основних показників імунної системи недоношеної дитини.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведено на базі ОНМедУ, в неонатологічному відділенні пологового будинку № 7 м.Одеси. Першу групу склали 62 дитини, народжених передчасно в терміні гестації 34-36 тижнів без перинатальних патологічних станів. Друга група (група контролю) була представлена 15 здоровими новонародженими, котрі народилися в терміні 38-40 тижнів гестації. Дослідження проводилося в перші 3 доби життя дитини методом проточної цитофлуориметрії.

3. Незрелость клеточного иммунитета у недоношенных детей проявляется снижением уровня Т-киллеров и В-лимфоцитов ( $F=69,17$ ,  $p<0,001$  и  $F=21,41$ ,  $p<0,001$ ), а также уменьшением спонтанной функциональной активности иммунологических клеток.

### Перспективы дальнейших исследований

Изучение нарушений равновесия и взаимосвязи иммунных механизмов у недоношенных детей позволит определить новые подходы к диагностике перинатальной патологии. Необходимо продолжить изучение состояния иммунитета у недоношенных детей, поскольку серьезной проблемой является отсутствие четкого представления о возрастной норме показателей иммунологической реактивности недоношенных детей, присущих различному гестационному периоду.

### THE IMMUNE SYSTEM OF PREMATURE INFANTS

*N.L. Aryaev<sup>1</sup>, I.M. Shevchenko<sup>1</sup>,  
H.M. El-Mezewghi<sup>1</sup>, N.V. Shevchenko<sup>2</sup>*

Odessa National Medical University<sup>1</sup>,  
Maternity Hospital №7<sup>2</sup>  
(Odessa, Ukraine)

### Summary

**Objective** - to study of the main parameters for a premature infant's immune system.

**Material and methods.** The study has been conducted on the basis of the Odessa National Medical University - the Neonatology Department of the Maternity Hospital № 7, Odessa, Ukraine. The study of the immune system has been carried out in the first 3 days life of the child with the method of flow cytometry. The first group consisted 62 children. Second group (control group) was represented by 15 who were born prematurely within 38-40 weeks of gestation without the perinatal pathological states.

**Results.** It has been shown that children who was

**Результати.** Показано, що у дітей народжених передчасно, відзначається зниження всіх показників неспецифічного імунітету, особливо рівня компонента комплементу С3 ( $F = 94,73, p < 0,001$ ). Відзначено статистично значуще зниження рівня імуноглобулінів А, G і М. Незрілість клітинного імунітету у недоношених дітей проявляється зниженням рівня Т-кілерів і В-лімфоцитів ( $F = 69,17, p < 0,001$  і  $F = 21,41, p < 0,001$ ), а також зменшенням спонтанної функціональної активності імунологічних клітин.

**Ключові слова:** імунітет, недоношені діти, імуноглобуліни.

born prematurely marked decrease in all parameters of non-specific immunity, especially the level of complement component C3 ( $F=94,73, p<0,001$ ). There was a statistically significant decrease in the level of immunoglobulin A, G and M. The immaturity of cellular immunity of premature infants manifested decrease in the level of T-killer cells and B-lymphocytes ( $F=69,17, p<0,001$  and  $F=21,41, p<0,001$ ), and decrease of spontaneous functional activity of immunological cells.

**Key words:** immunity, premature babies, immunoglobulin's.

**Контактна інформація:**

**Аряев Николай Леонидович** – член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідує кафедрою педіатрії №1 Одеського національного медичного університету МЗ України (г.Одеса, Україна).

**Контактний адрес:** пер. Валиховський 2, г. Одеса, 65082, Україна.

**Контактний телефон:** +38(048)740-52-49.

**e-mail:** aryayev@mail.ru

**Контактная информация:**

**Аряев Микола Леонідович** – член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №1 Одеського національного медичного університету МОЗ України (м. Одеса, Україна)

**Контактна адреса:** пров. Валиховський 2, м. Одеса, 65082, Україна.

**Контактний телефон:** +38(048)740-52-49.

**e-mail:** aryayev@mail.ru

**Contact Information:**

**Aryayev Mykola** – Professor of Pediatrics, M.D., Member of NAMS of Ukraine, Head of Department of Pediatrics №1 of Odessa National Medical University,

**Contact address:** Valkhovsky lane 2, Odessa city, 65082, Ukraine.

**Phone:** +38(048) 740-52-49.

**e-mail:** aryayev@mail.ru

УДК: 616.23/24-007.17.-036.17-053.32-08  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.4

## ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇЇ ВАЖКОСТІ

*О.П. Борисюк, Д.О.Добрянський*

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького МОЗ України  
(м. Львів Україна)

### Резюме

*Важка бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається однією з основних причин захворюваності і смертності значно недоношених дітей. Метою роботи було визначити основні клінічні проблеми значно недоношених немовлят з помірно важкою або важкою БЛД й оцінити особливості їх комплексного лікування.*

*Матеріали та методи. У когорті зі 166 недоношених дітей, які народились з масою тіла  $\leq 1500$  г, гестаційним віком  $\leq 32$  тижнів і потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ) з першої доби життя, у 59 немовлят (36 %) було діагностовано БЛД. Діагноз встановлювали за клінічним визначенням Jobe & Bancalari. Для уточнення важкості БЛД у скоригованому віці (СВ) 36 тижнів виконували фізіологічний тест в модифікації Walsh та співавт. Помірно важку або важку БЛД було виявлено у 21 дитини (основна група). Групу порівняння утворили 38 немовлят з легкою формою захворювання.*

*Результати. Діти, в яких сформувалась помірно важка або важка БЛД, частіше народжувались від матерів з уротенітальними інфекціями в анамнезі і фебрильною температурою тіла під час пологів, мали вищу частоту раннього неонатального сепсису і перивентрикулярної лейкомаляції. Перебіг захворювання характеризувався погіршенням респіраторного статусу в ранньому постнеонатальному періоді з потребою призначати стероїди і діуретики, ускладнювався появою нападів бронхообструкції у третини пацієнтів, а також легеневої гіпертензії (майже у 25 % випадків), яка часто була резистентною до лікувальних заходів і супроводжувалась прогресуванням ознак лівошлуночкової серцевої недостатності. Ці діти вимагали тривалої дихальної підтримки і лікування в спеціалізованих неонатологічних відділеннях.*

*Висновки. Формування важкої або помірно важкої форми БЛД у значно недоношених немовлят, які потребують ШВЛ з першої доби життя, у більшості випадків стає очевидним до досягнення СВ 36 тижнів і формального встановлення важкості захворювання. Про це насамперед свідчить резистентність до стандартного комплексу лікувальних заходів в ранньому і пізньому неонатальному періодах. Оскільки лікування дітей з БЛД є тривалим, складним, затратним, часто симптоматичним і малоефективним, основні зусилля слід спрямовувати на профілактику цього захворювання.*

**Ключові слова:** бронхолегенева дисплазія; важкість; лікування; профілактика; значно недоношені немовлята.

### Вступ

Удосконалення перинатальної допомоги дозволило досягнути суттєво кращих показників виживання надзвичайно недоношених новонароджених. Водночас, шкідливий вплив численних антенатальних чинників на незрілий організм дитини в критичні періоди життя і розвитку призводить до формування у них хронічної патології. Так, однією з найважливіших медичних проблем найменших пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених є бронхолегенева дисплазія (БЛД) – хронічне мультисистемне захворювання, з яким пов'язані не лише тривала госпіталізація, високий ризик ускладнень і смерті, а і значний тривалий фізичний, психологічний, соціальний та економічний тягар для родин хворих дітей. БЛД виникає в період новонародженості, однак, за своєю природою є хронічним захворюванням. І хоча чимало досліджень свідчать, що з віком функція легень у хворих дітей може поліпшуватись, проте, у значній кількості з них внаслідок структурних змін в дихальних шляхах і легеневої тканині, розвиваються хронічні бронхолегеневі процеси, які зберігаються протягом усього життя. Окрім того, формування БЛД є незалежним чинником ризику затримки фізичного і психомоторного розвитку, додаткових неврологічних порушень, ретинопатії

недоношених тощо [1], визначаючи вищу загальну захворюваність і смертність таких дітей в ранньому віці [2].

У США БЛД щороку діагностують у близько 15000 немовлят [3]. Відповідно в Україні мова може йти за приблизно 1500 дітей, в яких щороку встановлюється наявність цієї патології. Враховуючи хронічну природу захворювання, сумарна кількість хворих дітей стрімко збільшується. За даними Національного інституту здоров'я дитини і людського розвитку (NICHD) [4] частота БЛД у надзвичайно недоношених дітей (термін гестації < 28 тиж.) за клінічним визначенням (що враховує сумарну тривалість кисневої залежності впродовж мінімум 28 днів, а також потребу призначати певну концентрацію додаткового кисню у скоригованому віці [СВ] 36 тиж.) [5] становить 68 %, за фізіологічним визначенням (що враховує потребу призначати додатковий кисень у СВ 36 тиж.) – 42 % [6].

**Результати когортного дослідження**, яке виконувалось у 2008-2009 рр. на базі неонатальних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, показали, що частота БЛД у вітчизняній когорті значно недоношених немовлят (термін гестації < 32 тиж.) за клінічним визначенням становить 25,5 %, і майже у третини з них розвиваються по-

мірно важка і важка форми [7].

Особливості діагностики БЛД, зокрема, терміни встановлення діагнозу наприкінці неонатального періоду і в 36 тиж. скоригованого віку (СВ), обумовлюють труднощі у визначенні межі, яка відокремлює профілактичні втручання від терапевтичних та визначає їх доцільність. Ефективність відомих на сьогоднішній день заходів, які потенційно можуть зменшувати ураження незрілих легень, є недостатньо визначеною (через широкий довірчий інтервал показників ефективності або шкоди, а також ризик серйозних негативних наслідків [8]). І хоча за останні роки вдалось зменшити ризик ураження легень у більш зрілих передчасно народжених дітей, БЛД надалі залишається однією з основних причин захворюваності і смертності надзвичайно недоношених немовлят. Проте, стандартизованих рекомендацій щодо оптимального лікування найменших пацієнтів з важкою БЛД все ще немає.

**Мета роботи** – визначити основні клінічні проблеми значно недоношених немовлят з помірно важкою або важкою бронхолегеневою дисплазією й оцінити особливості їх комплексного лікування.

### Матеріал і методи

У когорті зі 166 недоношених дітей, які народились з масою тіла  $\leq 1500$  г, гестаційним віком  $\leq 32$  тиж. і потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ) з першої доби життя, у 59 немовлят (36%) було діагностовано БЛД. Усі діти перебували під спостереженням від початку госпіталізації у відділення інтенсивної терапії до виписки з неонатологічного стаціонару Львівської обласної клінічної лікарні.

Щоби проаналізувати особливості клінічного перебігу важких форм БЛД, ми об'єднали в основну групу дітей з помірно важкою і важкою БЛД (разом 21 дитина). 38 немовлят з легкою формою захворювання утворили групу порівняння.

Діагноз БЛД встановлювали за клінічним визначенням Jobe & Bancalari [5]. У дітей, які потребували дихальної підтримки впродовж неонатального періоду, попередній діагноз БЛД виставляли на 28 день життя, а важкість захворювання визначали у СВ 36 тиж. Якщо на момент досягнення СВ 36 тиж немовлята, отримуючи «ефективну» концентрацію кисню  $< 30\%$ , підтримували рівень насичення гемоглобіну киснем ( $SpO_2$ ) у межах 90-96% або за умови призначення  $\geq 30\%$  кисню мали  $SpO_2 > 96\%$ , для уточнення важкості БЛД виконували фізіологічний тест в модифікації Walsh та співавт. [6]. Як уже зазначалось, у 15 немовлят було діагностовано помірно важку, а у 6 – важку БЛД. 38 дітей вижили з легкою формою захворювання.

До моменту досягнення пацієнтами СВ 36 тиж, смерті або виписки з лікарні в динаміці оцінювали наявність усіх захворювань, застосовані методи та результати лікування. Зокрема, порівнювали важкість загального стану на момент госпіталізації у відділення за шкалою SNAPPE-II [11], загальну тривалість ШВЛ і її першого періоду, тривалість неінвазивної дихальної підтримки (створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах

[CPAP], ШВЛ через носові канюлі) й оксигенотерапії, успішність екстубації і потребу повторних інтубацій, необхідність додаткового медикаментозного лікування (стероїди, діуретики, бронходилататори, дексаметазон, силденафіл тощо).

Окрім стандартного лікування, 19 дітей отримували профілактичну протизапальну терапію кофеїном і гідрокортизоном з першої доби життя в рамках рандомізованого клінічного дослідження (7-33% в основній групі і 12-32% у групі порівняння;  $p > 0,05$ ) [12], решта 40 новонароджених – стандартне лікування.

У ВІГН використовували стандартні протоколи дихальної підтримки, забезпечення стабільної гемодинаміки, парентерального і мінімального ентерального харчування, призначення антибіотиків і протигрибкових препаратів, корекції анемії, метаболічних порушень тощо. У всіх дітей безперервно спостерігали за станом життєвих функцій. Стандартний комплекс додаткових лабораторних обстежень включав повний загальний аналіз крові, газовий склад артеріальної крові, рівень електролітів, глюкози і білірубину.

Наявність відкритої артеріальної протоки і легеневої гіпертензії діагностували на підставі клінічних даних та результатів ехокардіографічного (ЕхоКГ) обстеження.

Діагноз сепсису встановлювали за позитивною культурою крові і/або клініко-лабораторними ознаками [11]. Розрізняли ранню (у разі виникнення до 72 год життя) і пізню (після 72 год життя) форми захворювання.

Постнатальний фізичний розвиток оцінювали за діаграмами нормативного фізичного розвитку недоношених немовлят [12].

У роботі використано стандартні методи описового і порівняльного статистичного аналізу із застосуванням критеріїв Стьюдента і Мана-Уїтні. Показники з нормальним розподілом представлені як середнє  $\pm$  стандартне відхилення (SD). Непараметричні дані представлено як медіану [нижній і верхній квартилі]. Усі результати вважали достовірними, якщо  $p < 0,05$ .

### Результати

Середня маса тіла при народженні немовлят в основній групі була  $1007,14 \pm 253,40$  г проти  $1018,55 \pm 220,92$  г у групі порівняння ( $p > 0,05$ ); а гестаційний вік, - відповідно  $27,38 \pm 2,16$  тиж проти  $27,55 \pm 1,59$  тиж ( $p > 0,05$ ). Частки хлопчиків і дітей, замалих до терміну гестації, в обох групах також істотно не відрізнялись (табл. 1).

У матерів немовлят, в яких формувалась помірно важка і важка БЛД, частіше, ніж у матерів дітей, які вижили з легкою БЛД, в анамнезі виявляли уrogenітальні інфекції (11 (52%) проти 9 (24%) випадків;  $p < 0,05$ ) і фебрильну температуру під час пологів (відповідно 4 (19%) проти 1 (3%) випадку;  $p < 0,05$ ). Проте, за частотою хоріоамніоніту, встановленого за клінічними ознаками, достовірної відмінності між групами не було (табл. 1). Сформовані групи також не відрізнялись за частотою інших важливих ускладнень перебігу вагітності та пологів, антенатального призначення антибіотиків і стероїдів (табл. 2).

Частка дітей, які потребували реанімаційних

заходів після народження і мали оцінку за Апгар на 5 хв. менше 4 балів, була майже однаковою у групах. Більшість немовлят відразу після народження потребували інтубації (14 (67%) в основній групі і 27 (71%) у групі порівняння;  $p > 0,05$ ) з наступною апаратною ШВЛ. Оцінка за шкалою SNAPPE-II в першу добу госпіталізації достовірно не відрізнялась між групами, однак була вищою у дітей з важкими формами БЛД, що свідчило про більш значне порушення загального стану (відповідно 38 [33; 44] балів проти 34 [32; 44] балів у новонароджених із групи порівняння;  $p > 0,05$ ).

Рентгенологічно респіраторний дистрес-синдром (РДС) 3-4 стадії діагностували в 11 (52 %) немовлят, в яких в подальшому формувалась помірно важка або важка БЛД, й у 22 (58 %) дітей з легшими формами захворювання ( $p > 0,05$ ). Екзогенний сурфактант з лікувальною метою вводили 15 (71%) і 33 (86%) немовлятам відповідно ( $p > 0,05$ ). Частота важких внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) (3-4 ступеня) була приблизно однаковою в групах, натомість, перивентрикулярну лейкомаляцію (ПВЛ) вірогідно час-

тіше діагностували в немовлят з важкою і помірно важкою БЛД (відповідно 7 (33%) проти 3 випадків (5%) у групі дітей з легкою БЛД;  $p < 0,05$ ).

Відсоткова кількість випадків раннього неонатального сепсису була вищою в немовлят з важкою БЛД (11 випадків – 52 % проти 11 випадків – 29%), хоча статистично значущої відмінності між групами не було ( $p > 0,05$ ).

Основні зусилля після госпіталізації дітей у ВІТН були спрямовані на мінімізацію вторинного ушкодження легень завдяки застосуванню сучасних режимів ШВЛ (SIMV, AC, PSV) і неінвазивної вентиляції під контролем показників пульсоксиметрії, графічного моніторингу і газового складу артеріальної крові, а також максимальному скороченню тривалості ендотрахеальної ШВЛ (раннє призначення метилксантинів, активне відлучення від ШВЛ тощо). Після екстубації застосовували СРАР або неінвазивну назальну ШВЛ. Прийнятними межами сатурації у гострому періоді легеневого захворювання вважали 88-92 %, у дітей з БЛД – 92-95%, а у випадках, ускладнених легеневою гіпертензією, – 94-96%.

Таблиця 1

### Порівняльна частота інфекційних чинників ризику й ускладненого перебігу вагітності і пологів у групах

Показник	Основна група (n=21)	Група порівняння (n=38)	p
К-ть випадків інфекційної патології у матерів під час вагітності	14 (67) <sup>1</sup>	19 (51)	> 0,05
Урогенітальні інфекції під час вагітності	11 (52)	9 (24)	< 0,05
Призначення антибіотиків до пологів	3 (14)	8 (21)	> 0,05
Обтяжений акушерський анамнез	5 (23)	7 (18)	> 0,05
Антенатальне призначення стероїдів	8 (38)	15 (39)	> 0,05
Багатоплідна вагітність	4 (19)	8 (21)	> 0,05
Кесарський розтин	9 (43)	16 (42)	> 0,05
Чоловіча стать	10 (48)	20 (53)	> 0,05
Тривалий безводний період (> 24 год)	6 (30)	8 (21)	> 0,05
Клінічні ознаки хоріоамніоніту	7 (33)	11 (29)	> 0,05
Підвищення температури тіла у матері >38°C в пологах	4 (19)	1 (3)	< 0,05
Відшарування плаценти	6 (29)	5 (13)	> 0,05
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода	0	2 (5)	> 0,05

**Примітка:** 1 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

У дітей з легкою формою захворювання майже удвічі частіше вдалося уникати повторних інтубацій трахеї і ШВЛ (відповідно 19 (50%) проти 6 (29%) випадків;  $p > 0,05$ ). Утримати більше немовлят з важкою БЛД продовжували потребувати ШВЛ на 7 добу життя (відповідно 11 (52 %) проти 7 (18%);  $p < 0,05$ ). Залежність від дихальної підтримки і додаткового призначення кисню у більшості з цих новонароджених зберігалась упродовж неонатального періоду. Так, у віці 28 днів на СРАР все ще знаходились 9 (42%) дітей з основної групи проти 5 (13%) немовлят із групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Решта отримували вільний потік кисню. Загальна тривалість ШВЛ, неінвазивної дихальної підтримки (НДП) й оксигенотерапії у немовлят, в яких формувалась помірно важка або важка БЛД, була достовірно більшою, ніж у дітей з легкою формою захворювання. Специфічний метод НДП,

який застосовували після первинної екстубації, не був пов'язаний з ризиком повторної інтубації і формуванням важких форм БЛД (табл. 3).

Для зменшення тривалості ШВЛ використовували метилксантини – еуфілін і кофеїн у стандартних дозах. Оскільки кофеїну цитрат, який широко використовується у світі, на момент виконання дослідження не входив до переліку зареєстрованих лікарських засобів в Україні, 19 дітям, залученим в окреме рандомізоване дослідження, призначали кофеїну бензоат натрію (спеціальний дозвіл Державного фармакологічного центру МОЗ України № 8303/2.1.2-4 від 25.11.2008 р. на використання препарату кофеїну бензоат натрію у рамках планового дослідження) [10]. Його отримали 7 (33 %) немовлят в основній групі і 12 (32 %) дітей із групи порівняння ( $p > 0,05$ ). Решті дітей призначали еуфілін. Вік призначення метилксантинів у групах становив відповідно 25 [8;

198] год. і 34,5 [3; 120] год. Діти, в яких формувались важкі форми БЛД, потребували тривалішого призна-

чення цих препаратів (59 [45; 72] днів проти 41 [27; 55] дня у дітей з легкою БЛД;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

**Порівняльні особливості перебігу неонатального періоду і частота супутньої патології у новонароджених з обох груп**

Показник	Основна група (n=21)	Група порівняння (n=38)	p
Інтубація трахеї в пологовому приміщенні	14 (67) <sup>1</sup>	27 (71)	> 0,05
Повна реанімація <sup>2</sup>	1 (5)	1 (3)	> 0,05
Оцінка за Апгар на 5 хв. < 4 балів	3 (14)	7 (8)	> 0,05
Респіраторний дистрес-синдром 3-4 стадії	11 (52)	22 (58)	> 0,05
Пневмоторакс	2 (10)	1 (3)	> 0,05
Лікування сурфактантом	15 (71)	33 (87)	> 0,05
Відкрита артеріальна протока	17 (81)	27 (71)	> 0,05
Призначення ібупрофену	15 (71)	27 (71)	> 0,05
Важкі внутрішньошлункові крововиливи (ВШК)	3 (14)	4 (11)	> 0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ)	7 (33)	2 (5)	< 0,05
Ранній сепсис	11 (52)	11 (29)	0,08
Пізня інфекція (сепсис, пневмонія, менінгіт)	12 (57)	18 (47)	> 0,05
Некротизуючий ентероколіт (НЕК)	2 (10)	1 (3)	> 0,05

**Примітка:** 1 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки; 2 – реанімація з використанням непрямого масажу серця й адреналіну.

Таблиця 3

**Порівняльні особливості дихальної підтримки у групах**

Показник	Основна група (n=21)	Група порівняння (n=38)	p
CPAP після першої екстубації	16 (76) <sup>1</sup>	28 (74)	> 0,05
Неінвазивна назальна ШВЛ після першої екстубації	5 (24)	10 (26)	> 0,05
Тривалість першого періоду ШВЛ, години	103 [37; 171] <sup>2</sup>	43 [22; 112]	< 0,05
Загальна тривалість ШВЛ, години	185 [122; 171]	110 [60; 152]	< 0,05
Загальна тривалість НДПЗ, години	492 [288; 824]	293 [177; 460]	< 0,05
Максимальний СТДШ <sup>4</sup> , см Н <sub>2</sub> О	11,11±1,985	10,53±1,76	> 0,05
Максимальна частка кисню у дихальній суміші, %	60 [60; 100]	60 [40; 60]	< 0,05
Тривалість кисневої терапії, дні	37 [31; 51]	21 [15; 28]	< 0,05
Важкі внутрішньошлункові крововиливи (ВШК)	3 (14)	4 (11)	> 0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ)	7 (33)	2 (5)	< 0,05
Ранній сепсис	11 (52)	11 (29)	0,08
Пізня інфекція (сепсис, пневмонія, менінгіт)	12 (57)	18 (47)	> 0,05
Некротизуючий ентероколіт (НЕК)	2 (10)	1 (3)	> 0,05

**Примітка:** 1 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки; 2 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квантилі; 3 – неінвазивна дихальна підтримка; 4 – середній тиск у дихальних шляхах; 5 – середнє ± SD.

У третини наших пацієнтів з помірно важкою або важкою БЛД перебіг захворювання ускладнювали важкі епізоди бронхообструкції, яких не було у дітей з легкою формою захворювання. Такі напади ставали очевидними у середньому віці 50 [44; 88] днів (відповідний СВ – 37 [31; 40] тиж). На тлі використання β-адреноміметиків (сальбутамолу) й еуфіліну короткочасно поліпшувалась легенева механіка, відмічалось підвищення РаО<sub>2</sub> збільшення дихального об'єму, зменшувалась задишка, покращувалась прохідність бронхів.

Потреба застосовувати стероїди виникла у 13 (62%) дітей з помірно важкою або важкою БЛД приблизно на 48 [37; 52] день життя (відповід-

ний СВ – 32,90 ± 1,20 тиж) й у 6 (16%) немовлят з легкою формою БЛД на 31 [24; 35] день життя (СВ – 33,13 ± 2,94 тиж) ( $p < 0,05$ ). Відповідними показаннями були залежність від дихальної підтримки і кисню, стійкі важкі дихальні розлади. Початкова доза дексаметазону, яку вводили протягом 3 днів, становила 0,5 мг/кг/добу, після чого її що 3 дні зменшували на 50% [13]. Кумулятивна доза 12-денного курсу становила 2,7 мг/кг. Крім лікувального призначення дексаметазону 8 (38%) немовлят в основній групі і 12 (32%) дітей у групі порівняння з першої доби життя впродовж 12 днів профілактично отримували гідрокортизон ( $p > 0,05$ ) в сукупній дозі 12 мг/кг.



Ознаки затримки рідини (збільшення маси тіла, периферичні набряки на обличчі, спині, кінцівках, а також збільшення кількості вологих хрипів у легенях з потребою підвищувати концентрацію додаткового кисню) виявлялись у 14 (67 %) дітей з помірно або важкою БЛД у віці 40 [19; 57] днів життя (відповідний СВ – 32,89 ± 2,76 тиж). Цим немовлятам обмежували добовий об'єм рідини (до 130-140 мл/кг/добу) і під контролем електролітного складу крові упродовж 2-3 днів призначали фуросемід. Одинадцять дітей (52 %) потребували тривалого лікування діуретиками – внутрішньо призначали спіронолактон. І хоча показники газового складу крові покращувались не відразу, діуретична терапія дозволяла поступово зменшити відсоток кисню у дихальній газовій суміші. Натомість, такої терапії потребували лише 5 (13 %) немовлят у групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

В обох групах більшість дітей мали клінічні ознаки відкритої артеріальної протоки (17 (81 %) в основній проти 27 (71 %) у групі порівняння;  $p > 0,05$ ). Після підтвердження відповідного діагнозу за допомогою ЕхоКГ внутрішньо призначали ібупрофен за стандартною схемою. На час виконання дослідження стандартом лікування було раннє лікувальне призначення інгібіторів циклооксигенази (зокрема ібупрофену) усім дітям з ознаками відкритої артеріальної протоки (ВАП), незалежно від її гемодинамічної значущості. Кожна дитина з ВАП отримала внутрішньо щонайменше один курс ібупрофену.

У 5 (24 %) дітей, в яких сформувалась помірно важка або важка БЛД, у віці 74,4 ± 17,5 днів (відповідний СВ – 37,40 ± 1,24 тиж) діагностували легенеvu гіпертензію (ЛГ). Натомість, у групі порівняння не було жодного такого випадку. Показаннями до невідкладної ЕхоКГ були погіршення загального стану дитини, акцент 2 тону над серцем і поява систолічного шуму, потреба у дихальній підтримці з  $\text{FiO}_2$  100 %, а також стійка гіпоксемія за результатами дослідження газового складу крові. Ці діти знаходились під спостереженням дитячого кардіолога. Двох пацієнтів з важкою БЛД і ЛГ лікували силденафілом (1-2 мг/кг/добу) в комбінації з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту – каптоприлом (0,1 мг/кг) упродовж кількох місяців. Проте, за даними ЕхоКГ в динаміці таке лікування незначно зменшувало ознаки ЛГ. Незважаючи на інтенсивну терапію, ці діти померли на 139 і 150 дні життя (відповідний СВ – 5 і 7 тиж). На автопсії у них були ознаки БЛД і легеневого серця.

Антибактеріальну терапію у дітей з БЛД використовували за наявності клініко-лабораторних ознак інфекційного процесу до нормалізації показників загального аналізу крові та стану пацієнта, санації ліквору. Середня тривалість антибіотикотерапії в немовлят з важкою або помірно важкою БЛД становила – 81 [66; 89] день, з легкою формою захворювання – 65 [58; 78] днів ( $p < 0,05$ ). З перших днів життя всі діти отримували пробіотики.

Забезпечення достатньою кількістю калорій та нутрієнтів є важливою складовою профілактики і лікування дітей з БЛД, оскільки харчування впливає на ріст, розвиток і відновлення уражених легень, а немовлята з БЛД мають вищі харчові по-

треби [14]. Ентеральне харчування (ЕХ) розпочинали в перші 48 год життя в більшості випадків спеціальними сумішами для недоношених дітей (оскільки мами наших пацієнтів в перші дні після пологів знаходились в акушерських стаціонарах). Зціджене грудне материнське молоко діти починали отримувати у віці 12 [8; 18] днів в основній і 10 [7; 11,5] днів у групі порівняння ( $p > 0,05$ ). У 2 (10 %) новонароджених з основної групи і в 1 (3 %) дитини у групі порівняння була потреба припинити ЕХ на 5-7 днів через появу клінічних і рентгенологічних ознак НЕК ( $p > 0,05$ ). У всіх випадках вдалось уникнути оперативного втручання. Вітаміни А, Д, Е та збагачувач грудного молока призначали після досягнення 75 % повного добового об'єму харчування, що, у середньому, відповідало віку дітей 17 [13; 24] днів в основній групі і 18,5 [15; 21] днів у групі порівняння ( $p > 0,05$ ).

Добовий об'єм рідини, білки, вуглеводи й електроліти (К, Na, Са) призначали згідно з сучасними рекомендаціями. Часткове парентеральне харчування (ЧПХ) продовжували до досягнення об'єму ЕХ 130 мл/кг/добу. Загальна тривалість ЧПХ становила, у середньому, 45 [35; 50] днів у дітей в основній групі і 40 [27; 50] днів у немовлят із групи порівняння ( $p > 0,05$ ). Повне парентеральне харчування тривало відповідно 4 [3; 6] дні та 3,5 [2; 8] дня відповідно ( $p > 0,05$ ). Немовлята з важкою або помірно важкою БЛД починали пізніше самостійно смоктати груди або годуватись з пляшечки, тому тривалість харчування зондом у них становила 78 [62; 87] днів, а у дітей з легкою БЛД – 59 [53; 65] днів ( $p < 0,05$ ).

На момент виписки зі стаціонару дефіцит маси тіла < 10 перцентилі мали 17 (81 %) наших пацієнтів з важкою або помірно важкою БЛД і 23 (61 %) дитини у групі порівняння ( $p > 0,05$ ). Значний дефіцит маси тіла (< 3 перцентилі) відзначали відповідно у 10 (48 %) і 13 (34 %) немовлят ( $p > 0,05$ ).

Тривалість лікування дітей з помірно важкою або важкою БЛД у відділенні інтенсивної терапії становила 43 [21; 51] дні, а дітей з легкою формою захворювання – 22 [15; 34] дні ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з основної групи достовірно довшою була і загальна тривалість госпіталізації (відповідно 102 [90; 114] дні проти 78 [69; 90] днів;  $p < 0,05$ ).

Три дитини з важкою БЛД померли у середньому віці 45,42 ± 1,78 тиж (СВ становив 4-7 тижнів). Причинами смерті були прогресуюча серцево-судинна і дихальна недостатність, спричинена важким ураженням паренхіми легень і формуванням легеневого серця.

## Обговорення

Результати нашого дослідження засвідчили, що з формуванням помірно важкої або важкої форми БЛД у нашій популяції новонароджених високого ризику (потреба раннього застосування інвазивної ШВЛ на тлі значної недоношеності) асоціювались наявність урогенітальних інфекцій в анамнезі матері, фебрильна температура тіла у матері під час пологів, вища частота раннього неонатального сепсису і ПВЛ. Натомість, ризик виникнення важких форм БЛД не був пов'язаний з меншим терміном гестації або масою тіла при народженні,

важчим загальним станом на момент народження і госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, а також важчим первинним захворюванням легень. Ці дані свідчать про важливу роль інфекційних процесів і пов'язаних з ними запальних реакцій у формуванні важких форм БЛД в немовлят, які після народження потребували інтубації і ШВЛ, що узгоджується з сучасною концепцією хронічного легеневого ураження у новонароджених [15, 16].

Уже протягом неонатального періоду, як правило, очевидними були не лише формування БЛД, а і низька ефективність описаного стандартного комплексу лікувальних заходів. Перебіг важкої і помірно важкої БЛД відрізнявся від перебігу легкої форми захворювання погіршенням загального стану і респіраторного статусу немовлят на початку умовного постнеонатального періоду (у хронологічному віці більше 30 днів). Це погіршення виявлялось появою епізодів бронхообструкції, потребою призначити стероїди і діуретики, а у найважчих випадках – також розвитком вторинної ЛГ. У половині випадків ЛГ була резистентною до лікувальних заходів і супроводжувалась прогресуванням ознак лівошлунчкової серцевої недостатності. Вище зазначені проблеми у більшості випадків виникали до досягнення дітьми СВ 36 тиж. Отже, пацієнтів, в яких формуються важчі форми захворювання можна ідентифікувати за клінічними ознаками ще до досягнення ними моменту формального встановлення важкості БЛД (СВ 36 тиж.). Водночас, на тлі вже існуючих на той час змін в незрілих легенях важко, а часом і неможливо, досягнути значного ефекту від лікування.

Таким чином, актуальним є пошук ранніх клінічних і/або біохімічних маркерів розвитку БЛД, які би дозволяли прогнозувати відповідний ризик й оцінювати ефективність потенційних профілактичних втручань в об'єктивній групі ризику. Так, наші дані підтвердили висновки Laughon та співавт. [17] про реальність такого клінічного прогнозування в перші 2 тиж. життя значно недоношеної дитини. Зокрема, поєднання важкого загального стану в перші 48 год. життя (оцінка за шкалою SNAPPE-II > 30 балів) зі збереженням кисневої залежності до 14 дня життя визначали імовірність формування БЛД за клінічним визначенням з точністю 76 % (95 % ДІ: 54,48 - 89,84) [18]. Водночас, можливість визначення відповідного ризику на третьому тижні життя може вже бути надто пізньою, зменшуючи ефективність потенційних профілактичних заходів.

Призначення стероїдів (дексаметазону) нашим пацієнтам у віці 48 [37; 52] днів життя (СВ – 33,13±2,95 тиж.) на тлі вже існуючих значних змін у легенях виявлялось малоефективним щодо зменшення важкості захворювання, проте дозволяло принаймні тимчасово покращити їх стан. Відомо, що профілактичне застосування системних кортикостероїдів є виправданим лише у дітей з ймовірністю формування бронхолегеневої дисплазії понад 65 % [19]. Водночас, за якими ознаками виявляти пацієнтів високого ризику, в якому віці розпочинати терапію стероїдами та якому препарату (дексаметазону чи гідрокортизону) надавати перевагу, все ще не встановлено. Нещодавно

у подвійно сліпому, плацебо контрольованому, мультицентровому, рандомізованому дослідженні (PREMLOC) [20], було доведено ефективність раннього призначення малих доз гідрокортизону у запобіганні розвитку БЛД в надзвичайно недоношених дітей. У дослідження було залучено 523 новонароджених з терміном гестації < 28 тиж. 256 з них з першої доби життя впродовж 10 днів отримували гідрокортизону гемісукцинат в дозі 1 мг/кг/добу в перші 7 днів і 0,5 мг/кг/добу в наступні 3 доби. Курсова доза гідрокортизону становила 8,5 мг/кг. Окрім достовірного зниження на 9% частоти БЛД у немовлят, які отримували гідрокортизон, меншою також була тривалість інвазивної ШВЛ і потреба хірургічної корекції ВАП порівняно з групою плацебо. У схожому відкритому рандомізованому дослідженні нам не вдалось отримати достовірного зниження частоти БЛД і смертності на тлі раннього призначення проти-запальної терапії малими дозами гідрокортизону і кофеїном у значно недоношених немовлят, які потребували ШВЛ з першої доби життя [21]. Водночас, декілька досліджень не продемонстрували відмінностей між недоношеними немовлятами, яких лікували гідрокортизоном, і контрольними дітьми щодо частоти ДЦП, інших віддалених неврологічних проблем і особливостей розумового розвитку [22], що вказує на потенційну безпеку цього препарату.

Альтернативою системному застосуванню стероїдів є інгаляційний шлях їх уведення. Так, використання будесоніду в надзвичайно недоношених дітей, які потребували ШВЛ в перші 24 год життя, достовірно на 10 % зменшувало частоту виникнення БЛД, проте не впливало на смертність [23]. Натомість, інше дослідження показало зменшення сумарного показника БЛД/смерть за умови прямої інстиляції стероїдів у трахею разом із сурфактантом у новонароджених з дуже малою масою тіла, які потребували ШВЛ у зв'язку з важким РДС [24].

Водночас, надзвичайно важливо комплексно захищати незрілі легені від раннього постнатального ураження, призначаючи стероїди антенатально, а відразу після народження – профілактично застосовуючи неінвазивні методи дихальної підтримки, а за потреби – екзогенний сурфактант. Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих досліджень засвідчив ефективність раннього неінвазивного введення сурфактанту. Це втручання у групі немовлят з терміном гестації < 32 тиж, які вижили, може вірогідно зменшувати частоту БЛД майже на 30 % (відносний ризик – 0,7; 95 % довірчий інтервал: 0,51-0,97) [25].

Цікавою і перспективною, проте ще недостатньо клінічно апробованою опцією, є використання у немовлят з БЛД мезенхімальних стовбурових клітин, здатних захищати і відновлювати ушкоджені легені [26]. Ця технологія в перспективі може бути використана, щоб покращити результати виходжування найменших пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених, адже ефективного лікування БЛД все ще не існує.

## Висновки

1. Важливу роль у формуванні помірно важкої

або важкої БЛД у значно недоношених немовлят, які потребують раннього застосування інвазивної ШВЛ, відіграють інфекційні чинники ризику, зокрема, урогенітальні інфекції у матері під час вагітності, фебрильна температура тіла під час пологів, а також ранній неонатальний сепсис у дитини.

2. Формування важкої або помірно важкої форми БЛД у значно недоношених немовлят, які потребують ШВЛ з першої доби життя, в більшості випадків стає очевидним до досягнення СВ 36 тиж. і формального встановлення важкості захворювання.

3. Клінічний перебіг важкої або помірно важкої БЛД відрізняється від перебігу легкої форми захворювання насамперед погіршенням респіраторного статусу немовлят в ранній постнеонатальний період, що виявляється потребою відновлювати дихальну підтримку і/або призначати стероїди і діуретики, а також появою нападів бронхообструкції, а у найважчих випадках – розвитком вторинної легеневої гіпертензії.

4. Лікування дітей з БЛД є тривалим, складним, дороговартісним, часто симптоматичним і

малоефективним. Прогресуючі легенева гіпертензія і серцева недостатність часто резистентні до медикаментозної корекції, що визначає несприятливий прогноз для життя і здоров'я пацієнтів з важкою БЛД.

5. Ефективна профілактика БЛД у значно недоношених немовлят з дуже малою масою тіла, які після народження потребують інвазивної ШВЛ, вимагає комплексного перинатального підходу, що передбачає своєчасну діагностику і лікування інфекції у матері, запобігання інфікуванню плода і новонародженої дитини, а також ранні втручання, спрямовані на зменшення постнатального ризику ураження незрілих легень, зокрема, внаслідок ескалації запальних реакцій і їх шкідливої дії на легені передчасно народженої дитини.

### Перспективи подальших досліджень

Труднощі, пов'язані з лікуванням важких форм БЛД, роблять актуальним пошук нових малоінвазивних і доступних в наших умовах ранніх маркерів формування цього захворювання, а також ефективних методів його профілактики.

### Література

1. Ehrenkranz R.A., Walsh M.C., Vohr B.R. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005. V. 116. P. 1353-360.
2. Natarajan G., Pappas A., Shankaran S. et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum. Dev.* 2012. V. 88. P. 509-515.
3. Iyengar A., Davis J.M. Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Pharmacology*. 2015. V. 6. P. 1-7.
4. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010. V. 126. P. 443-456.
5. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 163. P. 1723-1729.
6. Walsh M.C., Wilson-Costello D., Zadell A. et al. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinatol.* 2003. V. 23. P. 451-456.
7. Борисюк О.П., Добрянський Д.О., Салабай З.В., Децик О.Я., Новікова О.В., Добуш О.В. та ін. Клінічні передумови формування бронхолегеневої дисплазії у глибоконедоношених немовлят /О.П. Борисюк та ін. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2011. Т. 4, № 14. С. 24-33.
8. Laughon M.M., Smith P.B., Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2009. V. 14. P. 374-382.
9. Richardson D.K., Corcoran J.D., Escobar G.J. et al. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J. Pediatr.* 2001. V. 138. P. 92-100.
10. Борисюк О.П. Вплив раннього застосування малих доз гідрокортизону і кофеїну на динаміку рівнів інтерлейкінів (ІЛ)-8 та ІЛ-10 у трахеальному аспіраті глибоконедоношених немовлят. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011. Т. 73, № 5. С. 10-16.
11. Добрянський Д.О. Сучасні підходи до діагностики і лікування сепсису в новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013. Т. 3, № 4. С. 106-117.
12. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013. V.13. P.59-72.
13. Wilson T., Waters L., Patterson C. et al. Neurodevelopmental and respiratory follow-up results at 7 years for children from the United Kingdom and Ireland enrolled in a randomized trial of early and late postnatal corticosteroid treatment, systemic and inhaled. *The Open Study of Early Corticosteroid Treatment. Pediatrics*. 2006. V. 117. P. 2196-2205.
14. Poindexter B.B., Martin C.R. Impact of nutrition on bronchopulmonary dysplasia. *Clin. Perinatol.* 2015. V. 42. P. 797-806.
15. Balany J., Bhandari V. Understanding the impact of infection, inflammation, and their persistence in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Medicine*. 2015. V. 2. P. 1-10.
16. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2014. V. 100. P. 189-201.
17. Laughon M., Allred E.N., Bose C. et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2009. V. 123. P.1124-1131.
18. Борисюк О.П., Добрянський Д.О., Салабай З.В., Децик О.Я., Дубровна Ю.Ю. Сучасні особливості

діагностики і ранні прогностичні критерії формування бронхолегеневої дисплазії у немовлят з дуже малою масою тіла при народженні. Перинатология и педиатрия. 2011. № 2. С. 35-41.

19. Doyle L.W., Halliday H.L., Ehrenkranz R.A. et al. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. Pediatrics. 2005. V. 115. P. 655-661.

20. Baud O., Maury L., Lebaill F. et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial /O. Baud et al. Lancet. 2016. V. 387. P. 1827-1836.

21. Dobryansky D., Borysiuk O., Salabay Z., Dubrovna Y. Clinical effectiveness of early administration of caffeine and low-dose hydrocortisone to preterm newborns with a high risk of BPD development. Arch. Dis. Child. 2012. V. 97, S. 2. P. 119.

22. Kersbergen K.J., L.S. de Vries, B.J.M. van Kooij et al. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants. J. Pediatr. 2013. V.163. P. 666-671.

23. Bassler D., Plavka R., Shinwell E.S. et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. New Engl. J. Med. 2015. V. 373. P. 1497-1506.

24. Yeh T.F., Chen C.M., Wu S.Y. et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016. V. 193, N1. P. 86-95.

25. Rigo V., Lefebvre C., Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Pediatr. 2016. V.175. P.1933-1942.

26. Monz D., Tutdibi E., Gortner L. Stem cells as therapeutical option for the treatment of bronchopulmonary dysplasia. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. 2016. V. 5. P. 1-4.

### ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЁ ТЯЖЕСТИ

*Е.П. Борисюк, Д.А. Добрянский*

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

#### Резюме

Тяжелая бронхолегочная дисплазия (БЛД) остаётся существенной причиной инвалидности и смертности глубоко недоношенных детей. Цель работы – выделить основные клинические проблемы новорожденных с умеренно тяжелой или тяжелой БЛД и оценить особенности их комплексного лечения.

**Материалы и методы.** В когорте из 166 недоношенных детей, родившихся с массой тела  $\leq 1500$  г, гестационным возрастом  $\leq 32$  тиж и нуждавшихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с первых суток жизни, у 59 младенцев (36%) диагностировали БЛД. Диагноз выставляли в соответствии с клиническим определением Jobe & Bancalari, а её тяжесть уточняли в скорректированном возрасте 36 недель с помощью физиологического теста в модификации Walsh та соавт. Умеренно тяжёлую или тяжёлую БЛД выявили у 21 ребенка (основная группа). Группу сравнения составили 38 младенцев с лёгкой формой заболевания.

**Результаты.** Дети, у которых формировалась умеренно тяжёлая или тяжёлая БЛД, достоверно чаще рождались от матерей с урогенитальными инфекциями в анамнезе и фебрильной температурой тела во время родов, а также перенесли ранний неонатальный сепсис и перивентрикулярную лейкомаляцию. Течение заболевания у них характеризовалось ухудшением респираторного

### FEATURES OF THE COMPLEX TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PRETERM INFANTS DEPENDING ON ITS SEVERITY

*O. Borysiuk, D. Dobryansky*

Danylo Halytsky Lviv  
National Medical University  
(Lviv Ukraine)

#### Summary

Severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains the major cause of disability and mortality in very premature babies. Aim of this study was to identify the main clinical problems in infants with moderate or severe BPD and reveal the features of their complex treatment.

**Material and methods.** In a cohort of 166 preterm babies who were born with birth weight  $\leq 1500$  g, gestational age  $\leq 32$  weeks and needed mechanical ventilation (MV) from the first day of life BPD was diagnosed in 59 infants (36 %). It was defined according to clinical definition of Jobe & Bancalari. To clarify the severity of BPD a physiological test in the Walsh's modification was performed at 36 weeks of corrected age. The main group included infants with moderate or severe BPD (n = 21). The comparison group consisted of 38 infants with a mild disease.

**Results.** Infants with moderate or severe BPD were more often born to mothers with genital or urinary tract infections as well as with fever during labor. These newborns more likely had early neonatal sepsis and periventricular leukomalacia. The clinical course of moderate or severe disease was remarkable due to deterioration of lung function in early post-neonatal period defining the need for administration of steroids and diuretics. One-third of the patients with moderate or severe BPD had episodes of bronchial

статуса в ранньому постнеонатальному періоді, що обосновувало призначення стероїдів і діуретиків, ускладнювало приступами бронхообструкції у трети пацієнтів і розвитком легочної гіпертензії (почти в 25 % випадків), як правило, резистентної до лікувальних заходів і супроводжується прогресивним розвитком ознак лівошлунково-серцевої недостатливості. Діти основної групи потребували тривалої дихальної підтримки і лікування в спеціалізованих неонатологічних відділеннях.

**Висновки.** Формування важкої або помірно важкої БЛД у значущо недоношених дітей, що потребують ІВЛ з першого дня життя, в більшості випадків стає очевидним до досягнення СВ 36 тижнів і формального визначення тяжкості захворювання. Про це свідчить резистентність до стандартного комплексу лікувальних заходів у ранньому і пізньому неонатальному періоді. Оскільки лікування дітей з БЛД є тривалим, складним, дорогим, часто симптоматичним і малоєфективним, комплекс основних заходів повинен бути спрямований на профілактику захворювання.

**Ключові слова:** бронхолегочна дисплазія; тяжкість; лікування; профілактика; глибоко недоношені діти.

**Контактна інформація:**

**Добрянський Дмитро Олександрович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

**Контактна адреса:** вул. Угорська, б. 24, кв. 5, м. Львів, 79034, Україна.

**Контактний телефон:** +38(067)2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4114-8701

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Контактная информация:**

**Добрянский Дмитрий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины.

**Контактный адрес:** ул. Угорская, д. 24 кв. 5, г. Львов, 79034, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4114-8701

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Contact Information:**

**Dobryansky Dmytro** - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**Contact address:** Uhorska Str.24/5, Lviv, 79034, Ukraine.

**Phone:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4114-8701

**ResearcherID:** S-4134-2016

obstruction. Pulmonary hypertension complicated the clinical course of BPD in almost 25 % of the cases. This complication was often resistant to treatment and accompanied by progression of left ventricular heart failure. Infants from the main group also needed prolonged respiratory support and hospitalization.

**Conclusions.** Development of severe or moderate BPD in very preterm infants who required mechanical ventilation from the first day of life in majority of the cases become obvious long before the corrected age of 36 weeks and formal defining of the disease severity. This is especially indicated by the resistance to a standard treatment in early and late neonatal periods. Treatment of infants with moderate or severe BPD is prolonged, difficult, expensive and often ineffective. So, main efforts should be focused on its prevention.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia; severity; treatment; prevention; very preterm infants.

УДК: 616.13-007.272-053.32:615.38:615.07  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.5

## ВПЛИВ РЕСТРИКТИВНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА ТЕРМІН ЗАКРИТТЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

О.І. Оболонський<sup>2</sup>, В.І. Снісарь<sup>1</sup>,  
О.Ю. Оболонська<sup>1</sup>

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ  
України»<sup>1</sup>

Обласна дитяча клінічна лікарня<sup>2</sup>  
(м. Дніпро, Україна)

**Резюме:** У статті викладені сучасні уявлення щодо ролі рестриктивної інфузійної терапії для оптимізації фармакологічного закриття артеріальної протоки у недоношених новонароджених, проаналізований вплив різних режимів рестриктивної інфузійної терапії на термін закриття ВАП, описаний власний досвід. На основі досліджень в статті доведено, що для раннього закриття артеріальної протоки принциповим вважається не тільки вибір препарату інгібітора циклооксигенази, а і чітке дотримання обмеження об'єму інфузійної терапії в перші 5 днів життя. У статті проаналізовані різні рівні фізіологічної втрати ваги тіла у недоношених новонароджених в перший тиждень життя та її вплив у комплексній терапії успішного закриття відкритої артеріальної протоки.

**Ключові слова:** артеріальна протока; рестриктивна інфузійна терапія; недоношені новонароджені.

### Вступ

Одним з актуальних питань сучасної неонатальної медицини є зменшення негативного впливу функціонуючої відкритої артеріальної протоки (ВАП) на захворюваність та летальність у недоношених новонароджених. Гемодинамічно значуща ВАП безпосередньо ініціює розвиток у недоношених немовлят таких нозологій як перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ), внутрішньошлункочковий крововилив (ВШК), бронхолегенева дисплазія (БЛД), некротичний ентероколіт (НЕК), сепсис, ретинопатія, що в свою чергу призводить до інвалідизації у даній групі дітей [1].

Строки закриття ВАП на думку багатьох авторів являються також незалежним фактором впливу щодо формування захворюваності та летальності у недоношених новонароджених. У ряді публікацій ми обґрунтували і доказали, що при відстрочених термінах закриття ВАП (більше 3 днів) відсоток таких ускладнень, як БЛД, ПВЛ, ВШК, НЕК, ретинопатія істотно зростає [2].

Як ми вже писали раніше [3], серед основних напрямків терапії ВАП основну роль відіграють інгібітори циклооксигенази (ЦОГ), режими інфузійної терапії, застосування діуретиків, мінімізація негативного впливу респіраторної підтримки (зважений підхід до інтубації, рання екстубація, застосування неінвазивної вентиляції).

В якості інгібіторів ЦОГ традиційно використовуються нестероїдні протизапальні препарати: індометацин та ібупрофен. Періодично обговорюється можливість використання парацетамолу [3,4], проте даний напрямок поки не отримав широкого застосування. Щодо порівняльної характеристики ефективності різних інгібіторів ЦОГ, це питання ми детально розглянули в наших попередніх публікаціях [5]. Терапевтична цінність призначення того чи іншого препарату інгібітора ЦОГ на даний момент не викликає серйозних сумнівів на відміну від доцільності застосування рестриктивної (обмеженої за об'ємом) інфузійної терапії в комплексній терапії фармакологічного закриття ВАП.

Проте, за даними Cochrane обзору, існує так звана консервативна терапія закриття ВАП, на тлі якої використовується виключно терапія обмеження інфузійної терапії без застосування інгібіторів ЦОГ [6,15,16]. Стосовно рекомендованого об'єму рестриктивної інфузійної терапії дані суттєво різняться: від 100-130 мл/кг/добу до 60-80 мл/кг/добу в перші 3 доби. Ефективність консервативної терапії закриття гемодинамічно значущої ВАП становить 40-45% і тому вона не мала, за даними ряду авторів, загального визначення та застосування [7]. Деякі автори вважають, що суттєвим є лише раннє хірургічне кліпсування протоки або в решті решт вибір препарату інгібітору ЦОГ з метою закриття ВАП, а об'єми обмеження інфузійної терапії найчастіше залишаються поза увагою [10-16]. Вочевидь, обмеження інфузійної терапії на тлі гемодинамічно значущої ВАП необхідно використовувати в комбінації з інгібіторами ЦОГ, що рекомендують загалом більшість авторів та видань [10-16].

Існує також теорія, що на даний час визначено чіткий взаємозв'язок між об'ємом інфузії та терміном закриття ВАП. Враховуючи вище викладене, ми розпочали проведення комплексного дослідження щодо оцінки впливу терміну закриття ВАП на захворюваність та летальність у недоношених новонароджених, а також аналіз ефективності різних варіантів терапії щодо закриття ВАП.

**Мета роботи:** Встановити доцільність, ефективність та безпеку застосування різних об'ємів інфузійної терапії в комбінації з інгібіторами ЦОГ та визначити її вплив на строки закриття гемодинамічно значущої ВАП.

### Матеріали та методи

Дизайн дослідження: останнє було суцільним, обсерваційним, когортним, ретроспективним. Досліджені групи були репрезентативними за гестаційним віком, статтю та вагою.

Для реалізації поставлених завдань нами було обстежено 91 недоношена дитина, які проходили

лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених (ВАІПН) обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпропетровська у 2010-2015 роках.

Критерії включення в досліджувані групи: недоношені новонароджені строком гестації 26 - 31 тиждень з проявами респіраторного дистрес-синдрому, у яких ехокаріографічно діагностувалась ВАП.

Критерії виключення з дослідження: діти з ВШК 3-4 ступеня, вродженими вадами розвитку, раннім неонатальним сепсисом

Діти поступали у відділення у віці перших 2-х діб життя. При цьому, у першу добу після госпіталізації у відділення при доплерографічному обстеженні у 100% дітей спостерігалась ВАП. Всі обстежені недоношені новонароджені у всіх групах мали прояви гострого респіраторного дистрес-синдрому і їм проводилася штучна вентиляція легень у різних режимах, а у подальшому - неінвазивна респіраторна підтримка різними способами до повного переходу на спонтанне дихання.

У всіх немовлят проводилася оцінка системної та церебральної гемодинаміки на підставі клінічних та ультразвукових методів дослідження, що включали в себе ЕХО- і доплеркардіографію, нейросонографію, доплерографію судин головного мозку. Всі діти, які були включені в дослідження, обстежувалися в 7 етапів. Перший етап дослідження виконувався з моменту поступлення дитини до лікарні. Другий етап - у перші 3 доби від початку проведення інтенсивної терапії. Наступні етапи дослідження виконувались в динаміці на 5, 7, 14 і 28 добу відповідно.

Усі немовлята були госпіталізовані впродовж першої доби життя. Хлопчиків було 54 (59,3%), дівчаток було 37 (40,6%). Вага при народженні в середньому  $1205,0 \pm 435,0$  грам. Стан усіх дітей, що були госпіталізовані до ВАІПН, при вступі розцінювався як важкий. Основна провідна симптоматика – синдром дихальних розладів, ВАП, які обумовлювали необхідність у проведенні респіраторної й інотропної підтримки.

Усім недоношеним новонародженим проводилася рестриктивна інфузійна терапія різного ступеня разом з інгібіторами ЦОГ для закриття артеріальної протоки, при цьому артеріальна протока закривалася у різні терміни.

У залежності від строків закриття артеріальної протоки діти ретроспективно були розподілені на дві групи:

Перша досліджувана група – раннє закриття артеріальної протоки (у перші 3 доби) - 40 дітей. Діти першої групи склали значну більшість – 67%. Діти в середньому мали гестаційний вік -  $29,0 \pm 1,5$  тижнів, вагу -  $1222,2 \pm 356,0$  грам. У першій групі хлопчиків було 27 (67,5%), дівчаток – 13 (32,5%).

Діаметр ВАП при поступленні до відділення

клініки -  $2,8 \pm 0,7$  мм.

Друга досліджувана група – 20 недоношених новонароджених, у яких артеріальна протока була закрита у відстрочений термін (більше 4 діб) фармакологічно, або, при неефективності фармакологічного закриття, шляхом хірургічного кліпсування. Діти в середньому мали гестаційний вік  $28,6 \pm 2,2$  тижнів, вагу -  $1218,5 \pm 356,0$  грам. У другій групі хлопчиків було 9 (45%), а дівчаток 11 (55%). Діаметр ВАП при поступленні у відділення клініки -  $3,0 \pm 0,6$  мм.

Суттєвої різниці в групах за статевими ознаками не було. Стосовно ваги принципово групи не відрізнялися.

Терапія закриття ВАП включала у себе застосування різних об'ємів рестриктивної інфузійної терапії (від 50 до 100 мл/кг/добу) на тлі інгібіторів ЦОГ та інфузії добутаміну в/в (у дозі 7,5-10 мкг / кг/хв.). Інгібітори ЦОГ призначалися за стандартними схемами: у перші 3 доби застосовувався індометацин перорально за схемою 0,2/0,1/0,1 мг/кг/добу, якщо у дитини спостерігалися симптоми парезу кишечника - це унеможливило пероральне введення індометацину - призначався ібупрофен триденним курсом внутрішньовенно в дозі 10/5/5 мг/кг/добу або в ректальній формі у дозі 20/10/10 мг/кг/добу.

Таким чином, у усіх групах новонароджених використовувалася стандартний проток закриття ВАП.

### Результати та їх обговорення

Об'єм інфузійної терапії в першій групі з першої доби був обмежений і дорівнював  $53,5 \pm 6,4$  мл/кг/добу. З третьої доби на тлі підвищення сечовиділення був підвищений обсяг інфузійної терапії до  $63,6 \pm 5,6$  мл/кг/добу, на 5 добу - становив  $89,7 \pm 6,8$  мл/кг/добу.

Треба зазначити, що саме при застосуванні цього заданого обмеженого об'єму інфузійної терапії ми спостерігали раннє закриття артеріальної протоки в цій групі.

Щодо порівняння показників у першій і другій групі, треба зазначити, що в другій групі не було чіткого дотримання обмеження об'єму інфузійної терапії (особливо в перші 5 діб) і саме з цим ми пов'язуємо більш відстрочене за терміном закриття артеріальної протоки. У першій групі в перші 5 діб дотримувались обмеження об'єму інфузійної терапії більш чітко, і ми мали закриття артеріальної протоки виключно у ранній термін. Щодо об'єму інфузійної терапії у більш віддалений термін (14 і 28 доба), то тут немає ніяких принципових розбіжностей в показниках у всіх групах, що свідчить про те, що вельми важливим було обмеження об'єму інфузійної терапії лише в перші 5 діб (див. табл. 1).

Таблиця 1

### Об'єм інфузійної терапії (мл/кг/добу) в групах у різний термін ( $p < 0,05$ )

Об'єм інфузії	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	14 доба	28 доба
1 група, мл/кг/д	$53,5 \pm 6,4$	$63,6 \pm 5,6$	$89,7 \pm 6,8$	$110,7 \pm 5,2$	$131,0 \pm 4,8$	$136,7 \pm 6,8$
2 група, мл/кг/д	$71,2 \pm 6,2$	$85,0 \pm 5,9$	$99,1 \pm 8,0$	$116,2 \pm 6,8$	$132,4 \pm 6,2$	$132,3 \pm 8,8$

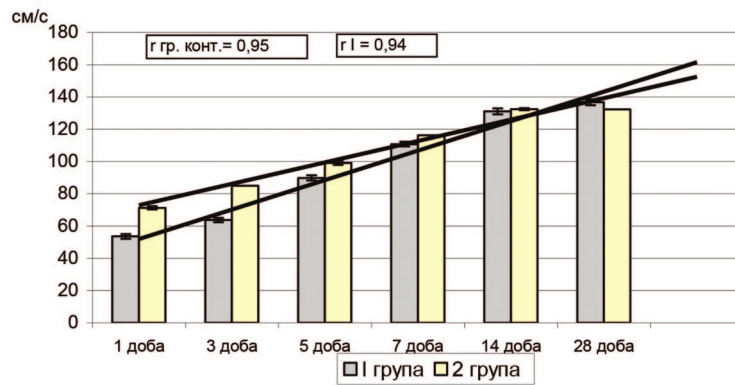


Рис. 1. Об'єм інфузійної терапії (мл/кг/доб) в 1 і 2 групах у різний термін

Таким чином, за нашими даними можна зробити висновок, що термін закриття артеріальної протоки у недоношених новонароджених переважно залежить від обмеження об'єму інфузійної терапії в перші 5 діб життя. Рекомендованим об'ємом інфузійної терапії в першу добу життя може вважатися  $53,5 \pm 6,4$  мл/кг/добу, а на 3 добу -  $63,6 \pm 5,6$  мл/кг/добу.

Якщо звернути увагу на темп сечовивипускання, то в першій групі в першу добу він був на рівні норми -  $2,2 \pm 1,2$  мл/кг/годин. Достовірне збільшення сечовивипускання відмічалось вже з початку третьої доби

$3,6 \pm 1,6$  мл/кг/годину. Максимальний темп сечовивипускання був зафіксований на 5 добу -  $6,1 \pm 1,4$  мл/кг/годин. Не дивлячись на те, що більшість літературних джерел описує суттєве зниження діурезу на тлі застосування інгібіторів ЦОГ аж до олігоанурії, ми на власному досвіді це не спостерігали. Діурез, не дивлячись на суттєве обмеження інфузійної терапії, відповідав віковим нормам у всіх групах і майже на всіх етапах дослідження (табл. 2). На нашу думку, темп діурезу ніяк не вплинув на термін закриття артеріальної протоки у досліджуваних дітей.

Таблиця 2

Темп діурезу в групах (мл/кг/год) у різний термін ( $p < 0,05$ )

темп діурезу	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	14 доба	28 доба
1 група, мл/кг/год	$2,2 \pm 1,2$	$3,6 \pm 1,6$	$4,1 \pm 1,4$	$3,9 \pm 1,4$	$3,9 \pm 1,6$	$3,5 \pm 1,2$
2 група, мл/кг/год	$2,5 \pm 0,7$	$3,9 \pm 1,3$	$3,8 \pm 1,4$	$3,5 \pm 1,2$	$3,7 \pm 1,4$	$3,7 \pm 0,9$

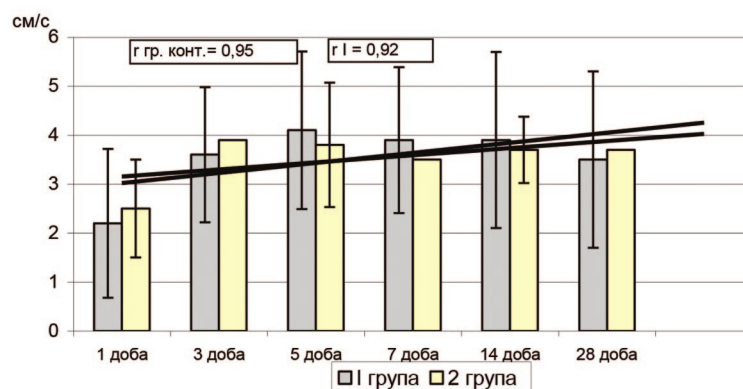


Рис. 2. Темп діурезу (мл/кг/год) в 1 і 2 групах у різний термін

Щодо динаміки ваги тіла, то у абсолютно здорових новонароджених у перші 3-4 доби зазвичай спостерігається фізіологічна втрата ваги тіла. У наших обстежуваних проводилася рестриктивна інфузійна терапія (50-80 мл/кг/д) на тлі закриття

ВАП і втрата ваги тіла була запланована та навіть бажана. Заплановане фізіологічне зниження маси тіла щодо ваги при народженні спостерігалась в першій групі на третю добу дослідження ( $-7,1\% \pm 4,6$ ) (табл.3).

Таблиця 3

Динаміка ваги тіла (г) в групах у різний термін ( $p < 0,05$ )

Динаміка ваги тіла, г	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	14 доба	28 доба
1 група, г	$1296,8 \pm 321$	$-7,1 \pm 4,6$	$-10,3 \pm 4,3$	$-10,8 \pm 5,6$	$-3,8 \pm 3,0$	$9,8 \pm 2,6$
2 група, г	$1215,4 \pm 426$	$-6,8 \pm 6,6$	$-9,0 \pm 4,6$	$-10,5 \pm 6,2$	$-3,06 \pm 4,6$	$10,7 \pm 8,6$



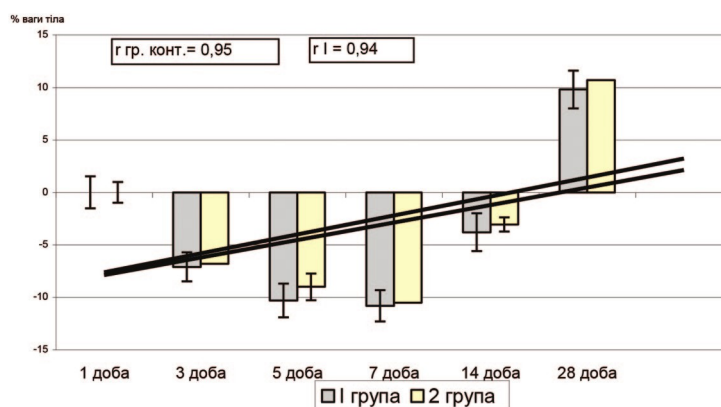


Рис. 3. Динаміка ваги тіла (г) в 1 і 2 групах у різний термін

На 5 добу зберігалася більш негативна динаміка ваги тіла ( $-10,3\% \pm 4,3$ ). Максимальна негативна динаміка ваги тіла спостерігалася на 7 добу і становила ( $-10,8\% \pm 5,6$ ). Поступово, з початком ентерального харчування і поступовим збільшенням обсягу інфузійної терапії після закриття протоки дефіцит ваги тіла скорочувався до ( $-3,8\% \pm 3,0$ ), на 28 добу життя являв стійку позитивну динаміку і становив ( $+9,8\% \pm 2,6$ ).

Треба зазначити, що ступінь втрати ваги тіла на 3,5,7,14 добу тісно пов'язана з терміном закриття артеріальної протоки. У другій групі ступінь втрати ваги тіла була на всіх етапах дещо вища, ніж у першій групі.

Щодо терміну закриття ВАП. Артеріальна про-

тока була закрита в усіх групах у 100% випадків. Летальність в усіх групах склала 0%. Артеріальна протока в другій групі була закрита фармакологічно у 70% випадків (16 дітей), а в першій групі – у 100% випадків (табл. 4). Закриття протоки відбулося в другій групі в середньому на  $14,55 \pm 0,56$  добу, тобто у відстрочений термін (більше 4 діб). У першій групі закриття артеріальної протоки відбулося раніше, а саме на  $2,35 \pm 0,48$  добу. У другій групі 6 дітям (30%) було проведено хірургічне кліпування артеріальної протоки у відстрочений термін (в середньому на 23 добу). Реканалізація артеріальної протоки була констатована у 6 дітей (30%) в середньому на 20 добу життя.

Таблиця 4

#### Способи та терміни закриття артеріальної протоки

Показник	2 група	1 група
Діаметр ОАП 1 доб, мм	$3,1 \pm 1,0$	$2,8 \pm 0,5$
Термін закриття ВП, діб	$14,55 \pm 0,56$	$2,35 \pm 0,48$
фармакологічне закриття ВАП, %	70	100
Хірургічне закриття ВАП, %	30	0
Випадки реканалізацій ВАП, %	30	0
Індоматацин в перші Здобі, %	84	85
Ібупрофен ректальний в перші Здобі, %	16	15
Ібупрофен внутрішньовенний другим курсом, %	40	0

Треба зазначити, що в першій групі, на відміну від другої групи, не було жодного випадку реканалізації протоки, також не було потреби у хірургічному кліпуванні протоки, тобто у всіх випадках артеріальна протока була закрита фармакологічно.

Аналізуючи отримані данні, можна резюмувати наступне:

- Летальність у всіх групах склала 0%.
- У всіх дітей ВАП була закрита в 100% випадків.
- Закриття протоки відбулося у другій групі в середньому на  $14,55 \pm 0,56$  добу, тобто у відстрочений термін (більше 4 діб). У групі контролю закриття артеріальної протоки відбулося раніше, а саме на  $2,35 \pm 0,48$  добу, в першій групі на  $2,48 \pm 0,56$  добу.
- У другій групі 6 дітям (30%) було проведено хірургічне кліпування артеріальної протоки у відстрочений термін (в середньому на 23 добу).

● У першій групі і в групі контролю, на відміну від другої групи, не було жодного випадку реканалізації протоки, також не було потреби у хірургічному кліпуванні протоки,

● Діурез, не дивлячись на суттєве обмеження інфузійної терапії, відповідав віковим нормам у всіх групах на всіх етапах дослідження.

#### Висновки

1. Для раннього закриття артеріальної протоки принциповим вважається не тільки вибір препарату інгібітора ЦОГ, але й чітке дотримання обмеження об'єму інфузійної терапії в перші 5 діб життя.

2. Рекомендованим об'ємом інфузійної терапії в першу добу життя за для успішного закриття ВАП може вважатися 50 мл/кг/добу, а на 3 добу – 60 мл/кг/добу.

3. Рекомендована втрата ваги тіла для успішного закриття ВАП може бути 7% на 3 добу і до 10% на 5 добу.

4. Темп діурезу ніяк не вплинув на термін закриття артеріальної протоки у досліджуваних дітей.

#### Перспективи подальшого дослідження

Відкрита артеріальна протока повинна бути закрита фармакологічно у ранній термін фармакологічно за допомогою інгібіторів ЦОГ (індомета-

цин, ібупрофен) на тлі рестриктивної інфузійної терапії.

У перспективі планується дослідження щодо застосування ректальної та внутрішньовенної форми парацетамолу в якості інгібіторів ЦОГ для фармакологічного закриття ВАП основним або другим курсом, але не більше 7 діб.

#### Література

1. Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001;6:63-73.
2. Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate. *Current Paediatrics.* 2005;15(5): 381-89.
3. Hammerman C., Bin-Nun A., Markovitch E. et al. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 2011 Dec;128(6):1618-21. doi: 10.1542/peds.2011-0359.
4. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology.* 2013;103(3):166-9. doi: 10.1159/000345337.
5. Surkov D., Obolonskiy A., Kapustina O., Volkov D. Use of rectal ibuprofen for PDA closure in preterm neonates. *Pediatric Anesthesia and Critical Care Journal.* 2014;2(1):11-16.
6. Mandhan P., Brown S., Kukkady A. et al. Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants. *Congenit Heart Dis.* 2011. Vol. 4(1). P. 34-37.
7. Tsai E. Withholding and withdrawing artificial nutrition and hydration. *Paediatr. Child. Health.* 2011. Vol. 16(4). P.241-242.
8. Nankervis C.A., Martin E.M., Crane M.L. Implementation of a multidisciplinary guideline-driven approach to the care of the extremely premature infant improved hospital outcomes. *Acta Paediatr.* 2010. Vol. 99. P.188-193.
9. Dent C.L., Schwartz S.M. Postoperative care of the pediatric cardiac surgical patient. In: *Cardiovascular Pediatric Critical Illness and Injury.* London, United Kingdom: Springer. 2010. P.169-179.
10. Tomas C., Julia E., Joy R. et al. Perioperative Fluid Management Strategies in Major Surgery: A Stratified Meta-Analysis. *Society of Critical Care Anesthesiologists.* 2012. Vol. 144, Issue 3. P. 640-661.
11. Edward F. B., Michael J.A. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. CD000503.
12. Soni N. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP). *Cassandra's view. Anaesthesia.* 2011. Vol. 64. P. 235-8.
13. Rahbari N.N., Zimmermann J.B., Schmidt T. et al. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br. J. Surg.* 2011. Vol. 96. P. 331-41.
14. Nankervis CA, Martin EM, Crane ML. Implementation of a multidisciplinary guideline-driven approach to the care of the extremely premature infant improved hospital outcomes. *Acta Paediatr.* 2010. Vol. 99. P.188-193.
15. Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001;6:63-73.
16. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92(4):244-247.

#### ВЛИЯНИЕ РЕСТРИКТИВНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НА СРОКИ ЗАКРЫТИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

*А.И. Оболонский, В.И. Снисарь, О.Ю. Оболонская*

ГУ «Днепропетровская медицинская  
академия МЗ Украины»<sup>1</sup>

Областная детская клиническая больница<sup>2</sup>  
(г. Днепр, Украина)

**Резюме.** В статье изложены современные представления о роли рестриктивной инфузионной терапии для оптимизации фармакологического закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных, проанализировано влияние различных режимов рестриктивной инфузионной терапии на срок закрытия открытого артериального

#### INFLUENCE OF RESTRICTIVE FLUID THERAPY ON THE TIMING OF CLOSING OF THE DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM INFANTS

*A.I. Obolonskiy, V.I. Snisar, O.J. Obolonskaya*

DZ «Dnipropetrovsk Medical Academy of  
Ministry of Health of Ukraine»<sup>1</sup>

Regional Clinical Hospital<sup>2</sup>  
(Dnipro, Ukraine)

**Summary.** Article reflects features of pharmacological closure for patent ductus arteriosus by restrictive fluid therapy, analyzed the impact of different volume fluid therapy for a period of closure PDA. Based on research in the article proved that the early closure of the arterial duct principle is not only the choice of drug cyclooxygenase inhibitor,

протока, описан собственный опыт. На основе исследований в статье доказано, что для раннего закрытия артериального протока принципиальным считается не только выбор препарата ингибитора ЦОГ, а и четкое соблюдение ограничения объема инфузионной терапии в первые 5 суток жизни. В статье проанализированы различные уровни физиологической потери веса тела у недоношенных новорожденных в первую неделю жизни и её влияние в комплексной терапии успешного закрытия открытого артериального протока.

**Ключевые слова:** артериальный проток; респираторная инфузионная терапия; недоношенные новорожденные.

**Контактна інформація:**

**Снісар 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:**

**Снісар Володимир Іванович** – д.м.н., професор, декан ФПО, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини неотложных состояний ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Александра Коницкого, 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» (Dnipro, Ukraine)

**Contact Address:** Alexander Konytskoho Str., 67A, Dnipro, 49069, Ukraine.

**Phone:** +38 (050) 3205389.

**e-mail:** visnisar@gmail.com

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017  
© О.І. Оболонський, В.І. Снісар, О.Ю. Оболонська, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017  
© A.I. Obolonskiy, V.I. Snisar, O.J. Obolonskaya, 2017

УДК: 617.55-031.23-089.844-053.31:612.339  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.6

## ХІРУРГІЧНА КОРЕКЦІЯ ГАСТРОШИЗИСУ І ОМФАЛОЦЕЛЕ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З УРАХУВАННЯМ СТУПЕНЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОГО ТИСКУ

*О.М.Горбатюк, К.Т.Берцун,  
Ю.П.Паламарчук, О.О.Фомін*

Національна медична академія післядипломної  
освіти імені П.Л.Шупика  
(м. Київ, Україна)  
Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня  
(м.Вінниця, Україна)

### Резюме

**Мета** – оцінити результати хірургічного лікування новонароджених з вродженими вадами розвитку передньої черевної стінки.

**Матеріал і методи.** Проаналізовані результати діагностики і лікування 68 новонароджених, з яких з гастрошизисом було 49 пацієнтів, з омфалоцеле – 19 новонароджених. Надані результати вимірювання внутрішньочеревного тиску, рівня SaO<sub>2</sub> і показників дихальної функції у 10 пацієнтів з омфалоцеле і 15 пацієнтів з гастрошизисом. Використаний простий метод вимірювання інтраабдомінального тиску за допомогою катетера Фолея в сечовому міхурі.

**Результати і обговорення.** Виявлена пряма залежність між величиною внутрішньочеревної гіпертензії, показниками SaO<sub>2</sub> і дихання, а також ступенем вісцero-абдомінальної диспропорції. Доведено, що при високій внутрішньочеревній гіпертензії у новонароджених з гастрошизисом і омфалоцеле розвивається абдомінальний компартмент-синдром, який негативно впливає на результати хірургічного лікування і який обов'язково необхідно враховувати при визначенні хірургічної тактики у даного контингенту пацієнтів.

**Висновки.** Рівень внутрішньочеревного тиску у новонароджених з вродженими вадами розвитку передньої черевної стінки має бути показом до вибору тактики лікування і метода хірургічної корекції вади. При високому внутрішньочеревному тиску і вираженій вісцero-абдомінальній диспропорції операціями вибору мають бути хірургічні методики, що передбачають збільшення об'єму черевної порожнини і усунення можливого абдомінального компартмент-синдрому.

**Ключові слова:** омфалоцеле; гастрошизис; внутрішньочеревний тиск; абдомінальний компартмент-синдром; хірургічне лікування.

### Вступ

Внутрішньочеревна гіпертензія (ВЧГ) є однією з вагомих причин розвитку негативних наслідків при пластиці передньої черевної стінки у новонароджених з омфалоцеле і гастрошизисом. Тому одним з основних напрямків поліпшення результатів лікування новонароджених з вродженими вадами розвитку передньої черевної стінки є розробка і впровадження в практичну неонатальну хірургію нових способів діагностики ВЧГ і заходів профілактики абдомінального компартмент-синдрому. Омфалоцеле, або exomphalus, виникає як результат порушення процесів обертання кишечника в черевній порожнині після того, як на 6 – 10 тижнях гестації відбувається його міграція у пупковий канатик. При омфалоцеле має місце центральний дефект черевної стінки в ділянці пупкового кільця, через який евентруються органи черевної порожнини, покриті мембраною із вісцеральної очеревини, мезенхімальної тканини (вартонова студня) та амніона. Гастрошизис – така вроджена вада розвитку (ВВР) передньої черевної стінки, що виникає в перші 4 тижні внутрішньоутробного періоду в результаті виникнення дефекту в тому місці, де розташовується друга пупкова вена. Дефект черевної стінки найчастіше має розміри 2 – 4 см в діаметрі і виявляється в абсолютній більшості випадків праворуч від нормальної пуповини. Гризовий мішок при гастрошизисі відсутній.

Пластика передньої черевної стінки при цих вадах призводить до підвищення внутрішньоче-

ревного тиску (ВЧТ), недооцінка клінічної значущості якого є причиною несприятливих результатів лікування. В дитячій хірургії питання внутрішньочеревної гіпертензій (ВЧГ) у новонароджених з ВВР передньої черевної стінки висвітлені недостатньо і негативний вплив гіпертензії та абдомінального компартмент-синдрому на органи і системи новонародженої дитини при виборі лікувальної тактики не враховується (1, 2, 3, 6). Проте, широко відомо, що абдомінальний компартмент – синдром є реальною проблемою абдомінальної хірургії (4).

Успіх лікування дітей з гастрошизисом і омфалоцеле залежить від ранньої діагностики патології, яка має бути пренатальною, та усунення суперечностей в тактиці лікування, включаючи передопераційну підготовку, анестезіологічне забезпечення, визначення показів до хірургічного втручання та вибір адекватних оперативних методик з урахуванням рівня ВЧГ. Так, якщо діагноз гастрошизиса встановлений антенатально, то операція після народження дитини має бути екстреною, «операцією перших годин життя». При омфалоцеле такої терміновості в корекції вади немає і дитина перед операцією має бути ретельно обстежена. Зрозуміло, що при радикальній операції у новонароджених з гастрошизисом і омфалоцеле підвищується ВЧТ, що призводить до дихальних розладів і стисненню порожнистої вени з порушенням відтоку, проте вимір тиску не робиться і при визначенні хірургічної тактики цей показник

не враховується. Проблемні питання лікування дітей з ВВР передньої черевної стінки суттєво впливають на показники смертності новонароджених і дітей раннього віку з цими аномаліями, проте на сьогоднішній день універсальної, загально прийнятої діагностично-лікувальної тактики при цій патології не розроблено.

**Мета дослідження** – оцінити результати хірургічного лікування новонароджених з вродженими вадами розвитку передньої черевної стінки.

### Матеріал і методи дослідження

В основу даної роботи покладено аналіз обстеження і лікування 68 дітей з гастрошизісом і омфалоцеле, які перебували на лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні у 1993-2016 роках. За роками лікування всі досліджувані новонароджені були поділені на 2 групи з метою порівняння отриманих результатів обстеження і лікування. Новонароджених з гастрошизісом було 49, з омфалоцеле – 19. При гастрошизісі 9 пацієнтів мали тільки евентрована кишкові петлі, у 20 дітей разом з петлями був евентрований шлунок, у 12 – частина печінки, у 5 – сечовий міхур, у 3 – матка з придатками. Серед пацієнтів з омфалоцеле грижа великих розмірів спостерігалась у 8 новонароджених, середніх розмірів – у 8 дітей, малих розмірів – у 3 пацієнтів. У 1993 – 2005 роках (I група досліджуваних дітей) було прооперовано 34 новонароджених з ВВР передньої черевної стінки (25 з гастрошизісом, 9 з омфалоцеле), у 2006 – 2016 роках (II група досліджуваних новонароджених) – 34 дитини (24 з гастрошизісом, 10 з омфалоцеле). Розподіл дослідження на дві групи за часом лікування обумовлений тим, що підходи до діагностики і лікування новонароджених з ВВР передньої черевної стінки було змінено у 2005 році. З цього періоду було

широко впроваджено в практику антенатальні методи діагностики ВВР і збільшилась кількість пацієнтів з пренатально виявленими омфалоцеле і гастрошизісами, а в лікуванні велику роль почали відводити передопераційній підготовці, яка базувалась не тільки на визначенні рівня сатурації кисню (SaO<sub>2</sub>) і змінах респіраторних показників, але передбачала обов'язковий вимір рівня ВЧГ. У залежності від цього визначалась хірургічна тактика, що включала заходи, направлені на зниження високого рівня ВЧГ шляхом збільшення об'єму черевної порожнини різними способами під час корекції вади.

Методом пренатальної УЗД вроджені вади розвитку були виявлені у 23 (67,65%) новонароджених II групи дослідження і 9 (26,47%) новонароджених I групи. Всього було досліджено 37 вагітних – у 5 випадках ВВР передньої черевної стінки не була виявлена взагалі.

У групах досліджуваних дітей переважали недоношені новонароджені - доношених дітей було 27 (39,71%), недоношених – 41 (60,29%) . З тяжкою супутньою патологією і поєднаними ВВР було 48 дітей, що склало 70,59% від загальної кількості досліджуваних новонароджених.

ВЧГ у новонароджених вимірювали непрямим методом в сечовому міхурі з використанням катетеру Фолея № 6. Повністю спорожнений сечовий міхур заповнювали стерильним фізіологічним розчином з розрахунку 1мл/1кг маси тіла дитини, уретральний катетер перетискали затискачем, до нього приєднували манометр від тонометра і після зняття затискача вимірювали внутрішньоміхуровий тиск в мм рт.ст., який відповідає внутрішньочеревному.

За норму були прийняті показники внутрішньочеревного тиску, визначені Паламарчуком Ю.П. при виконанні наукової роботи у 50 доношених і 50 недоношених новонароджених (таблиця 1).

Таблиця 1

### Показники внутрішньочеревного тиску у відносно здорових новонароджених

Контрольна група новонароджених	Показники внутрішньочеревного тиску (мм рт. ст.)	Достовірність відмінностей
Доношені	8,92+ 0,18	p 0,05
Недоношені	7,84+ 0,12	p 0,05

При значеннях тиску до 10 мм рт.ст. серйозних відхилень з боку внутрішніх органів та показників гомеостазу не спостерігалось. При тиску більше 10 мм рт.ст. виділяється 3 ступеня ВЧГ: I ст. – 10-20мм рт.ст.; II ст. – 21-30 мм рт.ст.; III ст. – більше 30 мм рт.ст. (2).

### Результати та обговорення

Діагностика гастрошизісу і омфалоцеле у новонароджених не викликає труднощів. Комплексне діагностичне обстеження включає традиційні діагностичні методики (рентгенологічні, ендоскопічні, УЗД) та консультативні огляди суміжних спеціалістів з метою оцінки загального стану новонародженого, преморбідного фону, виявлення супутньої патології тощо. З 2005 року в нашій клініці у діагностичний пошук введено обов'язкове

вимірювання ВЧГ у даного контингенту пацієнтів з метою визначення адекватної методики хірургічної корекції вади.

Нами проведено співставлення величин ВЧГ при різних ступенях гіпертензії з окремими показниками дихальної функції (динамічний комплайнс, резистентність в дихальних шляхах, тиск на видиху) і SaO<sub>2</sub> та встановлена пряма залежність між ними. Також виявлена пряма залежність ВЧГ від ступеня вісцеро - абдомінальної диспропорції – від помірної диспропорції при ВЧГ II ст. до вираженої при ВЧГ III ст.

Нами були здійснені вимірювання внутрішньочеревного тиску у 10 новонароджених з омфалоцеле і 15 пацієнтів з гастрошизісом. У 8 дітей з омфалоцеле і 10 новонароджених з гастрошизісом був виявлений високий внутрішньочеревний

тиск, що стало основою для визначення подальшої хірургічної тактики.

У залежності від стану дитини і виду ВВР лікувальна тактика може бути за 3 варіантами:

1. Первинна радикальна операція.

2. Етапне хірургічне лікування, де I етапом здійснюється:

- ушивання тільки шкіри, можливо з формуванням шкірних клаптів, з формуванням вентральної грижі - операція Гросса (8);

- операція Шустера із застосуванням синтетичного покриття для зменшення розмірів фіціального дефекту (10);

- операція Аллена-Вренна із застосуванням силіконового мішка (Silo), який підшивається до країв фіціального дефекту з поступовим поетапним зменшенням його об'єму шляхом мануального поступового занурення внутрішніх органів і поетапного перев'язування мішка (5);

- пластика передньої черевної стінки з використанням біоімплантатів;

- багатовекторна тракція передньої черевної стінки за власною методикою.

3. Консервативне лікування з наступним хірургічним втручанням.

Серед досліджуваних нами новонароджених пренатальна діагностика гастрошизису і омфалоцеле

була проведена 37 вагітним, із яких ВВР передньої черевної стінки була виявлена у 32, що склало 86,45 %. Це були в основному діти II досліджуваної групи (23 випадок) і 9 новонароджених I досліджуваної групи (1993 – 2005 роки). Іншим жінкам антенатальна діагностика не проводилась взагалі. Своєчасна пренатальна діагностика дозволила госпіталізувати вагітних у спеціалізовані стаціонари, визначити акушерську тактику, спрогнозувати вид та наслідки пологів та забезпечити присутність дитячих хірургів для надання кваліфікованої допомоги новонародженим у перші хвилини життя, а також, організувати належне транспортування до хірургічного стаціонару. Лікарі бригади інтенсивної терапії на рівні пологового будинку повинні проводити заходи по збереженню і підтримці температури тіла новонародженого з вродженими дефектами передньої черевної стінки (евентровані органи мають бути поміщені в стерильний полімерний мішок і суху ватно-марлеву пов'язку, кювез повинен мати температуру 36,60С і вологість 40-60 %), забезпечити декомпресію шлунка, провести ефективне знеболення ненаркотичними анальгетиками, призначити антибіотик широкого спектру дії тощо.

Ми маємо досвід застосування наступних перелічених хірургічних методик (таблиці 2,3).

Таблиця 2

**Спектр хірургічних втручань у новонароджених при омфалоцеле**

Вид хірургічного втручання	1993 – 2005 роки	2006 – 2016 роки	Всього
Радикальна пластика передньої черевної стінки	2	2	4
Операція Гросса з формуванням вентральної грижі	6	3	9
Багатовекторна тракція передньої черевної стінки	-	4	4
Консервативне лікування	1	1	2
Всього:	9	10	19

Таблиця 3

**Спектр хірургічних втручань у новонароджених при гастрошизисі**

Вид хірургічного втручання	1993 – 2005 роки	2006 – 2016 роки	Всього
Радикальна пластика передньої черевної стінки	11	7	18
Операція Гросса з формуванням вентральної грижі	4	3	7
Операція Шустера	2	1	3
Операція Аллена –Вренна з поетапним зануренням внутрішніх органів	3	4	7
Пластика передньої черевної стінки з використанням біоімпланту	5	4	9
Багатовекторна тракція передньої черевної стінки	-	5	5
Всього	25	24	49

Через те, що при гастрошизисі черевна порожнина зазвичай розвинута достатньо добре, на відміну від омфалоцеле, і радикальна операція при ньому можлива в більшості випадків, їй надається перевага і вона є досить розповсюдженою в практичній неонатальній хірургії і при корекції гастрошизису більшістю дитячих хірургів перевага надається саме первинній радикальній пластичній передньої черевної стінки. Серед досліджуваної групи новонароджених первинна радикальна пластика черевної стінки була здійснена у 4 дітей

з омфалоцеле малих і середніх розмірів і 18 новонароджених з гастрошизисом. Після видалення грижового мішка проводили ревізію черевної порожнини, ошадливе мануальне розтягнення черевної стінки, занурення евентрованих кишкових петель з наступним радикальним ушиванням апоневрозу і шкіри над грижовим вип'ячуванням. Треба зазначити, що виконання радикальної операції полегшується, якщо провести доопераційне промивання кишечника, або інтраопераційну евакуація кишкового вмісту шляхом його видав-

лювання через попередньо розширений анус. У 2 дітей під час ревізії черевної порожнини був виявлений і видалений дивертикул Меккеля. Всі діти одужали.

При великих омфалоцеле і великих дефектах черевної стінки при гастрошизисі з евентрацією великої частини кишкових петель і інших внутрішніх органів у 20 пацієнтів з гастрошизисом і 9 пацієнтів з омфалоцеле була ушита тільки шкіра над евентрованими органами з утворенням вентральної грижі за Гроссом, що потребувала повторного оперативного втручання. Серед дітей, яким була здійснена операція Гросса, 9 новонароджених померло, що склало 31,03 %.

20 дітям після операції Гросса у віці приблизно 1,5 - 2 роки було здійснено хірургічне втручання з приводу вентральної грижі. Вентральні грижі малих розмірів, у яких дефект в апоневрози мав розміри до 10 см, спостерігались у 5 дітей, грижі великі, з дефектом 10-15 см, мали місце у 9 дітей, вентральні грижі гігантських розмірів (більше 15см) спостерігались у 6 пацієнтів. 5 дітям з малими вентральними грижами, у яких петлі кишечника відносно легко були занурені в черевну порожнину і не було сильного натягнення черевної стінки, виконано одночасне радикальне пошарове закриття дефекту передньої черевної стінки. У 12 дітей з великими і дуже великими вентральними грижами були здійснені операції з використанням біоімплантів. У 5 дітей із 12 після пластики черевної стінки виникли пахові грижі, які в цих випадках виконують роль клапанів для зниження внутрішньочеревного тиску. З приводу пахових гриж були здійснені оперативні втручання через 6 міс. після завершення хірургічного лікування вентральної грижі. Ще у 3 дітей з гігантськими вентральними грижами був застосований 2-етапний хірургічний метод шкірної і м'язово-апоневротичної пластики передньої черевної стінки. У віддаленому післяопераційному періоді у 3 дітей після корекції вентральних гриж виникла злукова кишкова непрохідність, з приводу чого вони були прооперовані. Всі діти видужали.

Операція Шустера була виконана у 3 недоношених новонароджених з тяжкою супутньою патологією з використанням для закриття дефекту передньої черевної стінки пластичного матеріалу. Всі діти померли.

Хірургічна корекція гастрошизису за методом Аллена-Вренна була застосована у 7 новонароджених з гастрошизисом, з яких 4 дітей загинуло. Основною тактичною особливістю цієї операції є можливість поступового занурення внутрішніх органів в черевну порожнину, що запобігає швидкому заповненню черевної порожнини і розвитку високого внутрішньочеревного тиску з подальшими негативними наслідками.

Пластика передньої черевної стінки з використанням Туттапласт - перикарду була здійснена у 9 випадках у дітей з гастрошизисом. Летальні наслідки наступили у 3 новонароджених.

Метод багатовекторної тракції передньої черевної стінки спеціально розробленим пристроєм був застосований у 5 новонароджених з гастрошизисом і 4 новонароджених з омфалоцеле. В основі цього методу полягає збільшення обсягу черевної порожнини у новонароджених з високим рівнем внутрішньочеревного тиску і вісцеро-абдомінальною диспропорцією за рахунок розтягнення передньої черевної стінки. Цей метод запобігає розвитку абдомінального компартмент – синдрому і сприяє більш швидкому відновленню перистальтики та ранньому вигодовуванню прооперованої дитини. У віддаленому післяопераційному періоді діти після застосування методу багатовекторної тракції передньої черевної стінки добре фізично розвивалися, не мали післяопераційних ускладнень і повторних оперативних втручань.

Консервативне лікування було застосоване у 2 новонароджених у край тяжкому стані з супутніми вадами розвитку. Мішок обробляли 2% розчином йоду, 70% спиртом, концентрованим 5% розчином перманганату калію чи срібла приблизно кожні 2 годин з метою утворення грануляційної тканини і подальшої епітелізації. 1 глибоко недоношений новонароджений з вродженою вадою серця помер.

Таблиця 4

#### Аналіз післяопераційної летальності новонароджених з ВВР передньої черевної стінки по роках

Вид хірургічного втручання	1993 – 2005 роки	2006 – 2016 роки	Всього
Радикальна пластика передньої черевної стінки	-	-	-
Операція Гросса з формуванням вентральної грижі	9	2	11
Операція Шустера	2	1	3
Операція Аллена-Вренна з поетапним зануренням внутрішніх органів	3	1	4
Пластика передньої черевної стінки з використанням імпланту	4	1	5
Багатовекторна тракція передньої черевної стінки	-	-	-
Всього	18(78,26%)	5 (21,74%)	23(100%)

Таким чином, всього після операції померло 23 новонароджених з ВВР передньої черевної стінки. З них: 18 дітей I досліджуваної групи (1993-2005 роки), 5 дітей II досліджуваної групи (2006 – 2016 роки), що склало 78,26% та 21,74% відповідно. Основними причинами смерті були дихальна не-

достатність, неонатальний сепсис та несприятливий преморбідний фон (глибока недоношеність, тяжка супутня патологія, множинні вроджені вади).

Порівнюючи результати лікування новонароджених з ВВР передньої черевної стінки можна констатувати, що зниження летальності у новона-

роджених з ВВР передньої черевної стінки в 3,5 рази обумовлено насамперед впровадженням в практику неонатальної хірургії нових підходів до діагностики, передопераційного ведення, анестезіологічного забезпечення та хірургічної корекції даної патології. Останнє десятиріччя перед ушиванням дефектів черевної стінки обов'язково проводили вимірювання внутрішньочеревного тиску, оскільки внутрішньочеревна гіпертензія призводить до підвищення тиску в дихальних шляхах, олігурії, ішемії кишечника зі зниженням органної перфузії. Підвищений внутрішньочеревний тиск став показом до зміни лікувальної тактики – відмови від радикальної пластики черевної стінки і переходу до етапного втручання або до хірургічних методик, які передбачають збільшення об'єму черевної порожнини.

#### Висновки

1. Охоплення вагітних жінок пренатальною діагностикою з метою виявлення ВВР передньої черевної стінки залишається на недостатньому рівні (за нашими даними пренатальна діагностика була проведена 37 вагітним із 68, які народили дітей з гастрошизісом і омфалоцеле, що склало 54,4%) і потребує залучення до даної діагностичної про-

грами всіх вагітних.

2. Хірургічні втручання у новонароджених з гастрошизісом і омфалоцеле слід виконувати після комплексної передопераційної підготовки з обов'язковим вимірюванням величини внутрішньочеревного тиску, SaO<sub>2</sub> та респіраторних показників з урахуванням ступеня вісцеро - абдомінальної диспропорції.

3. Для корекції ВВР передньої черевної стінки у новонароджених слід застосовувати хірургічні методики, що враховують рівень ВЧТ та вісцеро - абдомінальної диспропорції і направлені на збільшення об'єму черевної порожнини.

4. Спосіб багатовекторної тракції передньої черевної стінки у новонароджених з ВВР передньої черевної стінки та ті хірургічні методики, що направлені на збільшення об'єму черевної порожнини з метою зниження рівня внутрішньочеревної гіпертензії і корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції, мають бути операціями вибору у даного контингенту пацієнтів.

5. Адекватна діагностично - хірургічна тактика при ВВР передньої черевної стінки дозволила знизити рівень летальності у даного контингенту хворих з 78,26% до 21,74% тавилікувати більшу частину пацієнтів зі сприятливим преморбідним фоном.

#### Література

1. Сепбаева А.Д., Гераськин А.В., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Теплякова О.В., Хаматханова Е.М. и др. Влияние повышенного внутрибрюшного давления на функцию дыхания и гемодинамику при первичной пластике передней брюшной стенки у новорожденных детей с гастрошизисом и омфалоцеле /А.Д. Сепбаева и др. Детская хирургия. 2009. № 3. С. 39-42.
2. Погорілий В.В., Паламарчук Ю.П., Фомін О.О., Якименко О.Г., Коноплицький В.С., Гончарук В.Б. та ін. Лікування вісцеро-абдомінальної диспропорції при гастрошизісі у дітей. Хірургія дитячого віку. 2008. Т. 5, № 3. С. 69-71.
3. Фофанов О.Д. Діагностика і лікування синдрому внутрішньочеревної гіпертензії при абдомінальній хірургічній патології у дітей. Український Журнал Хірургії. 2010. № 2. С. 48-54.
4. Сабиров Д.М., Батиров У.Б., Саидов А.С. Внутрибрюшная гипертензия – реальная клиническая проблема. Вестник интенсивной терапии. 2006. № 1. С. 21-23.
5. Allen R.G., Wrenn J.E. Silon as a sac in the treatment of omphalocele and gastroschisis. J.Pediatr. Surg. 1969. № 4. P. 3-8
6. Baerg J., Kaban G., Tonitr J. Gastroschisis: a 16-year reiew. J. Pediatr. Surg. 2003. № 38. P. 771-774.
7. Comparison of indirect methods of measuring intra-abdominal pressure in children /P.J. Davis et al. Intensive Care Med. 2005. Vol. 67. P. 243-248.
8. Gross R.E. A new method of surgical treatment of large omphaloceles. Surgery. 1948. № 24. P. 277-292.
9. Langer J.C. Abdominal wall defects. World J. Surg. 2003. Vol. 27, №1. P. 117-124.
10. Schuster S.R. A new method for staged repair of large omphaloceles. Surg. Gynecol. Obstet. 1967. № 125. P. 837-850.

#### ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГАСТРОШИЗИСА И ОМФАЛОЦЕЛЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С УЧЁТОМ СТЕПЕНИ ВНУТРИБРЮШНОГО ДАВЛЕНИЯ

*О.М.Горбатюк, К.Т.Берцун,  
Ю.П.Паламарчук, О.О.Фомин*

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

(г. Киев, Украина),

Винницкая областная детская клиническая больница  
(г. Винница, Украина)

#### Резюме

**Цель работы** – оценить результаты хирургического лечения детей с врожденными пороками развития передней брюшной стенки.

#### SURGICAL CORRECTION OF GASTROSCHISIS AND OMPHALOCELE IN NEWBORNS WITH REGISTRATION OF ABDOMINAL PRESSURE LEVEL

*O.M.Gorbatyuk, K.T.Bertsun,  
Yu.P.Palamarchuk, O.O.Fomin*

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik

(Kyiv, Ukraine)

Vinnitsya Regional Children's Clinical Hospital  
(Vinnitsa, Ukraine)

#### Summary.

**Aim** of the study is an assessment of the surgical treatment results in newborns with omphalocele and gastroschisis.



**Матеріал і методи.** Проаналізовані результати діагностики і лічення 68 новороджених дітей, із яких с гастрошизисом було 49 новороджених, с омфалоцеле - 19. Приведені результати вимірювання внутрішнього тиску, рівня SaO<sub>2</sub> і показателів дихальної функції у 10 пацієнтів с омфалоцеле і 15 пацієнтів с гастрошизисом. Применен простий метод вимірювання тиску в сечовому бульбурі с помощью катетера Фолея.

**Результати і обговорення.** Виявлена пряма залежність між величиною внутрішнього тиску, показателями SaO<sub>2</sub> і дихання, а також вираженістю висцеро-абдомінальної диспропорції. Показано, що при високій внутрішній тиску у новороджених дітей с гастрошизисом і омфалоцеле розвивається абдомінальний компартмент-синдром, який негативно впливає на результати хірургічного лічення і який обов'язково необхідно учити при визначенні хірургічної тактики у даного контингенту пацієнтів.

**Висновки.** Рівень внутрішнього тиску у новороджених дітей с вродженими пороками передньої стінки живота повинен являтися показанням до вибору тактики лічення і метода хірургічної корекції.

При високих рівнях внутрішнього тиску і вираженій висцеро-абдомінальної диспропорції операціями вибору повинні бути хірургічні методи, передбачаючі збільшення об'єму абдомінальної порожнини і ліквідацію можливого абдомінального компартмент-синдрому.

**Ключові слова:** омфалоцеле; гастрошизис; внутрішній тиск; абдомінальний компартмент – синдром; хірургічне лічення.

**Material and methods.** Results of diagnostic and treatment of 19 newborns with omphalocele and 49 patients with gastroschisis have been analyzed. Results of dimension of intraabdominal pressure, level of SaO<sub>2</sub> and indicators of respiration function have been represented in 10 patients with omphalocele and 15 patients with gastroschisis. A simple method of measuring of intraabdominal pressure by catheter Foley in bladder used in patients.

**Results.** Direct correlation between a level of intraabdominal hypertension, indicators of SaO<sub>2</sub> and respiratory system and degree of viscer - abdominal disproportion has been found in this study. It has been proved that there is abdominal compartment syndrome develop under high intraabdominal hypertension in patients with omphalocele and gastroschisis. Abdominal compartment syndrome exert negative influence on results of surgical treatment this patients. Early diagnostic of intraabdominal hypertension in newborns with congenital diseases of front abdominal wall allows to choose the adequate method of the plastics of abdominal wall. Surgical procedures for this newborns must be methods, which increase the volume of abdominal cavity.

**Conclusions.** Level of the intraabdominal pressure must be evidence to choice treatment tactic and method of surgical correction in newborns with congenital anomalies of front abdominal wall. Surgical procedures must be directed at increasing of volume of abdominal cavity and removing of viscer - abdominal disproportion in newborns with omphalocele and gastroschisis.

**Key words:** omphalocele, gastroschisis, intraabdominal pressure, abdominal compartment syndrome, surgical treatment.

#### Контактна інформація:

**Горбатюк Ольга Михайлівна** – доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України (м.Київ, Україна).

**Контактна адреса:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра дитячої хірургії, вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112, Україна

**Контактний телефон:**  
+38(050)3820641

**e-mail:** ogorbatyuk@yandex.ru

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1472-5737.

#### Контактная информация:

**Горбатюк Ольга Михайловна** - доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Украины, профессор кафедры детской хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины (г.Киев, Украина).

**Контактный адрес:** Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра детской хирургии, ул. Дорогожицкая, 9; м. Киев, 04112, Украина.

**Контактный телефон:**

+38(050)3820641.

**e-mail:** ogorbatyuk@yandex.ru

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1472-5737.

#### Contact Information:

**Gorbatyuk Olga** - MD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, professor of Pediatric Surgery, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik (Kyiv, Ukraine).

**Contact address:** National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik, Department of Pediatric Surgery, Dorogozhitska str., 9; Kyiv, 04112, Ukraine.

**Phone:** +38(050)3820641.

**e-mail:** ogorbatyuk@yandex.ru

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1472-5737.

УДК: 616.131.3-007.253-089.843-053.32  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.7

## ХІРУРГІЧНЕ ЗАКРИТТЯ ВІДКРИТОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ – СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**Т.В. Мартинюк, О.М. Романюк,  
В.Ф. Мартинюк, О.М.Горбатюк,  
В.С. Селюк, П.В. Руцький**

Волинське обласне дитяче територіальне медичне  
об'єднання (ВОДТМО)  
(м. Луцьк, Україна),  
Національна медична академія післядипломної  
освіти імені П.Л.Шупика  
(м. Київ, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Боталова протока в більшості випадків закривається після народження в перші 3 доби, однак, її тканини у недоношених новонароджених незрілі, і тому мають значно меншу схильність до рефлекторного самозакриття. Чим менший термін гестації недоношеного новонародженого, тим він більше потребує медикоментозного чи хірургічного лікування з причин розвитку типових важких ускладнень перебігу ВАП: серцевої недостатності, легеневої декомпенсації, бронхолегеневої дисплазії, внутрішньочерепних крововиливів, НЕК та ін.

**Мета роботи** – проаналізувати перший досвід хірургічного закриття гемодинамічно значимої ВАП у недоношених новонароджених на базі ВОДТМО.

**Матеріали та методи.** З 2010 по 2016 роки на базі ВОДТМО в співпраці зі спеціалістами ДУ НПМЦДКК МОЗ України було прооперовано 21 недоношена новонароджена дитина з ВАП. Середній вік гестації при народженні був 27,6 тиж., гестаційний вік на момент операції – 30,7 тиж.. Середня вага склала 1145 г. Всі пацієнти знаходились на ШВЛ від народження до операції, всі мали в анамнезі більш ніж дві невдалі спроби переведення на самостійне дихання. Неврологічний статус був обтяжений в усіх пацієнтів. Усі діти мали клінічні ознаки РДС та НЕК у різних стадіях: від ІА до ІВ, одному пацієнту було виконано хірургічне втручання на черевній порожнині з приводу маніфестації НЕК. ЕхоКГ значимим ВАП ми вважали випадки, коли: співвідношення розмірів лівого передсердя та діаметру кореня аорти було більше 1,4; діаметр ВАП - більше 1,4 мм/кг ваги; діаметр ВАП дорівнює чи більший за діаметр легеневої артерії; є збільшення лівого шлуночка; є ретроградний діастолічний кровотік в нисхідній аорті; є наявність турбулентного систолічного та діастолічного кровотоку в легеневій артерії зі швидкістю більше 0,5 м/с. Клінічними показами до оперативного втручання були: соматичні стадії НЕК; неможливість припинення апаратної ШВЛ; рефрактерність до патогенетичної терапії. Всі пацієнти, які були оперовані, мали вище наведені клінічні та ЕхоКГ критерії. Переважно гемодинамічно значимої ВАП виконувалась в умовах відділення реанімації новонароджених під загальним знеболенням на ШВЛ, через лівобічну середньо-задню торакалотомію за стандартною методикою.

**Результати дослідження.** Госпітальна летальність склала 9,53%, (померло 2 пацієнтів). Ускладнення післяопераційного періоду включали: серцеву недостатність - у 5 дітей; виражену дихальну недостатність - у 7 дітей; неврологічні ускладнення - у 6 дітей; маніфестацію НЕК - у 1 дитини. Всі 19 пацієнтів, що вижили, спостерігались після виписки. Не було жодного віддаленого летального випадку та реканалізації ВАП. Був розроблений алгоритм передопераційного ведення таких хворих. Основним діагностичним методом дослідження була ЕхоКГ. У визначенні показів до операції ми спиралися на ЕхоКГ критерії оцінки гемодинамічно значимої ВАП, що були наведені вище, та клінічну картину. Клінічними показами до закриття ВАП ми вважали появу та прогресування легеневої та серцевої недостатності, ознаки соматичних стадій НЕК, неврологічні розлади, викликані ВШК чи нейросонографічне діагностування ВШК при наявності ЕхоКГ ознак ВАП. Важливим клінічним критерієм необхідності втручання для закриття ВАП є неможливість переведення дитини на самостійне дихання. Всі недоношені новонароджені нашого дослідження мали гемодинамічно значимий ВАП, що проявлявся на момент операції об'ємним перевантаженням малого кола кровообігу, високою легеневою гіпертензією, збільшенням кінцево-діастолічного індексу лівого шлуночка, клінічними проявами НЕК різної стадії та ВШК. Усі недоношені новонароджені, які мали НЕК ІА та РДС, з гемодинамічно значимим ВАП були прооперовані. В результаті цього НЕК та РДС регресували; пацієнти, за виключенням одного, були екстубовані та виписані в різні терміни після операції.

**Висновки.** Шестирічний досвід співпраці показав можливість виконання закриття ВАП в умовах неспеціалізованого лікувального закладу. Основою успіху є вчасна діагностика ВАП та визначення показів до оперативного втручання. Хірургічне закриття ВАП у недоношених новонароджених з малою вагою є ефективною процедурою, яка запобігає розвитку таких важких патологічних станів, як НЕК та РДС, значно покращує прогнози важкої групи пацієнтів і є, в більшості випадків, єдиною можливістю врятувати життя.

**Ключові слова:** відкрита артеріальна протока; некротичний ентероколіт; новонароджений; респіраторний дистрес синдром; ехокардіографія.

## Вступ

Під час внутрішньоутробного розвитку відкрита артеріальна протока (ВАП), або Боталова протока, є одним з найважливіших елементів кровообігу плоду. ВАП з'єднує легеневу артерію та низхідну аорту: через артеріальну потоку проходить близько 60% загального серцевого викиду – з правого шлуночка, який є домінуючим у плода, через легеневу артерію та через ВАП забезпечується системний кровотік у низхідну аорту. Боталова протока в більшості випадків закривається в перший місяць після народження. В момент народження дитини відкривається мале коло кровообігу – легенева артерія – легеневі вени, у перші години та дні життя опір легневих судин залишається високим, що визначає високий тиск в легеневій артерії (легенева гіпертензія новонароджених) і через ВАП зберігається право-лівий (з легеневої артерії до аорти) чи двонаправлений скид. Зменшення резистентності судин легеневого русла призводить до зменшення тиску в легеневій артерії, що в свою чергу, змінює напрям шунтування через ВАП на ліво-правий. Підвищення оксигенації крові, яка тече через Боталову протоку, є основним фактором, який сприяє закриттю ВАП – ембріональні тканини ВАП рефлекторно спазмуються у відповідь на оксигенацію. Такий механізм закриття Боталової протоки спостерігається у більшості доношених новонароджених. Функціональне закриття ВАП спостерігається приблизно у 50% доношених новонароджених в перші 24 години, у 90% – в перші 48 годин, та у всіх новонароджених ВАП повинен закриватись в перші 72 години після народження [1].

Однак, тканини артеріальної протоки у недоношених новонароджених незрілі, і тому мають значно меншу схильність до рефлекторного самозакриття. Згідно статистики, частота ВАП у доношених новонароджених сягає до 57 випадків на 100000 народжених живими, тоді як кожен третій недоношений новонароджений вагою від 500 г до 1500 г мають функціонуючий ВАП [1]. Більше того, у близько 55% недоношених з вагою до 1000 г спостерігається симптоматичний, клінічно значимий ВАП, який потребує медикаментозного чи хірургічного закриття [2, 3]. Не дивлячись на те, що близько 34% ВАП у новонароджених вагою до 1000 г спонтанно закриваються на 2 – 6 добу після народження, а у недоношених до 1500 г – у перший рік життя [4], 60-70% новонароджених віком гестації до 28 тижнів потребують медикаментозного чи хірургічного лікування з причин розвитку типових важких ускладнень перебігу ВАП: серцевої недостатності, легеневої декомпенсації, бронхолегеневої дисплазії (БЛД), внутрішньочерепних крововиливів, некротичного ентероколіту (НЕК) та ін. [5].

Патофізіологічний вплив ВАП визначається величиною ліво-правого скиду, тобто його розмірами, які залежать від термінів гестації на момент народження – чим глибше недоношеність, тим більші розміри ВАП, тим більший скид крові з аорти в легеневу артерію. Системно-легеневий скид призводить до гіперволемії малого кола кровообігу, що, у поєднанні з особливостями розвитку легеневої тканини та взагалі фізіологічними особливостями недоношеного, призводить до

важкого дистрес-синдрому.

Шунтування відбувається як в систолу, так і в діастолу. Якщо легенева дисфункція є наслідком в основному систолічного скиду, то діастолічний скид призводить до розвитку НЕК. Багато авторів механізм розвитку ентероколіту пов'язують зі створенням при великому діастолічному шунтуванні «синдрому обкрадання», який спричиняє зменшення діастолічного кровотоку в інтестинальних та ниркових судинах [6]. Ультразвукове вимірювання кровотоку в цих судинах довело його зменшення у порівнянні з новонародженими без ВАП [7]. Так, дослідження Dollberg, що базується на вивченні 6146 дітей, народжених у гестаційному віці 24-34 тижні, продемонструвало достовірний зв'язок між наявністю ВАП та розвитком НЕК [8]. Частота НЕК в групі недоношених становила 3,3%, що є значно (у 10-100 разів) вищою від частоти в загальній популяції - 0,3-3 на 1000 новонароджених. При по-випадковому аналізі з групуванням по діагнозах та віку госпіталізації в ППТ (кардіологічні), факторами ризику виникнення НЕК були визначені: недоношеність (менше 36 тижнів) та епізоди збідненої системної перфузії. Згідно з широкими дослідженнями, вади зі значним аортальним скидом в легені, в основному ВАП, малий гестаційний вік та епізоди зниженого серцевого викиду були визначені як незалежно значимі фактори ризику розвитку НЕК [9].

**Мета роботи** – вивчити та проаналізувати перший досвід хірургічного закриття гемодинамічно значимої ВАП у недоношених новонароджених на базі ВОДТМО.

### Матеріал і методи дослідження

З 2010 по 2016 роки на базі ВОДТМО в співпраці зі спеціалістами ДУ НПМЦДКК МОЗ України було прооперовано 21 недоношений новонароджений з ВАП. Середній вік гестації при народженні складав 27,6 тижнів, гестаційний вік на момент операції – 30,7 тижнів (від 28 до 35). Середня вага новонародженого складала 1145 г (від 700 до 2100 г).

Всі пацієнти знаходились на штучній вентиляції легень від моменту народження до операції, всі мали в анамнезі більше, ніж дві невдалі спроби переведення на самостійне дихання. Неврологічний статус був погіршений в усіх пацієнтів: 9 мали внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК), 5 – ділятацію шлуночків головного мозку, 3 – гідроцефалію.

Всі пацієнти мали клінічні ознаки НЕК різних «соматичних» стадій – від ІА до ІІВ за класифікацією Walsh-Kliegman 1986 р.. Одному пацієнту було виконано хірургічне втручання з приводу маніфестації НЕК.

Показами до закриття ВАП були ехокардіографічні (ЕхоКГ) та клінічні критерії [9]. Гемодинамічно значимою ВАП за даними ЕхоКГ ми вважали таку, при якій:

1. Співвідношення розмірів лівого передсердя та діаметру кореня аорти (в парастернальній позиції по довгій вісі) були більше 1,4;
2. Діаметр ВАП був більше 1,4 мм/кг ваги;
3. Діаметр ВАП дорівнював, чи був більший за

діаметр легеневої артерії (важлива ознака в перші 2 доби життя);

4. Мало місце збільшення лівого шлуночка;

5. Спостерігався ретроградний діастолічний кровотік в нисхідній аорті;

6. Був наявним турбулентний систолічний та діастолічний кровотік в легеневої артерії зі швидкістю більше 0,5 м/с.

Клінічними показами до оперативного лікування були:

1. «Соматичні» стадії НЕК, що розвивався;
2. Неможливість припинення апаратної ШВЛ;
3. Рефрактерність до патогенетичної терапії.

Всі пацієнти, що були оперовані, мали вище наведені клінічні та ехокардіографічні критерії.

Акушерський, гінекологічний і соматичний анамнез (гестоз, хронічна матково-плацентарна недостатність, пієлонефрит, анемія, цукровий діабет тощо) був обтяжений у 15 жінок, що склало 71,43 %.

Перев'язку гемодинамічно значимої ВАП виконували в умовах відділення анестезіології для новонароджених та недоношених дітей ВОДТМО. Операцію здійснювали під загальним знеболенням на штучній вентиляції легень (ШВЛ) при положенні хворого на правому боці з закинutoю доверху лівою верхньою кінцівкою шляхом бокової торакотомії зліва в III міжребер'ї. Проводили розкриття заднього листка парієтальної плеври та виділення дуги аорти і нисхідної аорти. Артеріальну протоку перев'язували ниткою «Етібон». Дренували плевральну порожнину через контр-апертуру в IV міжребер'ї зліва.

### Результати дослідження

Летальність склала 9,53%, померло 2 пацієнти.

Першому новонародженому Г., 25 діб, з НЕК ПВ ст. та респіраторним дистрес-синдромом (РДС), медична карта стаціонарного хворого (МКСХ) № 7771, була проведена торакотомія з перев'язкою гемодинамічно значимої ВАП за життєвими показами. Проте НЕК маніфестував і послідовно лапаротомія з резекцією некротизованого сегменту здухвинної кишки та виведенням роздільної ентеростоми до успіху не привели. Внаслідок важкої супутньої патології (ВШК) та маніфестації НЕК хворий помер.

Другий летальний випадок у пацієнта Г. 23 доби, з ВШК та НЕК ПА ст., МКСХ № 6832, вага при народженні 700 г. Аналогічно вищезазначеному випадку по життєвих показках було проведено хірургічне закриття ВАП. Внаслідок ускладнень ВШК пацієнт помер.

Аналізуючи представлені клінічні випадки та дані літератури, ми дійшли висновку, що ускладнення у вигляді прогресуючого НЕК та важкої супутньої патології, зокрема ВШК, які призвели до смерті новонароджених, більшою мірою пов'язані з гемодинамічно значимою ВАП. Тому, після цих випадків було розроблено діагностично-лікувальний алгоритм при НЕК у новонароджених, де врахували важливу роль впливу гемодинамічно значимої ВАП на розвиток НЕК та РДС.

Ускладнення післяопераційного періоду включали:

- серцеву недостатність у 5 пацієнтів, що потребувала призначення інотропних перапаратів (допамін в дозі 3-5 мкг/кг/хв);

- виражену дихальну недостатність (бронхос-

пазм, БЛД), що потребувала високочастотної вентиляції у 7 хворих;

- неврологічні (ВШК, судоми та ін.) у 6 пацієнтів;

- маніфестацію НЕК, (перехід з соматичних у хірургічні стадії) у одного хворого.

Час штучної вентиляції легень становив 35,2 днів, перебування в реанімації – 59,1 днів, термін госпіталізації – 92,4 дні.

Всі 19 пацієнтів, що вижили, спостерігались після виписки. Не було жодного віддаленого летального випадку та реканалізації ВАП, НЕК в усіх дітей регресував.

### Обговорення

Робота підсумовує п'ятирічний досвід співпраці спеціалістів НПМЦДКК та ВОДТМО щодо оперативного лікування глибоко недоношених новонароджених з гемодинамічно значимою ВАП.

Глибоко недоношені новонароджені з малою вагою становлять серйозну неонатологічну проблему. Незрілість органів та систем призводить до тривалої штучної вентиляції легень, важких порушень з боку центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту (1-2). Результати лікування таких хворих дуже часто є незадовільними, летальність складає до 30%. Переважна більшість таких хворих (до 70%) має функціонуючу артеріальну протоку. Саме клінічна маніфестація ВАП, що відбувається шляхом розвитку респіраторної дисфункції та НЕК, обумовлює прогресивне погіршення стану таких пацієнтів. Єдиною можливістю запобігти розвитку фатальних ускладнень функціонуючої ВАП є її закриття, а при відсутності ефекту медикаментозного закриття – хірургічна перев'язка. Враховуючи важкість стану таких хворих, вкрай малу вагу та супутній соматичний стан, транспортування їх в спеціалізовані кардіохірургічні центри, де виконуються подібні втручання, є дуже проблематичним. Тому, починаючи з 2009 року, в ВОДТМО була розпочата програма співробітництва зі спеціалістами НПМЦДКК м. Києва по хірургічному закритті ВАП на базі ВОДТМО.

Нами був розроблений алгоритм передопераційного ведення таких хворих. Основним діагностичним методом дослідження була ЕхоКГ. У визначенні показів до операції ми спиралися на ЕхоКГ критерії оцінки гемодинамічно значимої ВАП, що були наведені вище, та клінічну картину. Клінічними показами до закриття ВАП ми вважаємо появу та прогресування легеневої та серцевої недостатності, перші ознаки НЕК, неврологічні розлади, викликані ВШК чи нейросонографічне діагностування ВШК при наявності ЕхоКГ ознак ВАП. Важливим клінічним критерієм необхідності втручання для закриття ВАП є неможливість переводу дитини на самостійне дихання.

Всі недоношені новонароджені нашого дослідження мали гемодинамічно значиму ВАП, що проявлявся на момент операції об'ємним переваженням малого кола кровообігу, високою легеневою гіпертензією, збільшенням кінцево-діастолічного індексу лівого шлуночка, клінічними проявами НЕК різної стадії та ВШК. Усі недоношені новонароджені, які мали соматичні стадії

НЕК та РДС, з гемодинамічно значимим ВАП були прооперовані. В результаті цього НЕК та РДС регресував, пацієнти, за виключенням двох, були екс-тубовані та виписані в різні терміни після операції.

Враховуючи важкий перебіг НЕК та РДС, що показано в наших дослідженнях, особливості перебігу післяопераційного періоду, високий ризик післяопераційних ускладнень при втручаннях на черевній порожнині, торакотомія з перев'язкою гемодинамічно значимої ВАП показала свою ефективність у патогенетичному лікуванні НЕК та РДС. Вона є операцією зі значно меншим ризиком розвитку ускладнень, ніж оперативні втручання на черевній порожнині.

### Література

1. Hoffman J.I., Caplan M.S. The incidence of congenital heart disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2002. № 39 (12). P. 1890-1900.
2. Richards J., Johnson A., Fox G., Campbell A. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants. Pediatrics. 2009. № 124 (2). P. 287-293.
3. Cassady G., Crouse D.T., Kirklin J.W. et al. A randomised controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. N Engl J Med. 1989. № 320 (23). P. 1511-1516.
4. Herrman K., Bose C., Lewis K., Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2009. № 94(1). P. 48-50.
5. Costeloe K., Hennessy E., Gibson A.T. et al. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. Pediatrics. 2000. № 106. P. 659-671.
6. M. van de Bor, Verloove-Vanhorick S.P., Brand R., Ruys J.H. Patent ductus arteriosus in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study. Paediatr. Perinat. Epidemiol. 1988. № 2. P. 328-336.
7. Noori S., McCoy M., Friedlich P. et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. Pediatrics. 2009. № 123 (1). P. 138-144.
8. Dollberg S., Lusk A., Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: A Population-based Study. J. Pediatric Gastroenterol. Nutr. 2005. № 40(2). P. 184-188.
9. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Pediatrics. 1993. № 91(3). P. 540-545.

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЗАКРЫТИЕ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*Т.В. Мартынюк, А.Н. Романюк,  
В.Ф. Мартынюк, О.М.Горбатюк,  
В.С. Селюк, П.В. Руцкий*

Волынское областное детское территориальное  
медицинское объединение (ВОДТМО)  
(г.Луцк,Украина)  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
имени П.Л.Шупика  
(г.Киев, Украина)

### Резюме

**Введение.** Боталов проток в большинстве случаев закрывается после рождения в первые 3 суток, однако его ткани у недоношенных новорожденных незрелые и поэтому имеют значительно меньшую склонность к рефлекторному самостоятельному закрытию. Чем меньший срок гестации недоношенного новорожденного, тем больше он требует медикаментозного или хирургического лечения в связи с развитием типичных тяжелых осложнений

### Висновки

Шестирічний досвід співпраці показав можливість виконання хірургічного закриття ВАП в умовах лікувального закладу третього рівня надання допомоги новонародженим. Основою успіху є вчасна діагностика ВАП та визначення показів до оперативного втручання. Хірургічне закриття ВАП у недоношених новонароджених з малою вагою є ефективним втручанням, яке запобігає розвитку таких важких патологічних станів, як НЕК та РДС, значно покращує прогнози важкої групи пацієнтів і є в більшості випадків єдиною можливістю врятувати життя.

### THE SURGICAL CLOSING A PATENT DUCTUS ARTERIOSIS (PDA) IN PREMATURE NEWBORNS - MODERN APPROACH TO THE PROBLEM

*T.V. Martinyuk, O.M. Romanyuk,  
V.F. Martinyuk, O.M.Gorbatyuk,  
V.S. Selyuk, P.V. Rutskiy*

Volyn Regional Territorial Pediatric Medical  
Association (VRTPMA)  
(Lutsk, Ukraine)  
National Medical  
Academy of Postgraduate Education named after  
PLShupyk  
(Kiev, Ukraine)

### Summary

**Background.** Botallo's duct typically closes within the first three days after birth. Its tissue, however, is immature in preterm infants and, therefore, has a much lower tendency to reflex closure. The shorter is the period of the premature child's gestation, the more he/she needs medication or surgical treatment owing to a number of severe complications most commonly associated with a PDA: cardiac insufficiency, pulmonary decompensation, bronchopulmonary

течения открытого артериального протока (ОАП): сердечной недостаточности, легочной декомпенсации, бронхолегочной дисплазии, ВЖК, НЭК и др.

**Цель работы** – проанализировать первый опыт хирургического закрытия гемодинамически значимого ОАП у недоношенных новорожденных на базе ВОДТМО.

**Материалы и методы.** С 2010 по 2016 год на базе ВОДТМО в сотрудничестве со специалистами ДУ НПМЦДКК МЗ Украины был прооперирован 21 недоношенный новорожденный с ОАП. Средний гестационный возраст при рождении был 27,6 нед., гестационный возраст на момент операции - 30,7 нед.. Средняя масса была 1145 г. Все пациенты находились на ИВЛ с момента рождения до операции, все имели в анамнезе более двух неудачных попыток перевода на самостоятельное дыхание. Неврологический статус был отягощённый у 13 детей. Все пациенты имели клинические признаки РДС та НЭК в разных стадиях: от IA до IIB, одному пациенту было проведено хирургическое вмешательство на брюшной полости в связи с манифестацией НЭК. ЭхоКГ- значимым ОАП мы считали в случаях, когда соотношение размеров левого предсердия и диаметра корня аорты было больше 1,4; диаметр ОАП больше 1,4 мм/кг веса; диаметр ОАП равен или больше диаметра лёгочной артерии; было увеличение левого желудочка; был ретроградный диастолический кровоток в нисходящей аорте; был турбулентный систолический и диастолический кровоток в лёгочной артерии со скоростью более 0,5 м/сек. Клиническими показаниями к операции были: клинические стадии НЭК; невозможность отмены ИВЛ; рефрактерность к патогенетической терапии. Все прооперированные дети имели вышеуказанные клинические и ЭхоКГ критерии. Перевязка гемодинамически значимого ОАП выполнялась в условиях отделения реанимации новорожденных под общим наркозом на ИВЛ, через средне-заднюю торакотомию слева по стандартной методике.

**Результаты исследования.** Госпитальная летальность составила 9,53%, (умерло 2 пациента). Осложнения послеоперационного периода включали: сердечную недостаточность у 5 детей; выраженную дыхательную недостаточность у 7 детей; неврологические - у 6 детей; манифестацию НЭК - у 1 ребёнка. Все 19 выживших пациентов наблюдались после выписки. Не было ни одного отдаленного летального исхода и реканализации ОАП. Был разработан алгоритм предоперационного ведения таких детей. Основным диагностическим методом исследования была ЭхоКГ. В определении показаний к операции мы опирались на ЭхоКГ критерии оценки гемодинамически значимого ОАП, представленные выше, и клиническую картину. Клиническими показаниями к закрытию ОАП мы считаем появление и прогрессирование сердечно-легочной недостаточности, клинические признаки стадий НЭК, неврологические расстройства, вызванные ВЖК или нейросоно-

dysplasia, intracranial hemorrhage, necrotizing enterocolitis and others.

**Purpose.** The analysis of the first experience (gained on the basis of the facilities of the VRTDMA) of providing a surgical close of a hemodynamically significant PDA in premature newborns.

**Materials and Methods.** From 2010 to 2016, using the facilities of the VRTDMA and in collaboration with the specialists of the SPMCPCCS, we performed an operation of 21 premature infants with a PDA. The average age of gestation at birth was 27.6 weeks. The gestation age at the instant of the surgery was 30.7 weeks. The average weight was 1145 gr. All the patients had been on mechanical lung ventilation from birth to the operation time; the antecedent history of all of them had registered two unsuccessful attempts to transfer the children to independent (spontaneous) breathing. The neurological condition of all patients was grave. All the children had clinical symptoms of a Respiratory- Distress Syndrome (RDS) and a varying degree (stage) of necrotizing enterocolitis (from IA to IIB); one patient underwent surgical intervention in the abdominal cavity regarding a manifestation of necrotizing enterocolitis. We considered the following indications of an echocardiogram to be significant for a PDA: the correlation between the size of the left atrium and the diameter of the root of the aorta is over 1.4; the diameter of a PDA exceeds 1.4 mm/kg of weight; the diameter of a PDA is equal to or greater than that of a pulmonary artery; the enlarged size of a left ventricle; a retrograde diastolic blood flow in a descending aorta; the velocity of a turbulent systolic blood flow in a pulmonary artery is higher than 0.5 m/sec. The clinical signs of a need to administer surgical treatment include: a somatic phase of a necrotizing enterocolitis; no way to discontinue the assisted (mechanical) ventilation of the lungs; the patient is refractory to pathogenic therapy. All the patients we operated on had met the above-listed clinical and echocardiographic criteria. The ligation of a hemodynamically significant PDA was applied in a newborns' resuscitation unit with a general desensitization provided by a mechanical pulmonary ventilation. A left-sided, midline and posterior thoracotomy followed a standard procedure.

**Results.** The hospital lethality rate amounted to 9,53 per cent. One operation had a fatal outcome. The postoperative complications were as follows: cardiac failure in 5 children; marked respiratory insufficiency in 7 children; neurological disorders in 6 children; manifestation of a necrotizing enterocolitis in 1 child. All the 19 children who survived were monitored after they had been discharged from the hospital. There was not a single late lethal outcome and recanalization of a PDA. We devised an algorithm of a preoperative management of patients. The basic diagnostic method was echocardiography study. In determining the indications for surgery we drew upon a clinical picture and the above-stated echocardiographic criteria of evaluating a hemodynamically significant PDA. Our experience leads us to conclude that the

графическое диагностирование ВЖК при явных ЭхоКТ признаках ОАП. Важным клиническим критерием необходимости операции для закрытия ОАП является невозможность перевода ребёнка на самостоятельное дыхание. Все недоношенные новорожденные в нашем исследовании имели гемодинамически значимый ОАП, что проявлялось на момент операции объёмной перегрузкой малого круга кровообращения, высокой легочной гипертензией, увеличением конечно-диастолического индекса левого желудочка, клиническими признаками НЭК разной стадии и ВЖК. Все недоношенные новорожденные, имевшие НЭК ПА и РДС с гемодинамически значимым ОАП, были прооперированы. В результате этого НЭК и РДС регрессировали, пациенты, за исключением одного, были экстубированы и выписаны в разные сроки после операций.

**Выводы.** Пятилетний опыт сотрудничества показал возможность исполнения закрытия ОАП в условиях неспециализированного отделения лечебного учреждения. Основой успеха является своевременная диагностика ОАП и определение показаний к оперативному вмешательству. Хирургическое закрытие ОАП у недоношенных новорожденных с малым весом является эффективной процедурой, которая предупреждает развитие таких тяжелых патологических состояний, как НЭК и РДС, значительно улучшает прогнозы у тяжелой группы пациентов, в большинстве случаев является единственной возможностью спасти жизнь.

**Ключевые слова:** открытый артериальный проток; некротический энтероколит; новорожденный; респираторный дистресс – синдром; эхокардиография.

indications for the close of a PDA are the emergence and progression of a pulmonary and cardiac failure, the symptoms of somatic phases of necrotizing enterocolitis, neurological disorders caused by internal ventricular hemorrhage or a neurosonographic diagnosis of internal ventricular hemorrhage, given the echocardiographic evidence of a PDA.

The essential criterion for the surgical intervention targeted at closing a PDA was a failure to transfer a child to independent breathing. As our study suggests, all the premature newborns had a hemodynamically significant PDA, which is manifested at the time of the surgery by a volume overload of pulmonary blood circulation, high pulmonary hypertension, an increase in end-diastolic left ventricular index, clinical manifestations of a necrotizing enterocolitis (at different stages) and internal ventricular hemorrhage. All those premature neonates with a necrotizing enterocolitis of stage IIA and a respiratory distress syndrome associated with a hemodynamically significant PDA were operated on. As a result, the necrotizing enterocolitis and a respiratory distress syndrome regressed. After surgery the patients (with one exception) were extubated and discharged from the hospital at different time.

**Conclusions.** Our 6-year experience of cooperation demonstrated an opportunity to perform the closure of a PDA in a non-specialized medical facility. The success was grounded on a timely diagnosis and a detection of evidence for a surgical intervention. Surgical closure of a PDA in premature low birth weight neonates is an effective procedure, because it allows to prevent such pathological states as necrotizing enterocolitis and respiratory distress syndrome. Surgical treatment, under the circumstances, improves substantially the prospects of the patients with severe disorders and is, in most cases, the only option for saving their lives.

**Key words:** Patent Ductus Arteriosus, necrotizing enterocolitis, newborn (neonate), respiratory distress syndrome, echocardiography.

**Контактна інформація:**

**Горбатюк Ольга Михайлівна** – доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України (м.Київ, Україна).

**Контактна адреса:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра дитячої хірургії, вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112, Україна

**Контактний телефон:**  
+38(050)3820641

**e-mail:** ogorbatyuk@yandex.ru

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1472-5737

**Контактная информация:**

**Горбатюк Ольга Михайловна** - доктор медицинский наук, профессор, Заслуженный врач Украины, профессор кафедры детской хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины (г.Київ, Украина).

**Контактный адрес:** Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра детской хирургии, ул. Дорогожицкая, 9; м. Киев, 04112, Украина.

**Контактный телефон:**  
+38(050)3820641.

**e-mail:** ogorbatyuk@yandex.ru

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1472-5737.

**Contact Information:**

**Gorbatyuk Olga** - MD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, professor of Pediatric Surgery, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik (Kyiv, Ukraine).

**Contact address:** National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik, Department of Pediatric Surgery, Dorogozhitska str., 9; Kyiv, 04112, Ukraine.

**Phone:** +38(050)3820641.

**e-mail:** ogorbatyuk@yandex.ru

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1472-5737

УДК: 618.177:618.15/16 – 008.87:579.8  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.8ТАКСОНОМІЧНИЙ СКЛАД І ПОПУЛЯЦІЙНИЙ  
РІВЕНЬ АВТОХТОННОЇ ТА АЛОХТОННОЇ  
МІКРОБІОТИ ВУЛЬВОВАГІНАЛЬНОГО  
ВМІСТУ У ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДНІСТЮ І ТИПУ

В.В. Бендас

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

**Вступ.** Еволюційний процес неплідності у 20-21 столітті характеризується тенденцією зміни збудників запального процесу репродуктивних органів. Переважно підвищений інтерес до стану мікробіоти пов'язаний зі зростанням кількості хворих на гінекологічні захворювання та кількості неплідних шлюбних пар. Таксономічний склад і популяційний рівень мікробіоти вульвовагінального вмісту знаходиться в динамічній рівновазі мікроекологічної системи «макроорганізм-мікробіота». Будь-які порушення в макроорганізмі, у тому числі, неплідність можуть призвести до порушень мікробіоти вульвовагінального вмісту і навпаки, порушення видового та популяційного складу мікробіоти може сприяти формуванню неплідності.

**Матеріал і методи.** За допомогою бактеріологічного і мікологічного методів дослідження обстежено 89 жінок із неплідністю I типу віком від 19 до 38 років (середній вік  $27,00 \pm 2,37$  роки). Контрольну групу становили 67 практично здорових жінок віком від 21 до 32 років (середній вік  $27,18 \pm 2,29$  роки). Матеріалом для дослідження служили вульвовагінальний вміст. Для визначення характеристики мікробіоценозу вульвовагінального вмісту виходили індекс видового багатства Маргалефа, видового різноманіття Уиттекера та видового домінування Сімсона і Бергера-Паркера. Статистичне опрацювання цифрових даних здійснювали за допомогою пакета програми Statistica for Windows 6.0 із використанням  $t$  – критерію Стьюдента. Результати вважали вірогідними при  $p < 0.05$ .

**Результати.** У практично здорових жінок за індексом постійності, частотою поширеності, індексом видового багатства Маргалефа, видового різноманіття Уиттекера та індексом видового домінування головної мікробіоти представлена бактеріями роду *Lactobacillus*, додатковими бактеріями роду *Bifidobacterium*. Інші мікроорганізми (*Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Corynebacterium* і дріжджоподібні гриби роду *Candida*) відносяться до випадкових.

У жінок із неплідністю I типу головна мікробіота вульвовагінального вмісту представлена умовно-патогенними дріжджоподібними грибами роду *Candida*, бактеріями роду *Staphylococcus* і трихомонадами. Додаткову мікробіоту у вульвовагінальному вмісті у жінок із неплідністю I типу представляють бактерії *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*. Характерною особливістю мікробіоти вульвовагінального вмісту у жінок із неплідністю I типу є зменшення в 3,8 рази виявлення бактерій роду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* – у 2,35 рази, *Propionibacterium* – в 1,77 рази, та *S. epidermidis* – в 1,55 рази. На такому фоні настає контамінація і колонізація вульвовагінального вмісту *S. aureus*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, *E.coli*, *C.aldicans*.

**Висновки.** У вульвовагінальному вмісті у жінок дітородного віку з неплідністю I типу спостерігається дефіцит автохтонних облигатних для біотопу анаеробних бактерій роду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* та контамінація вульвовагінального вмісту патогенними та умовно-патогенними бактеріями роду *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*, *Peptostreptococcus* і дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми персистують у вульвовагінальному вмісті в різних асоціаціях, які складаються з двох, трьох і навіть чотирьох таксонів. У жінок з неплідністю I типу знижується популяційний рівень бактерій роду *Lactobacillus* на три порядки, *Bifidobacterium* – на один порядок, *Propionibacterium* – майже на один порядок. Високого популяційного рівня досягають патогенні та умовно-патогенні бактерії *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*, *E.coli* та в дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

**Ключові слова:** неплідність I типу; вульвовагінальний вміст; мікробіота (анаеробна, факультативна анаеробна, аеробна); асоціація; популяційний рівень; мікроекологічна система.

**Вступ**

Неплідність у шлюбі – драматична проблема шлюбної пари і всієї сім'ї. Актуальність проблеми неплідності зберігається, про що засвідчує велика кількість публікацій з цього приводу [1,2,3]. У більшості жінок в основі неплідності лежить трубно-перитонеальна форма інфертильності. У цих пацієнток передувала запальний процес матки і придатків, зумовлений патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами [2]. Еволюційний процес неплідності у 20-21 столітті характеризується тенденцією зміни збудників запального процесу репродуктивних органів [4].

Відомо, що вагінальний мікробіоценоз містить

близько 10% мікробіоти організму жінки, який відіграє суттєву роль у підтримці її здоров'я і репродуктивної функції. Переважно підвищений інтерес до стану мікробіоти пов'язаний зі зростанням кількості хворих на гінекологічні захворювання та кількості неплідних шлюбних пар. Все це формує одну з актуальних проблем сучасної медицини.

Зростання патології жіночої статеві системи не тільки негативно відбивається на здоров'ї жінки дітородного віку, а також призводить до підвищення мертвонароджуваності, інтранатальної та постнатальної патології дітей. Нормальний вульвовагінальний мікробіоценоз є специфічним для цього біотопу і відрізняється від мікробіоце-



нозу інших біотопів жінки, він - життєвоважливий екстракорпоральний орган, який виконує чисельні захисні, метаболічні, регуляторні та інші функції.

Таксономічний склад і популяційний рівень мікробіоти вульвовагінального вмісту знаходиться в динамічній рівновазі мікроекологічної системи «макроорганізм-мікробіота». Будь-які порушення в макроорганізмі, у тому числі неплідність, можуть призвести до порушень мікробіоти вульвовагінального вмісту і навпаки, порушення видового та популяційного складу мікробіоти може сприяти формуванню неплідності.

**Мета дослідження:** Встановити таксономічний склад і популяційний рівень автохтонної облигатної і факультативної алохтонної анаеробної та аеробної мікробіоти вмісту вульвовагінальної порожнини у жінок із неплідністю I типу.

### Матеріал і методи

Протягом 2010-2016 рр. проведено бактеріологічне і мікологічне обстеження вульвовагінального вмісту у 89 жінок із неплідністю I типу віком від 19 до 38 років (середній вік  $27,00 \pm 2,37$  роки). Контрольну групу становили 67 практично здорових жінок віком від 21 до 32 років (середній вік  $27,18 \pm 2,29$  роки), які впродовж останніх шести місяців не хворіли на будь-які захворювання, не приймали антимікробних препаратів, мали від однієї до трьох дітей (переважно дві дитини різного віку).

У всіх жінок для бактеріологічного та мікологічного обстеження в стерильних умовах забирали вульвовагінальний вміст у стерильні центрифужні пробірки. До матеріалу додавали десятикратний об'єм стерильного фізіологічного розчину натрію хлориду, одержували розведення 1:10 (10). Із одержаної суміші готували титраційний ряд від (10-2 до 10-7), із якого робили висів 0,01 мл на сектори оптимальних поживних середовищ до кожного таксона, рівномірно розподіляючи на поверхні твердих середовищ або в товщі напіврідких середовищ.

Факультативні анаеробні та аеробні бактерії вирощували в термостаті (температура 37 °C), 18-24 години, дріжджоподібні гриби роду *Candida* - при температурі 30 °C. Облігатні анаеробні бактерії вирощували у стаціонарному анаеростаті (incubator T-125 Medicin – Швеція) протягом 5-7 днів, інколи до 14 діб. Ідентифікацію виділених таксонів проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями, за необхідності визначали ознаки патогенності або антигенну структуру. При вивченні популяційного рівня кожного таксона, з урахуванням того, що число мікробіоти в 1 мл вмісту досягає мільйонів, результати виражали в десяткових логарифмах кількості життєздатних (колоніоутворюючих) мікробних одиниць (lg КУО/мл).

Встановлення індексу постійності таксона здійснювали за методом Р.С. Глебової [5]. Для визначення характеристики мікробіоценозу вульвовагінального вмісту вираховували індекс видового багатства Маргалєфа, видового різноманіття Уїттекера та видового домінування Сімпсона і Бергера-Паркера [6,7].

Статистичне опрацювання цифрових даних здійснювали за допомогою пакета програми

Statistica for Windows 6.0 із використанням  $t$  – критерію Стьюдента. Результати вважали вірогідними за  $p < 0.05$  [8].

### Результати дослідження та їх обговорення

Для розкриття механізмів колонізації слизової оболонки піхви використовували екологічний метод, який дозволив здійснити характеристику співіснування представників екологічної системи «макроорганізм (хазяїн) – мікроорганізм» і прослідкувати спрямованість динамічних змін мікроекології вульвовагінального вмісту за дестабілізації мікробіоценозу.

Типологію домінант проводили на підставі визначення індексу постійності. При цьому домінуючими таксонами вважалися мікроби з індексом постійності 50 % і вище, додатковими – від 25 до 50% і випадковими за значенням показника менше 25 %. Для характеристики різноманіття мікробіоценозу вульвовагінального вмісту вираховували індекс видового багатства Маргалєфа і видового різноманіття Уїттекера, як своєрідних рейтингів біотопу, які характеризують просторово – харчові ресурси та умови середовища існування асоціації мікроорганізмів. Домінуючий таксон в угрупованні мікробіоти визначали за індексами домінування Сімпсона і Бергера-Паркера. Результати вивчення таксономічного складу мікробіоти вульвовагінального вмісту у жінок із неплідністю I типу наведені в таблиці 1.

У практично здорових жінок за індексом постійності, частотою поширення, індексом видового багатства Маргалєфа, видового різноманіття Уїттекера та індексом видового домінування головна мікробіота представлена бактеріями роду *Lactobacillus*, додатковими бактеріями роду *Bifidobacterium*. Інші мікроорганізми (*Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Corynebacterium* і дріжджоподібні гриби роду *Candida*) відносяться до випадкових.

У жінок із неплідністю I типу головна мікробіота вульвовагінального вмісту представлена умовно-патогенними дріжджоподібними грибами роду *Candida*, бактеріями роду *Staphylococcus* і трихомонадами. Додаткову мікробіоту у вульвовагінальному вмісті у жінок із неплідністю I типу представляють бактерії *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*. Характерною особливістю мікробіоти вульвовагінального вмісту у жінок із неплідністю I типу є зменшення в 3,8 рази виявлення бактерій роду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* – у 2,35 рази, *Propionibacterium* – в 1,77 рази, та *S. epidermidis* – в 1,55 рази. На такому фоні настає контамінація і колонізація вульвовагінального вмісту *S. aureus*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, *E.coli*, *C.aldicans*.

Таким чином, у жінок із неплідністю I типу настає зміна таксономічного складу, яка характеризується зменшенням виявлення у вульвовагінальному вмісті облигатних автохтонних анаеробних лактобактерій, біфідобактерій, пропіоновокислих бактерій та епідермального стафілокока та контамінацією біотопу патогенними та умовно-патогенним золотистим стафілококом, гонококом, пептострептококами, дріжджоподібними грибами роду *Candida* і трихомонадами.

Таблиця 1

**Таксономічний склад мікробіоти вульвовагінального вмісту у жінок із неплідністю I типу**

Таксономічний склад мікробіоти	Жінки з неплідністю I типу (n = 89)							Практично здорові жінки (n=67)							P.
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота поширення	Індекс видового багатства Маргалєфа	Індекс видового різноманіття Уттекера	Індекс видового домінування Сімпсона	Індекс видового домінування Бергера - Паркера	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота поширення	Індекс видового багатства Маргалєфа	Індекс видового різноманіття Уттекера	Індекс видового домінування Сімпсона	Індекс видового домінування Бергера - Паркера	
<b>Облігатні анаеробні бактерії</b>															
Lactobacillus spp.	28	31,46	0,10	0,095	5,56	0,009	0,099	65	97,01	0,56	0,547	15,44	0,307	0,556	<0,01
Bifidobacterium spp.	13	14,61	0,05	0,042	2,58	0,002	0,046	23	43,32	0,20	0,188	5,46	0,037	0,197	<0,05
Propionibacterium spp.	3	3,37	0,01	0,007	0,60	-	0,011	4	5,97	0,03	0,026	0,95	0,001	0,034	>0,05
Peptostreptococcus spp.	26	29,21	0,09	0,088	5,16	0,008	0,092	2	2,98	0,02	0,009	0,48	-	0,017	<0,05
<b>Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми</b>															
S. aureus	56	62,92	0,20	0,194	11,11	0,039	0,198	0	-	-	-	-	-	-	-
S. epidermidis	12	13,48	0,04	0,039	2,38	0,002	0,042	14	20,89	0,12	0,111	3,33	0,013	0,120	0,05
N. gonorrhoeae	8	8,99	0,03	0,025	1,59	0,001	0,028	0	-	-	-	-	-	-	-
Enterococcus faecalis	1	1,12	0,01	-	0,20	-	0,004	2	2,98	0,02	0,009	0,48	-	0,017	>0,05
Escherichia coli	12	13,48	0,04	0,039	2,38	0,002	0,042	3	4,47	0,03	0,017	0,71	-	0,026	>0,05
Corynebacterium spp.	1	1,12	0,01	-	0,20	-	0,004	2	2,98	0,02	0,009	0,48	-	0,017	>0,05
Candida albicans	76	85,39	0,27	0,265	15,08	0,071	0,269	2	2,98	0,02	0,009	0,48	-	0,017	<0,01
Trichomonas vaginalis	47	52,81	0,17	0,163	9,33	0,27	0,166	0	-	-	-	-	-	-	-

Із даних наведених у табл. 1, видно що у 89 зразків вульвовагінального вмісту у жінок із неплідністю I-го типу виділено та ідентифіковано 234 штами патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (бактерій, грибів роду Candida і трихомонад), що є свідченням того, що перситує асоціація патогенних та умовно-патогенних

мікроорганізмів, яка є причиною порушення екосистеми «макроорганізм-мікробіота» та запального процесу репродуктивних органів жінки. Результати сформованих кількісних асоціацій патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у вульвовагінальному вмісті у жінок із неплідністю I типу наведені в табл. 2.

Таблиця 2

**Асоціації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів у вульвовагінальному вмісті жінок з неплідністю I типу**

	Кількість обстежених хворих	Монокультура	Асоціація, що складалася із:		
			2 таксонів	3 таксонів	4 таксонів
Кількість обстежених хворих	89	3	38	37	11
Відносна кількість хворих (%)	100	3,37	42,70	41,52	12,36
Виділено та ідентифіковано видів (таксонів)	234	3	76	111	44

Показано, що в більшості (86 – 96,67%) жінок із неплідністю I типу у вульвовагінальному вмісті перситує асоціація патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. У більшості (84,27%) жінок у вульвовагінальному вмісті виявлено асоціації, що складалася із двох або трьох видів мікроорганізмів, що належать до дев'яти різних таксономічних груп мікроорганізмів, які є представниками патогенних або умовно-патогенних для людини мікроорганізмів.

У патогенезі будь-якого інфекційного або неінфекційного процесу, що формується під впливом мікробної колонізації декількома мікробами, суттєве значення набуває якісна характеристика складу асоціації. Адже відомо, що кожний біотоп заселяється відповідною мікробіотою, складає локальну екосистему за будь-якого стану, який є частиною загальної мікроекологічної системи людини. Нормальний біоценоз кожного окремого

біотопу є складною асоціацією мікроорганізмів, які активно впливають на життєдіяльність один одного, що знаходяться в постійному динамічному взаємозв'язку з організмом хазяїна і залежить як від стану останнього, так і від якості асоціації [9]. Крім того, кожен асоціант може лімітувати

або стимулювати патогенетичні характеристики провідного збудника. Результати вивчення якісної характеристики асоціації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, що персистують у вульвовагінальному вмісті у жінок із неплідністю I типу, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

**Асоціації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, що персистують у вульвовагінальному вмісті жінок з неплідністю I типу**

Склад асоціації (таксони, що входять в асоціацію)		Кількість асоціацій	
		Абс.	%
1.	<b>Монокультура патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів</b>		
	<i>Candida albicans</i>	2	2,25
	<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1,12
2.	<b>Асоціації, що складаються із двох патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів</b>	38	42,73
	<i>C. albicans</i> + <i>T. vaginalis</i>	4	4,49
	<i>C. albicans</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.	8	8,99
	<i>S. aureus</i> + <i>T. vaginalis</i>	4	4,49
	<i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i>	15	16,85
	<i>C. albicans</i> + <i>S. epidermidis</i>	2	2,25
	<i>S. epidermidis</i> + <i>T. vaginalis</i>	2	2,25
	<i>S. aureus</i> + <i>E.coli</i>	1	1,12
	<i>S. aureus</i> + <i>N. gonorrhoeae</i>	1	1,12
	<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>	1	1,12
	3.	<b>Асоціації, що складаються із трьох патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів</b>	27
<i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i> + <i>T. vaginalis</i>		17	19,10
<i>C. albicans</i> + <i>E.coli</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.		4	4,49
<i>C. albicans</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>T. vaginalis</i>		3	3,37
<i>C. albicans</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>T. vaginalis</i>		3	3,37
<i>C. albicans</i> + <i>T. vaginalis</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.		2	2,25
<i>C. albicans</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.		1	1,12
<i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E.coli</i>		1	1,12
<i>C. albicans</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.		1	1,12
<i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i> + <i>N. gonorrhoeae</i>		1	1,12
<i>C. albicans</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>E.coli</i>		1	1,12
<i>S. aureus</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.		1	1,12
<i>S. aureus</i> + <i>E.coli</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.		1	1,12
<i>S. aureus</i> + <i>T. vaginalis</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.		1	1,12
4.	<b>Асоціації, що складаються із чотирьох патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів</b>	11	12,36
	<i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i> + <i>T. vaginalis</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.	6	6,74
	<i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E.coli</i> + <i>T. vaginalis</i>	4	4,41
	<i>S. aureus</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>T. vaginalis</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.	1	1,12

Як видно із наведених даних, монокультура патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів виявлена у вульвовагінальному вмісті лише в 3 (3,37%) жінок, у всіх інших виявлялись асоціації різних видів, що відносяться до дев'яти різних таксономічних груп. Найчастішою була асоціація мікроорганізмів у вульвовагінальному вмісті 17 (19,10 %) у жінок із неплідністю I типу, яка складалася із трьох різних видів мікроорганізмів: *C. albicans*, *S.aureus*, *T.vaginalis*. Інші асоціації за частотою поширення та індексом постійності у вульвовагінальному вмісті у жінок із неплідністю I типу, яка складалася з двох видів: *C. albicans* бактерії роду *Peptostreptococcus* та *C. albicans* і *S.aureus* (у 15 жінок ( 16,85%), та асоці-

ація, що складалася із чотирьох видів: *C. albicans*, *S.aureus*, *E.coli*, і бактерії роду *Peptostreptococcus* виявлена у 6 (6,74) пацієнток.

Із наведених в (табл. 3) даних різноманіття якісного складу асоціацій, що персистують у вульвовагінальному вмісті жінок з неплідністю I типу зумовлено, з нашої точки зору, не тільки з особливістю структури слизової оболонки, які визначають її функцію та механізми індивідуальної колонізації конкретними таксонами, а також тропністю кожного таксона до зміненої функціональної активності органа, що призводить до оптимальних умов середовища існування певних асоціацій мікроорганізмів. Гормонактивні зміни в жінок із неплідністю I типу асоціюють-

ся зі зміною спектру імунних порушень (формується набутий імунодефіцитний стан, ферменти, що продукуються клітинами слизових оболонок і персистувальних патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів), що, у кінцевому результаті, призводить до створення сприятливих умов середовища для росту та розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у вильвовагінальному вмісті. Популяційний рівень при цьому змінюється як контамінованих умовно-

патогенних мікроорганізмів, так і в автохтонних облигатних бактерій. Ці зміни ілюструють дані табл. 4, яка характеризує результати проведених досліджень, направлених на встановлення популяційного рівня автохтонних облигатних найважливіших за представництвом у складі вильвовагінального мікробіоценозу жінок дітородного віку та за мультифункціональною роллю з підтримки мікробіологічного гомеостазу піхви бактерій роду *Lactobacillus*.

Таблиця 4

**Популяційний рівень мікробіоти вильвовагінального вмісту у жінок із неплідністю I типу**

Таксони мікробіоти	Жінки з неплідністю I типу (n=89)			Практично здорові жінки (n=67)			
	Популяційний рівень lg КУО/мл	ККД	КЗ	Популяційний рівень lg КУО/мл	ККД	КЗ	P
<b>Облігатні анаеробні</b>							
<i>Lactobacillus</i> spp.	5.32±0.27	33.21	0.11	8.07±0.52	73.97	1.00	<0.05
<i>Bifidobacterium</i> spp.	4.53±0.21	13.12	0.06	5.67±0.42	43.24	0.25	<0.05
<i>Propionibacterium</i> spp.	4.00±0.05	2.67	0.01	4.79±0.31	6.36	0.19	<0.05
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	5.75±0.31	29.48	0.09	3.27±0.04	2.17	0.01	<0.01
<b>Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми</b>							
<i>Staphylococcus aureus</i>	5.01±0.38	62.55	0.21	0	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4.11±0.17	10.07	0.03	4.11±0.05	19.98	0.11	>0.05
<i>Enterococcus faecalis</i>	6.00	1.33	-	4.78±0.12	3.17	0.02	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	7.03±0.41	12.53	0.04	0	-	-	-
<i>Corynebacterium</i> spp.	3,60	0,80	-	4,37±0,14	4,34	0,02	-
<i>Echerichia coli</i>	5.90±0.36	13.15	0.05	2.73±0.09	2.71	0.02	<0.01
<i>Candida albicans</i>	4.17±0.29	61.35	0.02	2.69±0.12	1.78	0.01	<0.05

**Примітка:** ККД – коефіцієнт кількісного домінування, КЗ – коефіцієнт значущості.

У практично здорових жінок основу мікробіоценозу складають бактерії родів *Lactobacillus*, значно менша (4,02 рази) роль у цьому біотопі відведена бактеріям роду *Bifidobacterium*. Роль за популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування і значущості мікроорганізмів є іншою.

За популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування та значущості провідну роль у мікробіоценозі відіграють умовно-патогенний стафілокок і дріжджоподібні гриби роду *Candida*, значно менша (на 29,34% і на 28,14%) роль у мікробіоценозі вильвовагінального вмісту у жінок із неплідністю I типу належить лактобактеріям.

Неплідність I типу супроводжується зниженням популяційного рівня лактобактерій на 51,69% (на три порядки), біфідобактерій – на 25,17% (на один порядок), пропіоновокислих бактерій – на 19,75%. Популяційний рівень умовно-патогенних пептострептококів зростає на 75,84% (на два порядки), ешерихій – у 2,16 рази (на три порядки), дріжджоподібних грибів роду *Candida* – на 55,02% (майже на два порядки).

Умовно-патогенні мікроорганізми досягають у вильвовагінальному вмісті у жінок із неплідністю I типу високого (5,01 ± 0,38 lg КУО/мл – 7,03 ± 0,41 lg КУО/мл) популяційного рівня золотистий стафілокок і гонокок, які контамінують вильвовагінальний вміст.

Таким чином, неплідність I типу характеризується негативними змінами таксономічного складу і популяційного рівня автохтонної облигатної і факультативної, анаеробної та аеробної, грампозитивної і грамнегативної мікробіоти вильвовагінального вмісту.

**Висновки**

1. У вильвовагінальному вмісті у жінок дітородного віку з неплідністю I типу спостерігається дефіцит автохтонних облигатних для біотопу анаеробних бактерій роду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* та контамінація вильвовагінального вмісту патогенними та умовно-патогенними бактеріями роду *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*, *Peptostreptococcus* і дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

2. Патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми персистують у вильвовагінальному вмісті у вигляді різних за кількістю (2 – 4 види) асоціацій (у 96,63%) пацієнток. В асоціації, що складається із двох видів (у 42,70 пацієнток), із трьох (у 41,57%), а в 11 (12,36%) жінок асоціації досягають чотирьох таксонів умовно-патогенних мікроорганізмів.

3. У жінок із неплідністю I типу у вильвовагінальному вмісті знижується популяційний рівень найважливіших за представництвом у складі вильвовагінального мікробіоценозу жі-

нок дітородного віку та за мультифункціональною роллю в підтримці мікроекологічного гомеостазу жінки бактерій роду *Lactobacillus* три порядки, *Bifidobacterium* - на один порядок, *Propionibacterium* - майже на один порядок. На цьому фоні зростає популяційний рівень, коефіцієнт кількісного домінування і значущості в *E.coli* та в дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Патогенні та умовно-патогенні бактерії (*N.gonorrhoeae*,

*S.aureus*), що контамінують біотоп, досягають високого популяційного рівня ( $7.03 \pm 0,41 \lg \text{ КУО/мг}$ ,  $5,01 \pm 0,38 \lg \text{ КУО/мг}$ ).

### Перспективи подальших досліджень

Результати, викладені в роботі, є підставою для вивчення неспецифічного протиінфекційного захисту та імунної реактивності організму жінок дітородного віку з неплідністю I типу.

### Література

1. Виноград Н.О., Ковальська О.Р., Челак О.В. Мікробіоценоз нижніх відділів генітального тракту у хворих з неплідністю. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2001. № 3. С. 92 - 94.
2. Кулаков В.И., Маргиани Ф.А., Назаренко Т.А. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов. Акушерство и гинекология. 2001. № 3. С. 33-36.
3. Джораєва С.К., Гончаренко В.В., Щербакова Ю.В. Вивчення стану вагінальної мікробіоти при вульвовагінітах полімікробної етіології з визначенням домінуючих рівнів антибіотикочутливості. Дерматологія та венерологія. 2016. № 2. С. 25-33.
4. Медведев Б.И., Зайнетдинова Л.Ф., Теплова С.Н. Микрофлора органов репродуктивной системы у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008 № 3. С. 58-62.
5. Глебова Н.С. Изменение микробиоценоза кишечника под влиянием дестабилизирующего действия бластической инвазии. Вестник ОГУ. 2007. № 5. С. 155-160.
6. География и мониторинг биоразнообразия /Лебедева Н.В. и др. Москва: Издательство Научного учебно-методического центра, 2002. 432 с.
7. Уиттенр Р. Сообщества и экосистемы /пер. с англ. Миркина Б.М. Москва: Прогресс, 1980. 328 с.
8. Лопач С.И., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Київ: Морион, 2000. 320 с.
9. Широбоков В.П., Янковський Д.С., Димент Г.С. Мікробна екологія людини з кольоровим атласом: навч. посіб. Київ: ТОВ «Червона рута Турс», 2009. 321 с.

### ТАКСОНОМИЧЕСКИЙ СЛАДИ ПОПУЛЯЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ АУТОХТОННОЙ И АЛОХТОННОЙ МИКРОБИОТЫ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО СОДЕРЖИМОГО У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ I ТИПА

*Бендас В.В.*

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

#### Резюме

**Введение.** Эволюционный процесс бесплодия в 20-21 столетии характеризуется тенденцией смены возбудителей воспалительного процесса репродуктивных органов. В большинстве случаев повышенный интерес до состояния микробиоты связан с увеличением количества больных гинекологическими заболеваниями и количества бесплодных пар. Таксономический состав и популяционный уровень микробиоты вульвовагинального содержимого находится в динамическом равновесии микроэкологической системы «макроорганизм – микробиота». Какие-либо нарушения в макроорганизме, в том числе и бесплодие, могут вызвать нарушения микробиоты вульвовагинального содержимого и наоборот, нарушения видового и популяционного состава микробиоты может способствовать формированию бесплодия.

**Материал и методы.** При помощи бактериологического и микологического методов диагностики произведено обследование 89 женщин с бесплодием I типа в возрасте от 19 до 38 лет. Контрольную группу составили 67 практически здоровых женщин в возрасте от 21 до 32 лет. Материалом для исследования послужило вульвовагинальное содержимое. Для определения характеристики микробиоценоза вульвовагинального со-

### TAXONOMIC COMPOSITION AND POPULATION LEVEL OF AUTOCHTHONOUS AND ALLOCHTHONOUS MICROBIOTA OF VULVOVAGINAL CONTENT IN WOMEN WITH INFERTILITY OF TYPE I

*Bendas V.V.*

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

#### Summary

**Introduction.** The evolutionary processes of infertility in 20-21 century is characterized by a trend of change of agents of inflammatory processes of the reproductive organs. In most of cases, the increased interest to the state of the microbiota is associated with the increased number of patients with gynecological diseases and the number of infertile couples. Taxonomic composition and population level of microbiota of vulvovaginal content is in dynamic equilibrium of microecological system "macroorganism - microbiota." Any violations in macroorganism, including infertility, can cause disorders of microbiota of vulvovaginal content, and vice versa, violation of species and population composition of the microbiota may contribute to the formation of infertility.

**Material and methods.** With the help of bacteriological and mycological diagnostic methods there were conducted an investigation of 89 women with infertility of type I in the age of 19 to 38 years old. The control group consisted of 67 healthy women in the age of 21 to 32 years old. The material for the study was vulvovaginal content. To determine the characteristics of vulvovaginal microbiocenosis there were calculated Margalef richness index of species, Whittaker species diversity and Simpson species dominance and Berger-Parker indices. Statistical processing of digital data

держимого вычисляли индекс видового богатства Маргалефа, видового разнообразия Уиттекера, и видового доминирования Симсона и Бергера-Паркера. Статистическую обработку цифровых данных производили с помощью программы Statistica for Windows 6.0 с использованием *t* – критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при *p* <0.05.

**Результаты.** У практически здоровых женщин за индексом постоянности, частотой встречаемости, индексом видового богатства Маргалефа, видового разнообразия Уиттекера, и видового доминирования главная микробиота представлена бактериями рода *Lactobacillus*, дополнительными бактериями рода *Bifidobacterium*. Остальные микроорганизмы (*Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Corynebacterium* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*) относятся к случайным. У женщин с бесплодием I типа главная микробиота представлена условно-патогенными дрожжевыми грибами рода *Candida*, бактериями рода *Staphylococcus* и трихомонадами. Дополнительную микробиоту у женщин с бесплодием I типа представляют бактерии *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*. Характерной особенностью микробиоты вульвовагинального содержимого у женщин с бесплодием I типа есть уменьшение в 3,8 раза обнаружения бактерий рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* – у 2,35 раза, *Propionibacterium* – в 1,77 раза, та *S. epidermidis* – в 1,55 раза. На этом фоне наступает контаминация и колонизация вульвовагинального содержимого *S. aureus*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, *E.coli*, *C.aldicans*.

**Заключение.** В вульвовагинальном содержимом женщин с бесплодием I типа наблюдается дефицит аутохтонных облигатных для биотопа анаэробных бактерий рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* та контаминация вульвовагинального содержимого патогенными и условно-патогенными бактериями рода *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*, *Peptostreptococcus* и дрожжевыми грибами рода *Candida*. Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы персистируют в вульвовагинальном содержимом в разных ассоциациях, которые состоят из двух, трех и даже четырех таксонов. У женщин с бесплодием I типа понижается популяционный уровень бактерий рода *Lactobacillus* на три порядка, *Bifidobacterium* - на один порядок, *Propionibacterium* – почти на один порядок. Высокого популяционного уровня достигают патогенные и условно-патогенные бактерии *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*, *E.coli*, и дрожжевые грибы рода *Candida*.

Ключевые слова: бесплодие I типа; вульвовагинальное содержимое; микробиота (анаэробная, факультативная анаэробная, аэробная); ассоциация; популяционный уровень; микроэкологическая система.

**Контактна інформація:**

**Бендас Володимир Васильович** - асистент кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

**Контактна адреса:** вул. Театральна 2, м. Чернівці, 58002, Україна

**Контактний телефон:**

+38 (095)0687168.

**e-mail:** brada200@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-4482-9876

**Контактная информация:**

**Бендас Владимир Васильевич** - асистент кафедры микробиологии и вирусологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

**Контактный адрес:** ул. Театральная 2, г., Черновцы, 58002, Украина

**Контактный телефон:**

+38 (095) 0687168

**e-mail:** brada200@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-4482-9876

**Contact Information:**

**Bendas Vladimir** - Assistant Professor of Microbiology and Virology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

**Contact address:** Theatre sq. 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

**Phone:** +38 (095) 0687168.

**e-mail:** brada200@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-4482-9876

were produced using Statistica for Windows 6.0 with the help of Student *t*-test. Results were considered significant at *p* <0,05.

**Results.** In practically healthy women by constancy index, frequency of occurrence, Margalef richness index, Whittaker species diversity and species dominance indices main microbiota were presented by bacteria of genus *Lactobacillus*, additional – by *Bifidobacteria*.

The remaining bacteria (*Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Corynebacterium* and yeast-like fungi of genus *Candida*) belong to the accidental one. In women with type I of primary infertility microbiota was presented by the opportunistic yeast-like fungi of genus *Candida*, *Staphylococcus* and *Trichomonas*. Additional microbiota in women with infertility of type I is represented by *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*. A characteristic feature of the microbiota of vulvovaginal content in women with infertility of type I is a decrease by 3.8 times an isolation of bacteria of genus *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* - by 2.35 times, *Propionibacterium* – by 1.77 times, *S.epidermidis* – by 1.55 times. On this background there appears the contamination and colonization of vulvovaginal contents by *S.aureus*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, *E.coli*, *C.aldicans*.

**Conclusion.** In vulvovaginal content of women with type I of infertility there observed a deficiency of native obligate for biotope anaerobic bacteria of genera *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* with the contamination of pathogenic vulvovaginal content by opportunistic bacteria *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*, *Peptostreptococcus* and yeast-like fungi of genus *Candida*. Pathogenic and conditionally pathogenic bacteria persist in vulvovaginal content in different associations, which consist of two, three or even four taxons. In women with infertility of type I there is reduced population level of bacteria of genus *Lactobacillus* by three orders, *Bifidobacterium* – by one order, *Propionibacterium* – by almost one order. High levels of population are reached by pathogenic and conditionally pathogenic bacteria *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*, *E.coli* and yeast-like fungi of genus *Candida*.

**Keywords:** infertility of type I; vulvovaginal content microbiota (anaerobic, facultative anaerobic, aerobic); associations; population level; micro-ecological system.

УДК: 616.61-002.3-085.33-055.26  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.9

## ОСОБЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИДАТКІВ МАТКИ

*І.Р. Ніщович, О.М. Юзько,  
О.А. Андрієць, А.В. Семеняк*

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

### Резюме

**Вступ.** Основна роль у лікуванні запальних захворювань жіночих статевих органів належить антибіотикотерапії, яка стає ефективною за умови створення високих, довготривалих концентрацій лікарської речовини у вогнищі мікробного запалення. Впровадження в практику методів спрямованого транспорту антибіотиків дозволяє створити в зоні запалення високі концентрації введених препаратів.

**Мета.** Підвищення ефективності лікування запальних захворювань придатків матки шляхом застосування спрямованого транспорту антибіотиків у аутологічній клітинній суспензії крові.

**Матеріали і методи.** Проведено клініко-лабораторне обстеження 100 жінок із гострим запальним процесом придатків матки, що становили основну групу, та 20 здорових жінок – контрольної групи.

**Методи дослідження** – УЗД, бактеріоскопічний, бактеріологічний, імунофлуоресцентний, імуноферментний, статистичний.

**Результати дослідження.** Жінок основної групи розділено на дві підгрупи: перша підгрупа – 50 хворих, яким, крім традиційного лікування, проводився спрямований транспорт антибіотиків; друга підгрупа (порівняння) – 50 хворих, яким проводилося протизапальне лікування за традиційною методикою. Методика спрямованого транспорту антибіотиків полягає у внутрішньовенному застосуванні приготовленої однорідної гомогенної маси суспензії клітин крові з антибіотиком. В результаті проведеного лікування у 84 % ± 4,2 хворих першої підгрупи відмічено позитивну динаміку клінічного стану на 2-3 добу після 1-2 сеансів СТ антибіотиків. Серед хворих другої підгрупи позитивна динаміка клінічного стану на 2-3 добу спостерігалася у 68 % ± 5,4 ( $p < 0,05$ ). У жінок першої підгрупи рецидиви впродовж року були у двох випадках (4 %), у другій підгрупі – у 12 (24 %).

**Висновки.** Спрямований транспорт антибіотиків в комплексному лікуванні є високоефективним способом антибіотикотерапії, що призводить до швидкого покращення стану та відсутності рецидивів.

**Ключові слова:** запальні захворювання придатків матки; екстракорпоральна антибактеріальна фармакотерапія; спрямований транспорт антибіотиків.

### Вступ

Запальні захворювання придатків матки займають значне місце у структурі запальних захворювань жіночих статевих органів – виявляються до 40-50 % випадків. При несвоєчасному та неефективному лікуванні призводить до рецидивів у 70-80 %, позаматкової вагітності у 10-20 %, неплідності у 20-40%. Збудниками є як умовно-патогенні мікроорганізми: кишкова паличка, протей, клебсієла, ентерокок, так і патогенні: хламідії, гонококи, трихомонади.

Основна роль у лікуванні належить антибіотикотерапії, яка має певну спрямованість проти основних збудників. Антибіотикотерапія стає ефективною за умови створення високих, довготривалих концентрацій лікарської речовини у вогнищі мікробного запалення. Традиційна антибактеріальна терапія часто не виявляє достатнього лікувального ефекту внаслідок того, що порушується система гомеостазу та знижується здатність доставки препарату у вогнище запалення. Впровадження в практику методів СТ антибіотиків можна порівняти з «точковим бомбовим ударом», що дозволяє створити в зоні запалення високі концентрації введених препаратів. [1, 2]

Одним із методів СТ антибіотиків та лікарських засобів до вогнища запалення є розробка методів, заснованих на використанні клітинних носіїв, отриманих із формених елементів крові, до органу мішені. Такими клітинами є аутологічні

еритроцити, тромбоцити та лейкоцити. Деякі автори вважають, що їх органоспецифічність буде визначатися в першу чергу наступними властивостями: здатністю лейкоцитів мігрувати у вогнище запалення, еритроцитів – фіксуватися еритрофагоцитуючими клітинами (в основному печінки і селезінки), тромбоцитів – адгезуватися на пошкоджених ділянках інтими судини. При цьому доведено, що антибіотики надходять у вогнище запалення та концентруються там в більшій мірі, ніж при традиційному внутрішньовенному шляху введення препарату, вивільнення антибіотика з клітин в судинне русло значно подовжується, що також сприяє тривалому збереженню в крові ефективних терапевтичних концентрацій у порівнянні зі звичайним введенням. [1, 3]

Існує декілька методик екстракорпорального насичення формених елементів крові антибіотиками. Найбільша кількісна ефективність накопичення антибіотика відбувається при використанні 1 г антибіотика на 15 мл формених елементів крові з додаванням 6 мл середовища інкубації, що може містити хлорид калію, гепарин і реополіглолін. При цьому обсяг крові, що використовується для екстракорпорального насичення антибіотиками, становить  $60 \pm 10$  мл в залежності від гематокриту. Необхідну кількість крові вираховували за формулою:  $V = 15 D / I$ , де: D - доза антибіотика в грамах, I - показник гематокриту. [4, 5]

### Мета і завдання дослідження

Метою роботи було підвищення ефективності лікування запальних захворювань придатків матки шляхом застосування СТ антибіотиків у аутологічній клітинній суспензії крові.

### Матеріал і методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 100 жінок із гострим запальним процесом придатків матки, що становили основну групу, та 20 здорових жінок – контрольна група. Основними принципами лікування були антибіотикотерапія, корекція імунного та гемостазіологічного статусів, дезінтоксикаційна інфузійно-трансфузійна терапія.

Жінок основної групи розділено на дві підгрупи: перша підгрупа – 50 хворих, яким крім традиційного лікування, проводився СТ антибіотиків; друга підгрупа порівняння – 50 хворих, яким проводилося протизапальне лікування за традиційною методикою, антибактеріальні засоби з врахуванням результатів антибіотикограми, загальнозміцнююча терапія, корекція імунного статусу, дезінтоксикаційна терапія.

**Методи дослідження** – УЗД, бактеріоскопічний, бактеріологічний, імунофлуоресцентний, імуноферментний, статистичний.

### Результати дослідження та їх обговорення

Скарги жінок основної групи: болі внизу живота, можлива ірадіація у поперекову ділянку, підвищення температури тіла до 38°C, патологічні виділення зі статевих шляхів, тобто, клінічні симптоми запального процесу. При огляді в дзеркалах у 80 % виявлено ерозивні зміни на шийці матки. Бімануально – болочість та набряк маткових труб, яєчників. Жінки контрольної групи не скаржилися на болі чи патологічні виділення зі статевих шляхів: у 18 жінок (90 %) у виділеннях із піхви та цервікального каналу наявні лактобактерії, у 2 (10 %) – дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

У всіх жінок основної групи виявлялися патогенні та умовно патогенні мікроорганізми у вигляді асоціацій. Серед представників патогенної флори виявлялися *Trichomonas vaginalis* 86 % ( $p < 0,05$ ), грамнегативні диплококи, морфологічно схожі на гонокок 64 % ( $p < 0,05$ ), *Chlamidia trachomatis* 44 % ( $p < 0,05$ ), умовно патогенні мікроорганізми – *Staphylococcus aureus* 32 % ( $p < 0,05$ ), *Staphylococcus epidermidis* 18 % ( $p < 0,05$ ), *Escherichia coli* 42 % ( $p < 0,05$ ), *Candida albicans* 40 % ( $p < 0,05$ ), *Gardnerella vaginalis* 22 % ( $p < 0,05$ ).

До отримання результатів бактеріологічного дослідження екстракорпоральну антибіотикотерапію розпочинали з препаратів широкого спектру дії, одним із антибіотиків, зазвичай, є цефалоспорины тривалої дії з введенням один раз на добу. Після отримання результатів бактеріологічного дослідження, за необхідності, проводили заміну антибіотика.

Методика СТ антибіотиків полягає в тому, що

проводиться забір крові (близько 50 мл) у одноразовий шприц з інкубаційним середовищем, що містить 0,5 мл гепарину та 1 мл реополіглокіну. Кров відстоюють безпосередньо в шприці канюлею доверху впродовж години, після чого плазму витискають поршнем, а в шприц з клітинною суспензією (близько 30 мл) набирають 1 мл розчину АТФ (для покращення зв'язування антибіотика та стимуляції фагоцитарної активності), хлорид калію та дозу, чутливого до збудника, антибіотика в разовій середньотерапевтичній дозі, розчиненій у 3-4 мл фізіологічного розчину. Періодично струшуючи шприц, створюють однорідну гомогенну масу суспензії клітин крові з антибіотиком, яку інкубують при температурі 37°C впродовж 40 хв. та вводять екстракорпорально модифіковану суміш внутрішньовенно [5]. Виконують 3-5 сеансів.

Оцінку ефективності комплексного лікування проводили за клінічними ознаками – біль, зниження температури тіла, відсутність патологічних виділень, при бімануальному обстеженні відсутність болі та набряку в ділянці придатків. Важливою ознакою ефективності лікування було відсутність рецидивів впродовж року після лікування (віддалені результати).

В результаті проведеного лікування у 42 (84 %  $\pm$  4,2) хворих першої підгрупи була відмічена позитивна динаміка клінічного стану на 2-3 добу після 1-2 сеансів СТ антибіотиків. Серед хворих другої підгрупи позитивна динаміка клінічного стану на 2-3 добу спостерігалася у 34 (68 %  $\pm$  5,4) ( $p < 0,05$ ).

Проводився динамічний нагляд за пацієнтами впродовж року. У жінок першої підгрупи рецидиви були у двох випадках (4 %  $\pm$  5,24), у другій підгрупі – у 12 (24 %  $\pm$  11,4) ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, застосування екстракорпоральної антибактеріальної фармакотерапії шляхом СТ антибіотиків при лікуванні хворих з гострим запальним процесом придатків матки значно покращує ефективність антибіотикотерапії, призводить до прискорення одужання, стійкої ремісії, пов'язано зі збільшенням концентрації антибіотика у вогнищі запалення.

### Висновки

1. Спрямований транспорт антибіотиків у комплексному лікуванні запальних захворювань придатків матки є високоєфективним способом антибіотикотерапії.

2. При застосуванні спрямованого транспорту антибіотиків відмічено позитивну динаміку клінічного стану на 2-3 добу після 1-2 сеансів у 42 (84 %  $\pm$  4,2) хворих, що достовірно відрізнялося від хворих другої підгрупи, де позитивна динаміка клінічного стану на 2-3 добу спостерігалася у 34 (68 %  $\pm$  5,4) ( $p < 0,05$ ).

3. Спрямований транспорт антибіотиків сприяє достовірному одужанню: рецидиви захворювання впродовж року спостерігалися у двох випадках (4 %  $\pm$  5,24), на відміну від стандартної антибіотикотерапії у другій підгрупі (24 %  $\pm$  11,4) ( $p < 0,05$ ).



**Література**

1. Авдєєва В.Б. Оптимізація лікування гнійно-запальних захворювань геніталій у жінок репродуктивного віку: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Донецьк, 2007. 18 с.
2. Кузьменко В.В., Золотухин О.В., Аносова Ю.А. Метод направленного транспорта антибиотиков в лечении острого гнойного пиелонефрита у экспериментальных животных. Уральский медицинский журнал. 2009. № 8. С. 103-105.
3. Золотухин О.В., Кузьменко В.В., Золотухина О.В., Пивоварова Ю.Ю. Экстракорпоральное насыщение форменных элементов крови антибиотиками для направленного транспорта. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2009. № 1. С. 62-66.
4. Абу Идда А.Ш., Горелов С.И., Каган О.Ф. Лечение больных с гнойно-воспалительными заболеваниями почек путём применения направленного транспорта антибактериальных препаратов в аутологичных лейкоцитах. Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2006. № 31. С. 116-124.
5. Ніцович І.Р., Андрієць О.А., Семеняк А.В. Спосіб введення антибактеріальних засобів при хронічних запальних захворюваннях жіночих статевих органів. Патент на корисну модель № 75278. Україна. АБІР 15/00; заявл. 21.05.2012; опубл. 26.11.2012, Бюл. № 22.

**ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ПРИДАТКОВ МАТКИ**

*І.Р. Ніцович, А.М. Юзько,  
О.А. Андрієць, А.В. Семеняк*

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

**Резюме**

**Введение.** Основная роль в лечении воспалительных заболеваний женских половых органов принадлежит антибиотикотерапии, которая становится эффективной при условии создания высоких, длительных концентраций лекарственного вещества в очаге микробного воспаления. Внедрение в практику методов направленного транспорта антибиотиков позволяет создать в зоне воспаления высокие концентрации введенных препаратов.

**Цель.** Повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний придатков матки путем применения направленного транспорта антибиотиков в аутологичной клеточной суспензии крови.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-лабораторное обследование 100 женщин с острым воспалительным процессом придатков матки, которые составляли основную группу, и 20 здоровых женщин – контрольная группа. Методы исследования - УЗИ, бактериоскопический, бактериологический, иммунофлуоресцентный, иммуноферментный, статистический.

**Результаты исследования.** Основную группу разделено на две подгруппы: первая – 50 больных, которым проводился направленный транспорт антибиотиков; вторая (сравнения) – 50 больных, которым проводилось противовоспалительное лечение по традиционной методике. Методика направленного транспорта антибиотиков заключается во внутривенном применении приготовленной однородной гомогенной массы суспензии клеток крови с антибиотиком. В результате проведенного

**FEATURES ANTIBIOTIC THERAPY  
OF INFLAMMATORY  
DISEASES OF THE UTERUS**

*I.R. Nytsovych, O.M. Yuzko,  
O.A. Andriyets, A.V. Semenyak*

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

**Summary**

**Introduction.** The main role in the treatment of inflammatory diseases of the female reproductive organs belong antibiotic therapy, which is effective only long-term concentrations of the drug in the center of microbial inflammation. The introduction of methods directed transport of antibiotics to create high concentration of the drug in the inflammation area.

**Aim.** Improved treatment of inflammatory diseases of the female reproductive organs through the use of directed transport of antibiotics in autologous cell suspension of blood.

**Materials and methods.** A clinical and laboratory examination of 100 women of reproductive age with inflammatory diseases of the female reproductive organs (study group) and 20 healthy women were the control group. Methods – bacterioscopic, bacteriological, immunofluorescence, enzyme immunoassay, statistical.

**Research results.** Women are the main group divided into two subgroups: the first subgroup – 50 patients, who in addition to traditional treatments conducted directed transport of antibiotics; second subgroup (comparison) – 50 patients who underwent anti-inflammatory treatment according to traditional methods. Methods directed transport of antibiotics is the intravenous use of prepared homogeneous mass suspension of blood cells with an antibiotic. As a result of the treatment in 84% ± 4,2 first subgroup of patients noted the positive dynamics of clinical status at 2-3 days after 1-2 sessions CT antibiotics. Among other subgroups of patients, the positive dynamics of

лечения у  $84\% \pm 4,2$  больных первой подгруппы отмечено положительную динамику клинического состояния на 2-3 сутки после 1-2 сеансов лечения. Среди больных второй подгруппы положительная динамика клинического состояния на 2-3 сутки наблюдалась у  $68\% \pm 5,4$  ( $p < 0,05$ ). У женщин первой подгруппы рецидивы в течение года были в двух случаях (4%), во второй подгруппе – у 12 (24%).

**Выводы.** Направленный транспорт антибиотиков является высокоэффективным способом антибиотикотерапии, приводит к быстрому улучшению и отсутствию рецидивов.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания придатков матки; экстракорпоральная антибактериальная фармакотерапия; направленный транспорт антибиотиков.

clinical status at 2-3 days was observed in  $68\% \pm 5,4$  ( $p < 0.05$ ). In women, the first sub recurrence during the year were in two cases (4%) in the second subgroup - in 12 (24%).

**Conclusions.** Directed transport of antibiotics in treatment is a highly effective method of antibiotic therapy, leading to a fast improvement and absence of recurrence.

**Key words:** inflammatory diseases of the uterus; antibacterial extracorporeal pharmacotherapy; directed transport of antibiotics.

**Контактна інформація:**

**Юзько Олександр Михайлович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

**Контактна адреса:** Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

**Контактний телефон:**

+38(050) 6752334.

**e-mail:** akusherstvo1@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-1270-9095

**Researcher ID (Web of Science):** D-8126-2017

**Контактная информация:**

**Юзько Александр Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет».

**Контактный адрес:** Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.

**Контактный телефон:**

+38 (050) 6752334

**e-mail:** akusherstvo1@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-1270-9095

**Researcher ID (Web of Science):** D-8126-2017

**Contact Information:**

**Yuzko Alexander** - MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

**Contact:** Theatre sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

**Phone:** +38 (050) 6752334.

**Phone:** +38 (050) 6752334.

**e-mail:** akusherstvo1@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-1270-9095

**Researcher ID (Web of Science):**

D-8126-2017

УДК: 616.61 – 002.3 – 08:618.2  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.10

## ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

**А.В. Семеняк, О.М. Юзько,  
О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович,  
В.В. Дикусаров**

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

### Резюме

**Вступ.** Запальні захворювання жіночих статевих органів (ЗЖСО) займають перше місце серед інших нозологій в гінекології та являються причиною багатьох порушень репродуктивної функції жінок, серед яких найбільш значимими є безпліддя та звичне невиношування вагітності. Важливу роль в патогенезі хронічного запального процесу відіграє імунна система, тому призначення імюнокорегуючої терапії є необхідним.

**Мета.** Підвищити ефективність лікування ЗЖСО при додатковому застосуванні тривалої імюнокорегуючої терапії за допомогою флавоноїдних глікозидів.

**Матеріали і методи.** Проведено клініко-лабораторне обстеження 100 жінок репродуктивного віку з хронічними ЗЖСО (основна група) та 20 здорових жінок, що становили контрольну групу. Методи дослідження – бактеріоскопічний, бактеріологічний, імюнофлуоресцентний, імюноферментний, статистичний.

**Результати дослідження.** За наявності хронічних ЗЖСО виявлено у 90 % асоціації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, у 10 % виявлено тільки умовно патогенні мікроорганізми. Основну групу розділено на дві підгрупи. Жінкам першої підгрупи призначено імюнокорегуючу терапію за допомогою препаратів, до складу яких входили флавоноїдні глікозиди (у даному випадку застосовувався розчин протекфлазиду), впродовж одного місяця до базової антибактеріальної терапії, під час неї та після впродовж трьох місяців. У другій підгрупі призначено стандартну антибактеріальну та імюнокорегуючу терапію. У жінок першої підгрупи нормалізація мікроцитозу піхви при відсутності патогенної мікрофлори спостерігалася у 42 випадках (84 % ± 4,59), у жінок другої підгрупи позитивний результат лікування через три місяці спостерігався у 20 жінок (40 % ± 6,17) ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Використання імюнокорегуючої терапії за допомогою флавоноїдних глікозидів у вигляді крапель протекфлазиду вірогідно призводить до нормалізації мікроцитозу піхви при відсутності патогенної мікрофлори у 84 %.

**Ключові слова:** запальні захворювання жіночих статевих органів, імюнокорегуюча терапія, флавоноїдні глікозиди

### Вступ

Запальні захворювання жіночих статевих органів (ЗЖСО) займають перше місце серед інших нозологій в гінекології та являються причиною багатьох порушень репродуктивної функції жінок, серед яких найбільш значимими є безпліддя та звичне невиношування вагітності. Несвоєчасне або неадекватне лікування гострих ЗЖСО, а також відсутність їх профілактики пояснює високу частоту розвитку хронічних ЗЖСО у жінок. Хронічне запалення додатків матки характеризується тривалим, стертим перебігом, схильністю до рецидивів, наявністю ускладнень (безпліддя, порушення менструальної функції, ризик виникнення позаматкової вагітності, тазовий біль) і резистентністю до терапії [1, 2, 3, 7].

Ступінь вірулентності мікроорганізмів є одним із вирішальних факторів, які мають вплив на поширення запального процесу. Практично всі мікроорганізми, які присутні у піхві (за виключенням лакто- і біфідобактерій), можуть сприяти розвитку запального процесу. Однак, провідна роль належить найбільш вірулентним мікроорганізмам: представникам сімейства Enterobacteriaceae (перш за все кишковій паличці) та стафілококу.

До мікроорганізмів, які є абсолютними патогенами, відносяться хламідії та гонококи. В останні роки особливого значення набувають асоціації мікроорганізмів, у тому числі, умовно-патогенних (стафілококів, стрептококів, кишкової палички), з внутрішньоклітинними збудниками (хламідіями, уреаплазмами, мікоплазмами), а також з вірусами та трихомонадами, при цьому застосування антибіотиків призводить до постійних змін мікроцитозу піхви.

Безсумнівним є інфекційний характер запальних змін, які виникли вперше. У подальшому, у більшості хворих із хронічними процесами мікробний фактор вже не відіграє суттєвої ролі у розвитку загострень. На стерильність вмісту маткової труби при хронічному рецидивуючому сальпінгоофориті вказують численні дослідження. Під впливом неспецифічних факторів розвивається картина, яка відтворює в більшій чи меншій мірі первинний патологічний процес. При тривалому хронічному запаленні відмічаються виражені склеротичні та дистрофічні зміни всіх структурних компонентів додатків матки, що супроводжуються їх морфологічними і функціональними порушеннями [4, 5, 6].

Для лікування ЗЖСО використовуються різноманітні способи зі застосуванням лікарських препаратів, які згубно діють на патогенні мікроорганізми, зокрема, використання різних схем лікування антибактеріальними препаратами. Не завжди є можливість застосувати в схемі лікування один препарат, іноді їх кількість досягає десяти. З підвищенням кількості препаратів, які приймають одночасно, прогнозувати ефект стає все складніше, іноді взагалі неможливо. Це пов'язано з наявністю взаємодії препаратів, яка до цього часу вивчена недостатньо. Іншим, не менш важливим наслідком поліпрагмазії, є незручність для пацієнта [8].

При хронічних ЗЖСО реальний клінічний ефект залежить від успішного вирішення наступних завдань: досягнення знеболюючого і проти-запального ефекту; підвищення активності компенсаторно-захисних механізмів; попередження загострень запалення; відновлення порушених функцій статевої системи; ліквідації вторинних системних порушень і супутніх захворювань.

Важливу роль в патогенезі хронічного запального процесу відіграє імунна система, а саме стан вторинного імунного дефіциту зі зниженням супротиву організму до інфекцій. Імунологічна недостатність послаблює компенсаторно-захисні механізми, гальмує розвиток процесів тканинної регенерації та перешкоджає відновленню порушених функцій статевої системи. Під час лікування разом із специфічною антибактеріальною терапією слід застосовувати імунокорегуючу терапію, імуномодулятори, препарати тимуса та індуктори інтерферону [1].

Дія імуномодуляторів спрямована на підвищення захисних сил організму і відновлення порушеної, переважно Т-клітинної ланки імунітету. Вони активують ріст макрофагів і інших клітинних елементів, сприяючи підвищенню неспецифічного захисту організму. Диференційовану імунокорегуючу терапію слід проводити після оцінки імунного статусу за всіма основними параметрами.

Лікування хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів потребує необхідності повторних курсів лікування, що часто призводить до розвитку ускладнень, пов'язаних із прийомом антибактеріальних засобів. Застосування імунокорегуючої терапії, призначення пробіотиків та загальнозміцнюючих засобів, поряд із введенням антибактеріальних препаратів, є недостатнім для повноцінного одужання, свідченням чого є поява рецидивів захворювання, тому актуальним є постійний пошук нових ефективних методів лікування.

Доцільним є тривале призначення імунокорегуючої терапії при наявності ЗЖСО, які проявляються періодичними патологічними виділеннями з піхви, ниючими болями внизу живота різної інтенсивності, періодичним короткочасним підвищенням температури тіла, наявністю ознак запального процесу при гінекологічному обстеженні впродовж тривалого проміжку часу. З цією метою можна використовувати імунокорегуючі препарати, до складу яких входять флавоноїдні

глікозиди, у тому числі, у вигляді крапель протекфлазиду, що не потребує обов'язкового визначення імунограми та консультації імунолога. Використання препарату впродовж тривалого часу забезпечує нормалізацію патологічних змін у системі імунітету та є профілактикою можливих наступних рецидивів.

Враховуючи, що в патологічному процесі на фоні вторинного імунодефіцитного стану приймають участь не тільки умовно патогенні та патогенні мікроорганізми, а також віруси, застосування флавоноїдних глікозидів є важливим, оскільки вони пригнічують вірусоспецифічні ферменти – ДНК-полімеразу та тимідинкіназу у вірус інфікованих клітинах. Це призводить до зниження або повного блокування реплікації вірусів. При цьому, одночасно сприяють збільшенню продукції ендогенних альфа- та гама-інтерферонів, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції, нормалізують імунний статус людини, проявляють естрогенну дію. Флавоноїдні глікозиди мають антиоксидантну активність, оскільки запобігають накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів і, тим самим, інгібують перебіг вільнорадикальних процесів. Важлива фармацевтична дія флавоноїдів для лікування хронічних ЗЖСО полягає в регулюванні стану каплярів, зокрема, підвищенні їхньої проникності, зменшенні згортання крові, покращенні окисно-відновних процесів.

### Мета і завдання дослідження

Підвищити ефективність лікування ЗЖСО при додатковому застосуванні тривалої імунокорегуючої терапії за допомогою флавоноїдних глікозидів.

### Матеріал і методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 100 жінок репродуктивного віку з хронічними ЗЖСО (основна група) та 20 здорових жінок, що становили контрольну групу. Жінок основної групи було розділено на дві підгрупи. Жінкам першої підгрупи (50 жінок) запропоновано тривале застосування імунокорегуючих препаратів, до складу яких входять флавоноїдні глікозиди. Другу підгрупу становили пацієнтки з ЗЖСО, яким призначалося стандартне лікування. Поділ жінок на групи базувався на бажанні пацієнток тривало використовувати імунокорегуючу терапію.

**Методи дослідження** – бактеріоскопічний, бактеріологічний, імуофлуоресцентний, імуоферментний, статистичний.

### Результати дослідження та їх обговорення

При порівнянні стану мікроцинозу піхви у жінок контрольної та основної групи встановлено, що у 18 жінок (90 %) контрольної групи у виділеннях із піхви та цервікального каналу наявні лактобактерії, яких не було виявлено у жінок

основної групи. Представниками умовно патогенної флори у жінок контрольної групи у 2 випадках (10 %) були дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Мікрофлора піхви та цервікального каналу жінок обидвох підгруп основної групи представлена рядом умовно патогенних, патогенних мікроорганізмів та вірусів.

Зі 100 жінок основної групи лише у 10 (10%) ( $p < 0,05$ ) до складу мікрофлори піхви та цервікального каналу належали умовно патогенні мікроорганізми. Це золотистий стафілокок – *Staphylococcus aureus* – 6 випадків (60 %), ешерихії – *Escherichia coli* – 2 випадки (20 %), дріжджоподібні гриби роду *Candida* – *Candida albicans* – 7 випадків (70%), коринебактерії – *Corynebacterium* – 2 випадки (20 %), гарднерели – *Gardnerella vaginalis* – 6 випадків (60 %) ( $p < 0,05$ ). Наявність 23 штамів у 10 жінок свідчить про одночасну персистенцію кількох мікроорганізмів, відсутність лактобактерій – про порушення мікроцитозу піхви за відсутності патогенної мікрофлори.

У решти 90 (90 %) жінок виявлялися патогенні та умовно патогенні мікроорганізми. При цьому спостерігалися асоціації мікроорганізмів з одночасним існуванням кількох мікроорганізмів. При аналізі результатів встановлено, що у жінок основної групи виявлено 210 представників умовно патогенної флори та 208 представників патогенної флори, що вказує на одночасну наявність, поруч із кількома патогенними мікроорганізмами, представників умовно патогенної флори та поліетіологічність захворювання.

Серед представників патогенної флори найчастіше виявлялися трихомонади – *Trichomonas vaginalis* – 82 випадки (82 %) ( $p < 0,05$ ), грам негативні диплококи, морфологічно схожі на гонокок – 44 випадки (44 %) ( $p < 0,05$ ), дещо рідше хламідії – *Chlamidia trachomatis* – 34 випадки (34%) ( $p < 0,05$ ), піогенний стрептокок – *Streptococcus pyogenes* – 8 випадків (8 %) ( $p < 0,05$ ).

Виявлено таких умовно патогенних мікроорганізмів, які контамінували слизову оболонку піхви та цервікального каналу – стафілококи (золотистий та епідермальний) – *Staphylococcus aureus* – 30 випадків (30 %) ( $p < 0,05$ ), *Staphylococcus epidermidis* – 20 випадків (20 %) ( $p < 0,05$ ), фекальні ентерококи – *Enterococcus faecalis* – 22 випадків (22 %) ( $p < 0,05$ ), ешерихії – *Escherichia coli* – 40 випадків (40 %) ( $p < 0,05$ ), дріжджоподібні гриби роду *Candida* – *Candida albicans* – 40 випадків (40 %) ( $p < 0,05$ ), коринебактерії – *Corynebacterium* – 33 випадків (33 %) ( $p < 0,05$ ), гарднерели – *Gardnerella vaginalis* – 25 випадків (25 %) ( $p < 0,05$ ).

У 20 жінок (20 %) була наявність різних видів папілома вірусної інфекції, у 10 (10 %) – вірусу герпесу ( $p < 0,05$ ).

У обстежуваних жінок виявлено вірогідні зміни в імунній системі, які проявлялися зниженням Т – активних лімфоцитів на 32 %, Т – лімфоцитів хелперів/індукторів на 24 %, Т – лімфоцитів су-

пресорів/індукторів на 17 %, та невірогідним зниженням В – лімфоцитів.

Враховуючи наявність виявлених змін, запропоновано проводити специфічну антибактеріальну терапію на фоні імунорегуючої терапії. Жінкам першої підгрупи основної групи проводилася імунорегуюча терапія впродовж одного місяця за допомогою препаратів, до складу яких входили флавоноїдні глікозиди (у даному випадку застосовувався розчин протекфлазиду), після чого розпочинався курс базової антибактеріальної терапії. Протекфлазид призначався за наступною схемою: 1-й тиждень по 5 крапель 3 рази на день, 2–3-й тиждень по 10 крапель 3 рази на день, 4-й тиждень по 8 крапель 3 рази на день.

Паралельно з антибактеріальною терапією також проводилася імунорегуюча терапія вказаним препаратом, яка продовжувалася після лікування впродовж трьох місяців у дозі по 10 крапель 2 рази на день.

Решті 50 жінкам другої підгрупи призначено стандартну антибактеріальну та імунорегуючу терапію під час курсу антибактеріальної терапії.

Результати лікування оцінювали з урахуванням скарг і результатів мікробіологічного та імунофлуоресцентного методів дослідження виділень із піхви та цервікального каналу щомісячно впродовж трьох місяців. У жінок із хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів, яким призначали специфічну антибактеріальну терапію на фоні тривалої імунорегуючої терапії, нормалізація мікроцитозу піхви при відсутності патогенної мікрофлори спостерігалася у 42 випадках (84 %  $\pm$  4,59), у жінок другої підгрупи основної групи позитивний результат лікування через три місяці спостерігався у 20 жінок (40 %  $\pm$  6,17) ( $p < 0,05$ ).

## Висновки

1. У жінок із хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів до складу мікрофлори піхви та цервікального каналу належали тільки умовно патогенні мікроорганізми у 10%, у решти 90 % виявлялися патогенні мікроорганізми: *Trichomonas vaginalis* 82 %, грам негативні диплококи, морфологічно схожі на гонокок 44 %, *Chlamidia trachomatis* 34 %, тобто, при запальних процесах статевих органів різної локалізації відбуваються порушення мікробіоцинозу піхви та цервікального каналу, що вказує на необхідність проведення терапії кількома антибактеріальними препаратами.

2. Використання імунорегуючої терапії до (впродовж одного менструального циклу – 1 місяць) під час і після (впродовж трьох менструальних циклів – 3 місяців) проведення курсу антибактеріальної терапії за допомогою флавоноїдних глікозидів у вигляді крапель протекфлазиду вірогідно призводить до нормалізації мікроцитозу піхви при відсутності патогенної мікрофлори у 84%.

## Література

1. Дудчик М.В. Принципы лікування хронічного запального процесу додатків матки. Жіночий лікар. 2007. № 1. С.8
2. Карапетян Т.Э., Насхлеташвили И.В., Тютюнник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19, № 1. С. 64-67.
3. Конопля А.А., Караулов А.В., Юдина Е.А. Местный иммунитет при хроническом сальпингоофорите: коррекция нарушений лонгидазой. Российский иммунологический журнал. 2008. Т. 2 (11), № 2-3. С.195.
4. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Перминова Г.А. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин. Гинекология. 2004. Т. 6, № 6. С. 323-325.
5. Парашук Ю.С., Калиновська О.І., Грищенко М.Г., Парашук В.Ю. Безплідність у шлюбі: навч. посіб. Харків: ХНМУ, 2014. 115 с.
6. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: возможности терапии /Прилепская В.Н. и др. Гинекология. 2007. Т. 9, №3. С. 4-7.
7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. Москва: МИА, 2006. 632 с.
8. Татарчук Т.Ф. Воспалительные заболевания органов малого таза: когда лечение должно быть незамедлительно. Здоров'я України. 2010. № 2 (13). С. 52-53.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

*A.V. Semeniyak, A.M. Yuzko, O.A. Andriyets,  
I.R. Nytsovych, V.V. Dikusarov*

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

### PATHOGENETIC APPROACH TO TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF FEMALE GENITALS

*A.V. Semeniyak, O.M. Yuzko, O.A. Andriyets,  
I.R. Nytsovych, V.V. Dikusarov*

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

## Резюме

**Введение.** Воспалительные заболевания женских половых органов занимают первое место среди других нозологий в гинекологии и являются причиной многих нарушений репродуктивной функции женщин. Важную роль в патогенезе хронического воспалительного процесса играет иммунная система, поэтому назначение иммунокорректирующей терапии необходимо.

**Цель.** Повысить эффективность лечения ВЗЖПО при дополнительном применении длительной иммунокорректирующей терапии с помощью флавоноидных гликозидов.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-лабораторное обследование 100 женщин репродуктивного возраста с хроническими ВЗЖПО (основная группа) и 20 здоровых женщин, составивших контрольную группу. Методы исследования - бактериоскопический, бактериологический, иммунофлуоресцентный, иммуноферментный, статистический.

**Результаты исследования.** При наличии хронических ВЗЖПО выявлено у 90 % ассоциации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в 10 % выявлены только условно патогенные микроорганизмы. Основную группу разделено на две подгруппы. Женщинам первой подгруппы назначена иммунокорректирующая терапия с помощью препаратов, в составе которых флавоноидные гликозиды (в данном случае применялся раствор

## Summary

**Introduction.** Pelvic inflammatory diseases occupy the first place among other nosology in gynecology and are the cause of many disorders of the reproductive function of women, the most important are infertility and miscarriage. An important role in the pathogenesis of chronic inflammation plays an immune system, so appointment of immunocorrective therapy is necessary.

**Aim.** To increase the effectiveness of treatment with the additional use of immunocorrective prolonged therapy with flavonoid glycosides.

**Materials and methods.** A clinical and laboratory examination of 100 women of reproductive age with chronic pelvic inflammatory diseases (study group) and 20 healthy women were the control group. Methods – bacterioscopic, bacteriological, immunofluorescence, enzyme immunoassay, statistical.

**Research results.** Chronic pelvic inflammatory diseases lead to in 90% of the association of pathogenic and opportunistic microorganisms, found only 10% conditionally opportunistic microorganisms. The main group is divided into two subgroups. Womens of first subgroup for immunocorrective therapy using drugs, comprised of flavonoid glycosides (in this case applied solution proteflazid) within one month to the basic antibiotic therapy, during it and after three months. In the second subgroup applied standard antibiotic and immune correcting therapy. In womens

протеклазида), в течение одного месяца до базисной антибактериальной терапии, во время ее и после в течение трех месяцев. Во второй подгруппе назначено стандартную антибактериальную и иммунокорректирующую терапию. У женщин первой подгруппы нормализация микроцитоza влагалища при отсутствии патогенной микрофлоры наблюдалась в 42 случаях ( $84\% \pm 4,59$ ), у женщин второй подгруппы положительный результат лечения через три месяца наблюдался у 20 женщин ( $40\% \pm 6,17$ ) ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Использование иммунокорректирующей терапии с помощью флавоноидных гликозидов в виде капель протеклазида достоверно приводит к нормализации микроцитоza влагалища при отсутствии патогенной микрофлоры в 84 %.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания женских половых органов; иммунокорректирующая терапия; флавоноидные гликозиды.

**Контактна інформація:**

**Юзько Олександр Михайлович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

**Контактна адреса:** Театральна площа, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.

**Контактний телефон:** +38(050) 6752334.

**e-mail:** akusherstvo1@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-1270-9095

**Researcher ID (Web of Science):** D-8126-2017

**Контактная информация:**

**Юзько Александр Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет».

**Контактный адрес:** Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (050) 6752334

**e-mail:** akusherstvo1@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-1270-9095

**Researcher ID (Web of Science):** D-8126-2017

**Contact Information:**

**Yuzko Alexander** - MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

**Contact:** Theatre sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

**Phone:** +38 (050) 6752334.

**e-mail:** akusherstvo1@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-1270-9095

**Researcher ID (Web of Science):** D-8126-2017

the first subgroup absence of pathogenic organisms was observed in 42 cases ( $84\% \pm 4,59$ ), a second subgroup in 20 womens ( $40\% \pm 6,17$ ) ( $p < 0,05$ ) after three months.

**Conclusions.** Use immunocorrective therapy with flavonoid glycosides to lead to normalization state and absence of pathogenic organisms in 84 %.

**Key words:** pelvic inflammatory disease; immune-correcting therapy; flavonoid glycosides.

УДК: 618.396 – 037 - 084  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.11

ПРИЧИННІ ФАКТОРИ  
ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ  
(НОВИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ)

*К.В. Дяк, О.М. Юзько*

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

**Резюме**

**Вступ.** Сучасний підхід до проблеми спонтанних передчасних пологів базується на уточненні механізмів їх виникнення, а також на своєчасному послідовному проведенні профілактичних заходів. У даний час немає жодного тесту, який міг би точно прогнозувати передчасні пологи. Існуючі акушерські рекомендації вже призвели до зменшення перинатальної захворюваності й смертності, але необхідно продовжувати розробку науково-обґрунтованої стратегії для профілактики передчасних пологів.

**Мета.** Провести ретроспективний аналіз медичної документації у жінок, які мали передчасні пологи.

**Матеріал і методи.** Проведено ретроспективний аналіз 100 медичних карт у жінок, які мали передчасні пологи.

**Результати дослідження.** Досліджувана група жінок з передчасними пологами була розподілена на 4 групи згідно класифікації передчасних пологів. Факторами ризику передчасних пологів є: екстрагенітальна патологія (серцево-судинні та запальні захворювання сечовидільних шляхів), запальні захворювання жіночих статевих органів, паритет пологів, інтергенеративний проміжок між вагітностями, обтяжений акушерський анамнез (самовільні, медичні викидні та перинатальні втрати). Перебіг передчасних пологів залежить від терміну гестації, шляху пологорозршення, адекватного знеболення та профілактики респіраторного дистрес синдрому у плода. Попередити передчасні пологи можна за наявності своєчасного їх прогнозування.

**Висновки.** Проведений нами аналіз визначив провідні медико-біологічні фактори ризику передчасних пологів. З метою вирішення зазначених проблем рекомендується: прегравідарна підготовка; планування вагітності; виявлення групи ризику по невиношуванню вагітності; індивідуальний підхід у виборі методу пологорозршення.

**Ключові слова:** передчасні пологи; причини; профілактика.

**Вступ**

Передчасні пологи (ПП) в останні два десятиліття стабільно займають одне з провідних місць у структурі ускладненої вагітності. За рекомендацією ВООЗ у даний час передчасними вважають пологи після 22 тижнів вагітності при масі плоду більше 500 гр. Частота цієї патології не має тенденції до зниження і коливається від 6 до 10 % [1]: 7,2 % – у Франції, 7,8 % – у Великобританії, 7,9 % – в Норвегії, 9-10 % – у Німеччині, 10 % – в Угорщині, 10,1 % – у США, в Україні частота передчасних пологів коливається від 3,5 до 4,7% в різних регіонах та має постійну тенденцію до збільшення. [2, 3, 6] Згідно з офіційними звітами, на базі МКПБ №2 м. Чернівці ця картина спостерігається і при нашому дослідженні за останні кілька років складає: у 2011 р. – 5,7%, у 2012 р. – 5,2%, у 2013 р. – у 4,7%, у 2014 р. – 4,7%, у 2015 р. – 4,6% відносно загального числа пологів. Складність вирішення проблеми ПП полягає у відсутності єдиної точки зору на причини даної патології, недосконалість сучасних методів їх прогнозування, лікування та своєчасної профілактики загрози переривання вагітності; неузгодженої тактики ведення і способів пологорозршення при початку передчасних пологів. [3]

**Мета дослідження**

Провести ретроспективний аналіз медичної документації у жінок, які мали передчасні пологи.

**Матеріал і методи дослідження**

Проведено ретроспективний аналіз 100 медичних карт у жінок, які мали передчасні пологи.

Вивчено гінекологічний і соматичний анамнез матерів, перебіг вагітності і виникнення ускладнень, особливості пологорозршення і перинатальні наслідки. Критеріями виключення з аналізу були: багатоплідна вагітність, вроджені аномалії плоду (діагностовані по УЗД і при народженні), мертвородження.

Для проведення аналізу вказані випадки передчасних пологів були розділені на 4 групи, згідно класифікації передчасних пологів:

- 1-а група – з 22 до 28 тижнів (27 тижнів 6 днів) – новонародженні з екстремально низькою масою тіла (до 1000 г), прогноз яких вкрай несприятливий, високі показники перинатальної смертності і захворюваності – 5 (5,0%) пологів.
- 2-а група – 28-30 тижнів 6 днів – дуже низька маса тіла (до 1500 г), де пологи для плода більш сприятливі - 12 (12,0%) пологів.
- 3-я група – 31-33 тижні 6 днів – недоношеність середнього ступеня – 35 (35,0%) пологи.
- 4-а група – 34-36 тижнів 6 днів - 48 (48,0%) пологи.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Вік жінок групи дослідження коливався від 16 до 46 років, а середній вік склав 31 рік.

У нашому дослідженні не була виявлена залежність впливу шкідливих виробничих факторів на перебіг вагітності та передчасне пологорозршення. Слід відмітити, що в групах переважають жінки працюючі та здобувачі освіти: у 1-й – 2 (22,2%), 2-й – 4 (44,4%), 3-я – 16 (61,5%) і 4-а 18(51,4%) у відповідності до не працюючих. Часто зустрічаються професії службовців в сфері ме-



дицини, освіти і діловодства.

Проведений клініко-статистичний аналіз стану соматичного і репродуктивного здоров'я жінок показав, що в цілому групи біли зіставними по основним параметрам, за якими проводився аналіз. Частіше зустрічались захворювання нирок і серцево-судинна патологія, включаючи вегето-судинні дистонії, синусові тахікардії, аритмії, гіпертонічну хворобу та ін. Хронічний пієлонефрит однаково часто зустрічався в 1-й і 2-й групах (20,0% і 16,6%, відповідно) та в 3-й і 4-й групах (14,3% і 20,8%, відповідно). А серцево-судинна патологія частіше достовірно зустрічалась у 3-й і 4-й групах (25,7% і 31,3%, відповідно), у порівнянні з 1-ю і 2-ю групою (20,0% і 8,3%, відповідно). У більшості жінок вагітність протікала на фоні залізодефіцитної анемії різної ступені важкості – 40,0%, 50,0%, 57,1% і 37,5% випадків відповідно.

Характер менструальної функції у всіх досліджуваних жінок значних порушень не мав. Становлення менструальної функції відбувалося: у 13-14 років - у 65,0% жінок, у 12 років - у 17,0%, у 15-16 років - у 15,0%, старше 16 років - у 3,0%, середній вік настання менархе становив 14 років. У структурі гінекологічної захворюваності була велика доля хронічних запальних захворювань внутрішніх жіночих статевих органів, з яких в анамнезі запальні процеси матки і придатків, зустрічались однаково часто в 1-й і 2-й групах (20,0% і 16,7%) та 3-й і 4-й групах (14,3% і 14,6%), які також є несприятливими факторами для планування вагітності та є фактором високого ризику для невиношування вагітності. Звертає на себе увагу, що із гінекологічних захворювань з великою частотою зустрічались неспецифічні (кольпіти, вагініти, ерозії шийки матки), відповідно однаково в 1-й – 40,0%, у 2-й – 25,0%, у 3-й

– 37,1% і в 4-й групах – 29,2%, порівнюючи зі специфічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів (урогенітальний трихомоніаз, хламідіоз, мікоплазмоз), які частіше зустрічались у 3-й – 8,6% і в 4-й групах – 4,2% і не спостерігались у 1-й та 2-й групах. У незначній кількості жінок групи дослідження в гінекологічному анамнезі були безпліддя, доброякісні пухлини внутрішніх статевих органів (міоми матки, кісти яєчників), аномалії розвитку внутрішніх статевих органів і поодинокі випадки венеричних захворювань (гонорея, СНІД).

Вивчаючи паритет пологів у групах дослідження, встановлено співвідношення першонароджуючих до повторнонароджуючих жінок: у 1-й групі, в 2-й та 3-й групі переважали першонароджуючі до повторнонароджуючі у співвідношенні 60,0% до 40,0%; 58,3% до 41,7% та 54,3% до 45,7%, відповідно, порівнюючи з 4-ю групою, де визначалося співвідношення першонароджуючих до повторнонароджуючих в однаковому процентному співвідношенні -50,0% до 50,0%. Інтергенеративний проміжок менше 1-го року визначався у всіх жінок, але найбільше процентне співвідношення визначалося в 1-й та 3-й групах (40,0% і 20,0%) і найменше - у 2-й і 4-й групах (8,3% і 12,5%). Таким чином, отримані дані дають нам право розглядати паритет пологів і інтергенеративний проміжок між вагітностями як фактор ризику передчасних пологів.

Обтяжений акушерський анамнез (медичні або самовільні викидні) та високий відсоток вишкрібаних порожнини матки (2 і більше) мали всі групи жінок. Передчасні пологи в анамнезі були у жінок 1-ї, 3-ї та 4-ї групи, а перинатальні втрати внаслідок передчасних пологів в анамнезі частіше мали жінки 1-ї та 4-ї груп (табл.1).

Таблиця 1

## Акушерський анамнез у жінок груп дослідження

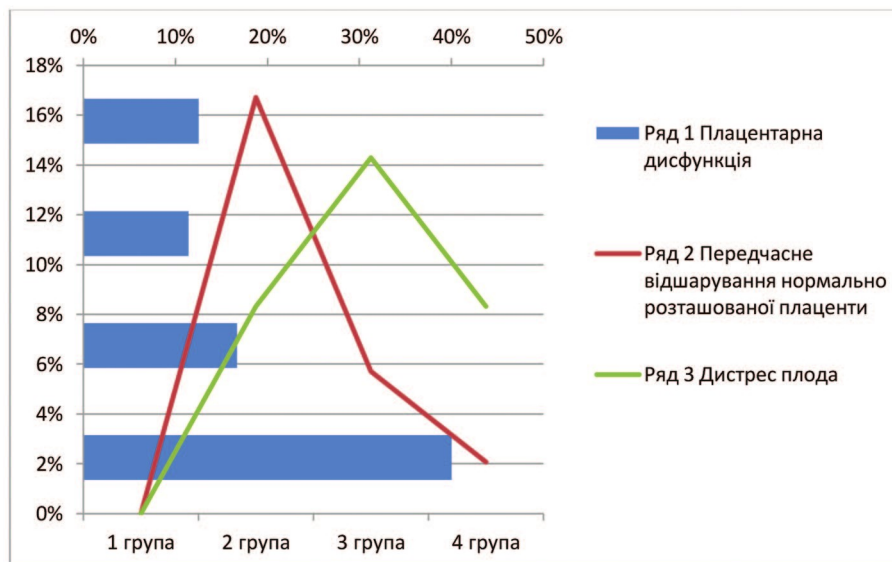
Фактори\групи (n=100)	1-а		2-а		3-а		4-а	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вишкрібання порожнини матки (2 і більше) (n=40)	4	10,0	3	7,5	15	37,5	18	45,0
Перинатальні втрати (n=3)	1	33,3	0	0	0	0	2	66,7

З усіх жінок першородящих було 37 ос., повторнонародящих – 63 ос., з них 94 ос. перебували на «Д» обліку з приводу даної вагітності, 6 жінок - не перебували. Відвідування жіночої консультації було регулярним у жінок у всіх групах, середня кількість відвідувань не оцінювалась у зв'язку з різними термінами гестації в групах. Даний факт свідчить про бажану вагітність.

Перебіг вагітності у даних жінок здебільшого ускладнювався загрозою переривання вагітності - як в першому так і в другому триместрах. Отже, в першому триместрі частіше зустрічалась загроза переривання вагітності в 1-й, 3-й і 4-й групах (40,0%, 34,3%, 22,9%), а в другому триместрі - у

2-й і 4-й групах – відповідно 33,3% і 37,5%, при цьому, в 1-й і 3-й групах був однаковий процентний показник – 20,0%. Результати наших досліджень підтверджені даними літератури, де загроза переривання вагітності в першому і в другому триместрах були наслідком передчасних пологів, і складала від 38,9% до 43,8%. [12,13,14]

Прееклезія зустрічалася в 3-й і 4-й групі у 5,7% і 4,2% жінок порівнюючи з 1-ю та 2-ю групами, де дана патологія не зустрічалася. Плацентарна дисфункція, яка є підґрунтям для таких ускладнень, як дистрес плоду під час вагітності та пологів, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти зустрічалась у всіх групах жінок (рис.1).



**Рис.1 Ускладнення під час вагітності та пологів у жінок групи дослідження з передчасними пологами**

Проводячи аналіз перебігу вагітності у даних групах жінок з передчасними пологами, ми дійшли висновку, що факторами ризику передчасних пологів є загроза переривання вагітності, особливо в першій половині вагітності та плацентарна дисфункція в другій половині вагітності.

Отже, прогнозування передчасних пологів, яке базується тільки на виявленні факторів ризику, не призведе до зниження їх числа на рівні популяції і є не перспективним. Це обумовлено тим, що чинники, що значимо впливають на число передчасних пологів, у популяції зустрічаються рідко, а фактори, які мають значне поширення, не завжди збільшують ризик передчасних пологів. [11]

Пологи через природні пологові шляхи відбулися у 74 із 100 жінок: у 1-й групі – 3 (60,0%), у 2-й групі – 10 (83,3%), у 3-й групі – 22 (62,8%), у 4-й групі – 39 (81,2%) відповідно. Полоторозрішення шляхом кесарського розтину провели у 26 випадках: у 1-й групі – 2 (40,0%), де показа-

ми було сідничне передлежання; у 2-й групі – 2 (16,7%) – показами був дистрес плоду; в 3-й групі – 13 (37,1%), у 4-й групі – 9 (18,7%), де показами були неправильні положення плоду (ніжне, сідничне передлежання та поперечне положення), дистрес плоду, прееклампсія важкого ступеня, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти та резус конфлікт. Отже, у 3-й групі полоторозрішення через природні пологові шляхи значно поступалось полоторозрішенню шляхом кесарського розтину. Аналіз перебігу пологів через природні пологові шляхи показав, що пологи зі спонтанною регулярною пологовою діяльністю в активній фазі передчасних пологів, при поступленні у пологовий будинок відмічено у 35,8 % роділь, при цьому 25,4 % - у першому періоді пологів і 10,4% - у другому. Найбільшим цей показник був у 4-й і 1-й групах – 29,2% і 20,0%, дещо меншим - у 3-й групі – 14,3% і найменший - у 2-й групі – 8,3% (табл.2).

**Таблиця 2**

**Аналіз полоторозрішення передчасних пологів**

Назва (код МКХ)\(n=100)	1-а група		2-а група		3-я група		4-а група	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Спонтанний початок пологової діяльності (n=26)	1	3,8	2	7,7	6	23,1	17	65,4
Передчасний розрив плідних оболонок (O42) з регулярною пологовою діяльністю (n=27)	2	7,4	5	18,5	8	29,6	12	44,5
Передчасний розрив плідних оболонок (O42) без регулярної пологової діяльності (n=37)	2	5,4	4	10,8	14	37,9	17	45,9
Індуковані пологи (шляхом кесарського розтину або полоторозрішенням)(n=10)	0	0	1	10,0	7	70,0	2	20,0

Передчасне вилиття навколоплідних вод чітко спостерігалось у всіх групах жінок у високому відсотковому співвідношенні: в 1-й і 3-й групах по 60,0%, відповідно, в 2-й групі – 58,3% та в 4-й групі – 54,2%. У всіх групах при тривалому безводному проміжку 12 годин і більше проводилася антибактеріальна терапія. У 1-й групі хоріонамніоніт діагностований у 40,0%, у 2-й групі – 8,3%, у 3-й групі – 11,4% і в 4-й групі – 2,1% жінок. Найбільший відсоток ускладнень у вигляді хоріонамніоніту мав місце в 1-й та 3-й групах. Таким чином, розвиток хоріонамніоніту безпосередньо залежить від тривалості безводного проміжку та мікрофлори пологових шляхів.

Відомо, що тактика пологорозрішення переважно визначає стан новонародженого [6]. Більша можливість на успішну адаптацію після дбайливого пологорозрішення (анте- та інтранатальний токоліз, профілактика респіраторного дистрес - синдрому, відсутність акушерської допомоги в пологах через природні пологові шляхи, вилучення голівки плода в плідному міхурі при кесарському розтині [10]) є досить високими. Особливого обговорення потребують питання знеболення передчасних пологів. У даний час визнано, що фізіологічна денервація матки і перебудова симпатико-адреналового ланцюга регуляції скорочувальної діяльності матки завершується тільки до терміну доношеної вагітності. Відповідно, більова реакція при передчасних пологах з наступною гіперкатехоламією потребує обов'язкової аналгезії. Методом вибору для знеболення передчасних пологів вважають епідуральну аналгезію, при якій створюється регіональний симпатичний блок [9]. У досліджуваних групах вона використовувалась відповідно: в 1-й – у 20,0%, в 2-й – у 41,7%, в 3-й – у 25,7%, в 4-й – у 25,0% випадків.

Резервом поліпшення результатів передчасних пологів може стати розширення показів до кесаревого розтину. [4,8] Аналіз свідчить, що більшість (68,0%) операцій проводилося за екстреними показаннями — кровотеча при передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти (у 5,0%), центральне передлежання плаценти (у 1,0%), тазове та ніжне передлежання при відходженні вод (у 4,0%), поперечне положення плода (у 1,0%), неспроможність рубця на матці (у 4,0%), хронічна прогресуюча внутрішньоутробна гіпоксія плоду з порушенням кровотоку в маткових артеріях і артеріях пуповини (у 3,0%).

Профілактика респіраторного дистрес - синдрому (РДС) у плода проводилася дексаметазоном короткими і тривалими курсами із розрахунку 24 мг препарату на курс. У 1-й групі профілактика РДС була проведена у 60,0% випадків, в 2-й – у 58,3%, в 3-й – у 74,3% і в 4-й – у 14,6% випадків. По кількості випадків профілактика РДС у плода частіше була проведена в 3-й групі. Відсутність профілактики РДС у плода пояснюється часом з моменту поступлення до пологорозрішення від 40 хв. до 6-8 год., коли відбувалося пологорозрішення ургентно або терміном гестації більше 34-36 тижнів. Повторні курси профілактики РДС у плода проводились рідко й зустрічалися в жінок з персистуючими загрозами передчасних пологів у 1-й та 4-й групах (20,0% і 2,1%) відповідно. За даними літератури, профілактику РДС у плода ре-

комендують проводити в термінах гестації з 27 до 34 тижнів вагітності. [12,13]

Частота пригнічення життєво важливих функцій у новонародженої дитини за шкалою Апгар корелює з низькою оцінкою стану при народженні. Важливе прогностичне значення має оцінка стану дитини через 5 хв. після народження - якщо вона залишається низькою, прогноз несприятливий. Адаптація серцево-судинної системи позаутробно відбувається одночасно з адаптацією легень. У 1-й групі середня оцінка за шкалою Апгар складала на першій хвилині 3,6±1,7 бала, на п'ятій хвилині 2,8±1,4 бала. У 2-й групі середня оцінка за шкалою Апгар складала на першій хвилині 3,75±1,9 бала, на п'ятій хвилині 2,25±1,6 бала. У 3-й і 4-й групах на 1-й хвилині - 5,26±1,5 бала; 5,52±1,7 бала, на 5-й хвилині - 4,28±1,4 бала; 5,5±1,2 бала відповідно. Проводячи порівняння частоти пологорозрішення шляхом кесарського розтину і перинатальними наслідками нами визначено, що оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар була вищою при абдомінальному пологорозрішенні. За результатами аналізу в 1-й групі значної різниці в оцінці стану новонароджених не було узалежності від метода пологорозрішення. У 2-й і 3-й групах пологорозрішення шляхом кесарського розтину підвищувало оцінку новонароджених за шкалою Апгар порівнюючи з пологами через природні пологові шляхи. У 4-й групі оцінка за шкалою Апгар була вище у новонароджених, які народилися через природні пологові шляхи, порівнюючи з жінками у яких пологорозрішення було шляхом кесарського розтину. Отримані нами результати відповідають даним літератури. [12]

Найбільш частим показанням до ШВЛ був синдром дихальних розладів, асфіксія важкого та середнього ступеня важкості. Аналіз реанімаційних заходів, надання допомоги новонародженим показав, що їх об'єм залежить від терміну гестації, від адаптації дихальної системи і в необхідності у новонародженого проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) та своєчасної профілактики респіраторного дистрес - синдрому. В 1-й групі проведена профілактика РДС не впливає суттєво на об'єм реанімаційної допомоги. У 2-й, 3-й і 4-й групах необхідність в штучній вентиляції легень суттєво знижується зі збільшенням терміну гестації в поєднанні із профілактикою респіраторного дистрес - синдрому дексаметазоном. Найбільш важливим ускладненням пологів для недоношеної дитини є пологова травма, яка при передчасних пологах зустрічається у 7 разів частіше, чим при нормальних. [4] До пологового травматизму спонукають наступні анатомо-фізіологічні особливості недоношених новонароджених: відносно велика голова за рахунок мозкового черепа, м'які кістки черепа і відкриті шви і тім'ячка, включаючи бокові тім'ячка. [15] Судини головного мозку мають субependимальний зародковий шар, розміщений над головою і тілом хвостатого ядра, він стоншується після 30 тижнів гестації і зникає майже повністю до 36 тижнів. Вказана ділянка є джерелом у більшості випадків внутрішньошлуночкових крововиливів у недоношених дітей. [6]

Новонароджені 1-ї групи мали середню масу тіла при народженні 1,020 г, 2 – ї групи – 1,317 г, 3 –

ї групи – 1,935 г та 4 – ї групи – 2254 г, відповідно.

Аналіз історій пологів показав, що 65,8% у вагітних із загрозою передчасних пологів була проведена токолітична терапія б-адреноміметиками. У вагітних з передчасним вилиттям навколоплідних вод проводилась консервативно-очікувальна тактика з призначенням антибіотиків і профілактики респіраторного дистрес-синдрому у плода. Однак основними причинами, що призвели до передчасних пологів, стали спонтанний початок пологової діяльності (65,8%), передчасний розрив плідних оболонок (25,8%), а також медичні втручання, спрямовані на дострокове переривання вагітності за рахунок ускладнень (8,4%).

Роль інфекційно-запального фактору і хронічної плацентарної недостатності в патогенезі невиношування підтверджують результати гістологічного дослідження послідів. Запальні зміни в плаценті, такі як базальний децидуїт, мембранний плацентит, інтервезуїт виявляються практично у кожній жінки в групах дослідження (у 1 – й – 80,0%; у 2 – й – 66,7%; у 3 – й – 31,4% та у 4-й – 18,75%).

### Висновки

1. Проведений нами аналіз визначив провідні медико-біологічні фактори ризику передчасних пологів:

- соматична патологія – слід відзначити, що частіше зустрічались захворювання нирок і серцево-судинна патологія, включаючи вегето-судинні дистонії, синусові тахікардії, аритмії, гіпертонічну хворобу та ін.;
- хронічні запальні захворювання геніталій;
- ранні репродуктивні втрати в анамнезі;
- інтергенеративний проміжок менше 1 року.

### Література

1. Акушерство: национальное руководство /под ред. Айламазян Э.К. и др. Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2007. 1200 с.
2. Преждевременные роды /Гармаева Е.Д. и др. Вестник Бурятского университета. 2010. № 12. С. 143–147.
3. Кулавский Е.В., Кулавский В.А. Актуальные проблемы преждевременных родов в современном акушерстве. Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 6, № 1. С. 49–53.
4. Макаров О.В., Бухарева И.В., Кузнецов И.А., Романовская В.В. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 7. С. 10–15.
5. Проблемы преждевременных родов в современном акушерстве /Савельева Г.М. и др. Практическая медицина. 2010. № 4 (43). С. 7–12.
6. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2006. 448 с.
7. Юрасова Е.А. Преждевременные роды. Дальневосточный медицинский журнал. 2008. № 3. С. 118–122.
8. Mackeen A.D., Seibel-Seamon J., Grimes-Dennis J., Baxter J.K., Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Oct 5, № 10. CD007062. doi:10.1002/14651858.CD007062. pub2
9. Чудинов Ю.В. Адренергическая иннервация матки в различные периоды репродуктивной деятельности: автореф. дисс...канд. мед. наук. Ленинград, 1987. 22 с.
10. Фаткуллин И.Ф. Дискуссионные вопросы абдоминального родоразрешения. Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 2. С. 121-123.
11. Мартыненко П.Г., Волков В.Г., Хромушин В.А. Прогнозирование преждевременных родов: результаты алгебраического моделирования на основе конструктивной логики. Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 1. С. 210-213.
12. Козлов П.В., Макаров О.В., Володин Н.Н. Недоношенная беременность. осложненная преждевременным разрывом плодных оболочек. Москва: Ман-ПРИНТ. 2012. 13 с. 13.Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. Москва: Медицина, 2002. 176 с. 14. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. Preterm Birth. 2008 Jan. 5:371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
13. Тимошенко В.Н. Недоношенные новорожденные дети: учеб. пособ. Ростов-на-Дону: Феникс; 2007. 192 с.

2. Методом вибору пологорозрішення при передчасних пологах у вагітних високого перинатального ризику повинна надаватися перевага шляху кесарського розтину, оскільки він достовірно знижує показник перинатальної смертності. Проте, в терміні гестації з 22 до 28 тижнів пологорозрішення шляхом кесарського розтину, як показали отримані нами результати, не збільшують життєздатність новонародженого. У терміні гестації з 29 до 34 тижнів більш дбайливим методом пологорозрішення слід вважати кесарський розтин, виходячи із перинатального ризику. Після 34 тижнів метод оперативного пологорозрішення не впливає на перинатальний результат. У структурі показів до оперативного пологорозрішення зустрічаються ті покази, які одинаково часто зустрічаються в загальній популяції і не визначені терміном гестації. Методом вибору пологорозрішення в терміні гестації після 34 тижнів є пологи через природні пологові шляхи.

3. З метою вирішення зазначених проблем рекомендується:

- прегравідарна підготовка, включаючи в обов'язковому порядку повне обстеження жінки;
- планування вагітності, збільшення інтергенеративного проміжку;
- ретельний збір анамнезу, виявлення групи ризику по невиношуванню вагітності;
- індивідуальний підхід у виборі методу пологорозрішення виходячи із перинатального ризику.

### Перспективи подальших досліджень

Прогнозуючи передчасні пологи та своєчасно їх діагностика у вагітних групи ризику.

**ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ  
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ  
(НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ)**

*К.В. Дяк, А.М. Юзько*

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

**Резюме**

**Введение.** Современный подход к проблеме спонтанных преждевременных родов основан на неполном понимании механизмов их возникновения, а также последовательности и сроков проведения профилактических мероприятий. В настоящее время нет ни одного теста, который мог бы точно прогнозировать преждевременные роды и определить все дальнейшие действия. Хотя выполнение принятых в настоящее время акушерских рекомендаций уже привело к уменьшению перинатальной заболеваемости и смертности, нам необходима разработка целостной научно обоснованной стратегии для профилактики преждевременных родов.

**Цель.** Провести ретроспективный анализ медицинской документации у женщин, имевших преждевременные роды.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 100 медицинских карт у женщин, имевших преждевременные роды.

**Результаты исследования.** Исследуемая группа женщин, имевших преждевременные роды, была разделена на 4-х группы, согласно классификации преждевременных родов. Факторами риска преждевременных родов является экстрагенитальная патология (сердечно-сосудистые и воспалительные заболевания мочевыводящих путей), воспалительные заболевания женских половых органов, паритет родов, интергенеративный промежуток между беременностями, отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные, медицинские выкидыши и перинатальные потери). Ход преждевременных родов зависит от срока гестации, пути родоразрешения, адекватного обезболивания и профилактики респираторного дистресс-синдрома у плода. Предупредить преждевременные роды можно при наличии своевременного их прогнозирования.

**Выводы.** Проведенный нами анализ определил ведущие медико-биологические факторы риска преждевременных родов. С целью решения указанных проблем рекомендуется: прегравидарная подготовка; планирование беременности; выявление группы риска по невынашиванию беременности; индивидуальный подход в выборе метода родоразрешения.

**Ключевые слова:** преждевременные роды; причины; профилактика.

**CAUSATIVE FACTORS  
OF PREMATURE BIRTH  
(A NEW LOOK AT THE PROBLEM)**

*K.V. Dyak, A.M. Ysko*

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

**Summary**

**Introduction.** A current approach to the problem of spontaneous preterm birth based on an incomplete understanding of the mechanisms of its occurrence, as well as on the sequence of and time for preventive measures. As of now, there is no test that could accurately predict preterm birth and determine all further actions. Although the currently accepted obstetric guidelines have already resulted in a decrease in perinatal morbidity and mortality rates, an entire scientifically sound strategy must be elaborated to prevent preterm birth on the basis of objective diagnostic markers and effective preventive measures.

**Aim.** To conduct a retrospective analysis of medical records of women with premature birth.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records of 100 women with premature birth.

**Research results.** The study group of women with preterm births was divided into 4-group, according to the classification of preterm birth. Risk factors for preterm birth is extragenital pathology (cardiovascular and inflammatory diseases of the urinary tract), pelvic inflammatory disease, parity births, and interval between pregnancies, complicated obstetric history (spontaneous and medical abortions and perinatal loss). The course of preterm birth depends on gestational age, method of delivery, adequate analgesia and prevention of respiratory distress syndrome in the fetus. Prevent premature births can be if their prediction.

**Conclusions.** Our analysis identified the leading biomedical risk factors for preterm birth. In order to solve these problems is recommended: preparations for pregnancy; planning pregnancy; identify risk for premature delivery; individual approach in choosing a method of birth

**Key words:** preterm birth; causes; prevention.

**Контактна інформація:**

**Юзько Олександр Михайлович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

**Контактна адреса:** Театральна площа, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.

**Контактний телефон:**

+38(050) 6752334.

**e-mail:** akusherstvo1@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-1270-9095

**Researcher ID (Web of Science):**  
D-8126-2017

**Контактная информация:**

**Юзько Александр Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет».

**Контактный адрес:** Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.

**Контактный телефон:**

+38 (050) 6752334

**e-mail:** akusherstvo1@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-1270-9095

**Researcher ID (Web of Science):**  
D-8126-2017

**Contact Information:**

**Yuzko Alexander** - MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

**Contact:** Theatre sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

**Phone:** +38 (050) 6752334.

**e-mail:** akusherstvo1@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0003-1270-9095

**Researcher ID (Web of Science):**  
D-8126-2017

УДК: 616-006.6-091.8:616-008.9  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.12

ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ БІЛКІВ У ОКРЕМИХ  
СТРУКТУРАХ ПРОТОВОКОЇ КАРЦИНОМИ  
ТА ФІБРОАДЕНОМИ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ  
(ГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ  
НА «КИСЛІ» ТА «ОСНОВНІ» БІЛКИ)

О.В. Лазарук, І.С. Давиденко,  
А.І. Попович, О.І. Гуменяк,  
В.Т. Люпак

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

### Резюме

**Мета дослідження.** Гістохімічним методом на підставі кількісної оцінки методом комп'ютерної мікроспектрофотометрії встановити співвідношення між «кислими» та «основними» білками в різних структурах протокової інвазивної карциноми грудної залози та фіброаденоми.

**Матеріали та методи.** Для дослідження використовували морфологічні дані 180 випадків. З них: 162 спостереження інвазивної протокової карциноми грудної залози та 18 спостережень фіброаденоми грудної залози. Обраховували вторинний показник - коефіцієнт R/B, порівнювали отримані результати між структурами пухлини.

**Результати дослідження.** Середнє значення коефіцієнту R/B в епітеліальних клітинах карциноми з похибкою становить  $1,34 \pm 0,011$ . У сполучно-тканинних волокнах строми пухлини (зона I) середнє значення коефіцієнту з похибкою становить  $1,64 \pm 0,018$ . Середнє значення з похибкою показника коефіцієнту сполучно-тканинних волокон строми пухлини (зона II)  $2,01 \pm 0,014$ . У сполучно-тканинних волокнах перитуморозної зони показники коефіцієнта найвищі, середній показник із похибкою  $2,34 \pm 0,011$ .

У епітеліальних клітинах інтраканалікулярної фіброаденоми середнє значення з похибкою коефіцієнту становить  $1,01 \pm 0,024$ . У строми (зона I) середнє значення з похибкою  $0,97 \pm 0,021$ . У волокнах зрілої сполучної тканини фіброаденоми середнє значення з похибкою  $0,91 \pm 0,014$ . В капсулі фіброаденоми середній показник з похибкою становив  $1,19 \pm 0,016$ .

**Висновки.** Протокова карцинома характеризується переважанням «кислих» білків над «основними» білками в пухлинних епітеліальних клітинах та сполучно-тканинних волокнах різних локалізацій. А при інтраканалікулярній фіброаденомі, на відміну від протокової карциноми, співвідношення між «кислими» та «основними» білками в пухлинних епітеліальних клітинах у середньому є приблизно рівним, хоча у окремих жінок може бути інакшим.

**Ключові слова:** грудна залоза; протокова карцинома; фіброаденома; властивості білків.

### Вступ

Низка процесів здатні призвести до того, що в протеїнах може змінюватися співвідношення між аміногрупами та карбоксильними або гідроксильними групами (у лізині та проліні). Наприклад, при надлишку вільних радикалів окиснюються аміногрупи білків [2,7], що призводить до порушення балансу в бік карбоксильних груп. Такий процес називають окиснювальною модифікацією білків [6,14]. Інший приклад, коли при цукровому діабеті відбувається надмірне глікозування аміногруп білків [9], при якому порушується співвідношення також у бік карбоксильних груп [4,8,14]. Ще один приклад, коли внаслідок гідроксилювання залишків проліну та лізину в процесі дозрівання колагену сполучно-тканинних волокон співвідношення змінюється у бік гідроксильних груп. Щодо пухлинних клітин, то зміни в їхньому геному можуть призвести до продукції білків [10,14] з тим чи іншим співвідношенням між аміногрупами та карбоксильними або гідроксильними групами білків, яке буде відрізнятися від клітин з нормальним геномом. У будь-якому разі зміни у співвідношеннях між аміногрупами та карбоксильними або гідроксильними групами білків будуть призводити до змін властивостей білків (ферментів, структурних білків, сигнальних молекул тощо).

Існує гістохімічний метод, який дозволяє оцінити співвідношення між аміногрупами та карбоксильними або гідроксильними групами білків за особливостями їхнього забарвлення, причому оцінку можна здійснити кількісно методом мікроспектрофотометрії [11]. Таким методом є гістохімічне дослідження на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo [12]. В авторському оригіналі результати проведення методики описуються наступним чином: у відтінки синього забарвлюються протеїни, в яких переважають аміногрупи над карбоксильними та гідроксильними групами (автор методики називає такі білки «основними»), а у відтінки червоного, зеленого та жовтого забарвлюються протеїни, в яких переважають карбоксильні та гідроксильні групи над аміногрупами [13] (автор методики називає такі білки «кислими») [9,15]. Звісно, що на практиці в клітинах і позаклітинних структурах зустрічаються суміші білків, що спричиняє різні перехідні відтінки різних кольорів. Наш досвід застосування комп'ютерної мікроспектрофотометрії на різних об'єктах дозволив дійти висновку, що достатньо оцінювати співвідношення між червоним та синім компонентами забарвлення. Така оцінка проводиться за коефіцієнтом R/B (від назви кольорів).

### Мета дослідження

Гістохімічним методом на підставі кількісної оцінки методом комп'ютерної мікроспектрофотометрії встановити співвідношення між «кислими» та «основними» білками в різних структурах протокової інвазивної карциноми грудної залози та фіброаденоми.

### Матеріали і методи

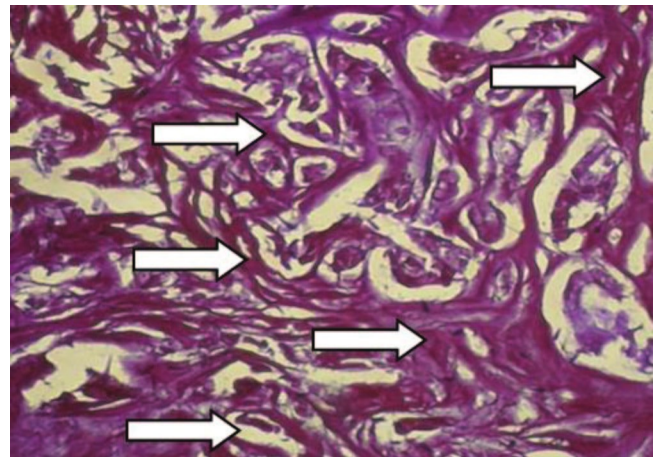
Для дослідження використовували морфологічні дані 180 випадків. З них: 162 спостереження інвазивної протокової карциноми грудної залози та 18 спостережень фіброаденоми грудної залози. Для дослідження використовувався гістологічний матеріал (операційний та біопсійний), направлений в патологоанатомічне відділення для гістологічного підтвердження. Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні Чернівецького обласного онкологічного диспансеру.

Направлену тканину фіксували в забуференому фосфатним буфером 10% формаліні з подальшою проводкою матеріалу і виготовленням парафінових блоків за загальноприйнятою у морфологічних дослідженнях. Приготовлені шматочки матеріалу заключали в парафінові блоки для збереження властивостей і зручності у подальшому використанні. Санним мікротомом (MC-2) виготовлялися зрізи товщиною 5 мкм із дотриманням відповідних вимог. Після депарафінування гістологічний матеріал фарбували за методикою забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. За стандартних умов отримували цифрові копії зображення за допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ. Цифрові зображення аналізували у спеціалізованій для гістологічних досліджень комп'ютерній програмі ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W. Rasband, National Institute of Health, USA, 2015) [1,11]. У регіонах інтересу (ROIs) – тобто у цитоплазмі клітин чи у сполучнотканинних волокнах у середовищі вказаної програми отримували дві величини спектральної характеристики забарвлення – червоний та синій компоненти в градаціях (256 градацій для кожного кольору). На підставі цих двох базових показників обраховували вторинний показник - коефіцієнт R/B, який служив мірою співвідношення між «кислими» та «основними» білками.

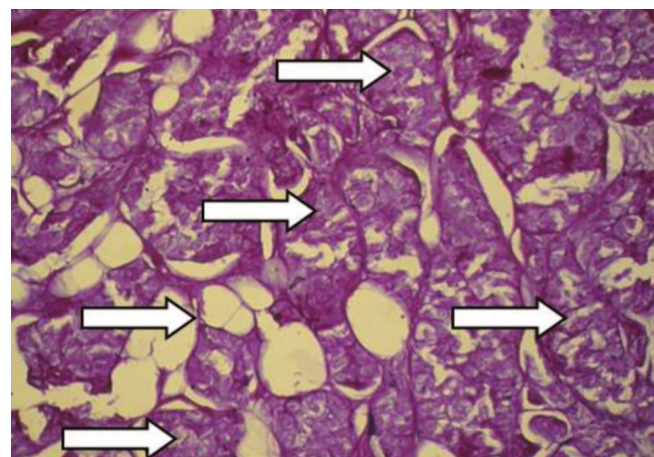
Обраховували середні арифметичні та їх похибки, а також ліміти для груп дослідження. Перевіряли на нормальність розподілу у вибіркових сукупностях методом Shapiro-Wilk. Розбіжність між вибірковими сукупностями у середніх тенденціях здійснювали за непарним методом Стюдента. Всі статистичні обрахунки вели за допомогою комп'ютерної програми PAST v3.14, вільна ліцензія, O. Hammer, 2015) [3,8].

**Результати дослідження:** Після фарбування мікропрепаратів бромфеноловим синім за Mikel Calvo виявили різницю забарвлення тканин фіброаденоми та протокової карциноми. Використання комп'ютерної мікроспектрофотометрії дозволило вивчити різницю у кольорі між структурами пухлинної тканини. Також дозволив визначити співвідношення синього та червоного кольорів - кое-

фіцієнт R/B. Він вказує на розбіжність показників пухлинних епітеліальних клітин (Рис. 1) карциноми - (1,62-1,06). Середнє значення з похибкою становить  $1,34 \pm 0,011$ . У сполучно-тканинних волокнах (Рис.2) строми пухлини (зона I) значення коефіцієнту знаходиться в межах (2,09-1,18) Середнє значення з похибкою становить  $1,64 \pm 0,018$ . Показники коефіцієнту сполучно-тканинних волокон строми пухлини (зона II) дещо вищі і становлять (2,36-1,65). Середнє значення з похибкою  $2,01 \pm 0,014$ . В сполучно-тканинних волокнах перитуморозної зони показники коефіцієнта найвищі, максимальний і мінімальний показники в межах (2,62-2,06), а середній показник із похибкою  $2,34 \pm 0,011$  В свою чергу незважаючи на найвищий показник похибка являється найнижчою.



**Рис. 1** Інвазивна протокова карцинома грудної залози G2. Стрілками вказані сполучно-тканинні волокна зони I. Гістохімічна методика з бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об. 40х. Ок.10х

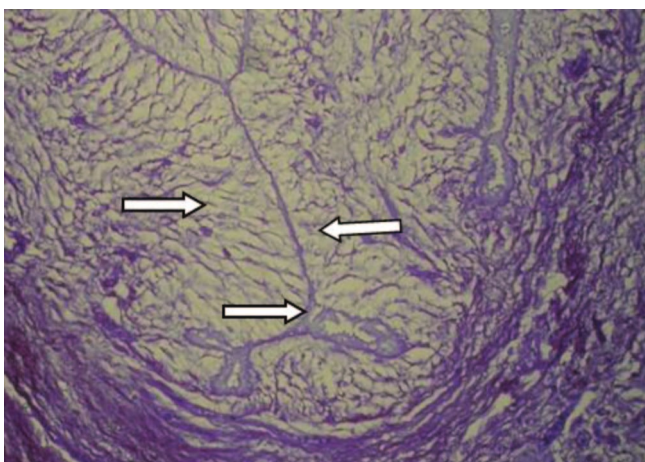


**Рис. 2** Інвазивна протокова карцинома грудної залози G2 Стрілками вказані пухлинні епітеліальні клітини. Гістохімічна методика з бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Стрілками вказані пухлинні клітини. Об. 40х. Ок.10х

У структурах доброякісних пухлин - фіброаденомах показники коефіцієнта R/B нижчі, що вказує на менш виражену окиснювальну модифікацію білків. Так у епітеліальних клітинах інтра-



каналікулярної фіброаденоми (Рис. 3) показники коефіцієнту знаходяться в межах (1,21-0,81). Середнє значення з похибкою становить  $1,01 \pm 0,024$ . Навколо епітеліальних клітин розташовуються добре виражена строма (зона I). Тканина побудована з тяжистих структур, між волокнами якої велика кількість міжклітинної речовини (пухка сполучна тканина). Коефіцієнт R/V для цього виду тканин знаходиться в межах (1,14-0,79), середнє значення з похибкою  $0,97 \pm 0,021$ . Навколо волокон пухкої сполучної тканини розташовуються волокна зрілої сполучної тканини фіброаденоми. Вони оточують наче формують каркас для «внутрішніх елементів пухлини». Розбіжність становить (1,03-1,05), середнє значення з похибкою  $0,91 \pm 0,014$ . Навколо всіх пухлинних структур для порівняння особливостей у різних типах сполучної тканини проводили вимірювання коефіцієнта R/V у волокнистих структурах капсули фіброаденоми. Показники різнились в межах (1,33 - 1,05), середній показник з похибкою становив  $1,19 \pm 0,016$ .



**Рис. 3** Інтраканалікулярна фіброаденома грудної залози. Стрілками вказані структури в яких досліджувались особливості білків. Гістохімічна методика з бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об. 10x. Ок.10x

Після визначення коефіцієнтів R/V в кожній досліджуваній позиції отримані результати зіставили та порівняли між собою.

Розбіжність показників в окремих випадках становила від 1.06 до 1.62 в сполучно-тканинних волокнах різної локалізації пухлини. У доброякісних пухлинах основна увага зверталась також на структури епітеліального походження та сполучно-тканинні волокна. У всіх вище перерахованих структурах гістологічних препаратів за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення визначали коефіцієнт R/V. Вимірювання проводили в ідентичних структурах з різних місць кожного препарату та вираховувалось середнє значення.

Обговорення отриманих результатів. Різницю в кольорі мікропрепаратів аденоми та карциноми видно неозброєним оком. Проте різницю між структурами в одному препараті помітити важко. Тож після порівняння отриманих результатів порівнювали показники в структурах окремо карциноми та між схожими структурами обох пухлин.

Для оцінки вірогідності розбіжності результатів провели порівняння середніх значень коефіцієнта R/V в пухлинних епітеліальних клітинах та сполучно-тканинних волокнах строми пухлини (зона I)  $p < 0,001$ . При порівнянні пухлинних епітеліальних клітин та сполучно-тканинних волокон строми пухлини (зона II)  $p < 0,001$ . При порівнянні показників між пухлинними епітеліальними клітинами та пухлинними епітеліальними клітинами інтраканалікулярної фіброаденоми  $p < 0,001$ . Між показниками сполучно-тканинних волокон строми пухлини (зона I) та сполучно-тканинних волокон строми пухлини (зона II)  $p < 0,001$ .

Тканину карциноми грудної залози умовно розділили на паренхіму, представлену пухлинними епітеліальними клітинами та строми. При визначенні коефіцієнта R/V в стромі показники в різних ділянках відрізнялись. Тому для кращої оцінки отриманих результатів тканину строми розділили на дві зони (Рис. 2). (Зона I) - представлена елементами сполучно-тканинних волокон та іншими клітинами строми, які розташовуються безпосередньо навколо скупчень пухлинних епітеліальних клітин, утворюючи своєрідний каркас. За результатами дослідження відрізняються від коефіцієнта R/V в межах (1,18-2,09) (Зона II) – являє собою скупчення сполучно-тканинних волокон, які формують більш щільні, схожі за будовою на волокнисті структури. Коефіцієнт R/V відрізняється в сторону збільшення кількості «кислих» білків - (1,65-2,36).

В інтраканалікулярній фіброаденомі (зона I) представлена стромою, яка безпосередньо оточує змінені залози із протоками, а зона II розташовується дещо віддаленіше. Візуально в зоні II сполучно-тканинні волокна строми пухлини формують товстіші тяжисті структури, які значно щільніше прилягають один до одного, ніж в зоні I.

У епітеліальних клітинах інтраканалікулярної фіброаденоми та волокнах пухкої сполучної тканини фіброаденоми різниця між показниками невірогідна розбіжностям  $p = 0,250$ . Між клітинами інтраканалікулярної фіброаденоми та волокнами щільної (зрілої) сполучної тканини в фіброаденомі показник вірогідності  $p = 0,008$ , а між клітинами інтраканалікулярної фіброаденоми та волокнами щільної (зрілої) сполучної тканини капсули фіброаденоми  $p = 0,002$ . При порівнянні між собою двох типів волокон пухкої та щільної (зрілої) сполучної тканини фіброаденоми  $p = 0,024$ . Показник вірогідності між волокнами пухкої сполучної тканини фіброаденоми  $p < 0,001$ , а між волокнами зрілої сполучної тканини фіброаденоми та волокнами зрілої сполучної тканини капсули фіброаденоми  $p < 0,001$ .

## Висновки

1. Протокова карцинома характеризується переважанням «кислих» білків над «основними» білками в пухлинних епітеліальних клітинах та сполучно-тканинних волокнах різних локалізацій. При цьому, переважання «кислих» білків найбільш виражене в сполучно-тканинних волокнах перитуморозної зони, а найменше – в пухлинних епітеліальних клітинах. Також важливо, що має місце більш помітне переважання «кислих» білків над «основними» в сполучно-тканинних волокнах строми пухлини зони II у порівнянні із зоною I.

2. При інтраканалікулярній фіброаденомі на відміну від протокової карциноми співвідношення між «кислими» та «основними» білками в пухлинних епітеліальних клітинах у середньому приблизно рівне,

хоча у окремих жінок може бути інакшим. У перитуморозній зоні в сполучно-тканинних волокнах переважають «кислі» білки, а в сполучно-тканинних волокнах строми пухлини переважають «основні білки».

Таблиця 1

**Комп'ютерний мікроспектрофотометричний аналіз (за коефіцієнтом R/B) результатів фарбування різних структур протокової карциноми та інтраканалікулярної фіброаденоми при гістохімічній методиці з барвником бромфеноловим синім на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo (M±m та ліміти)**

Типи структур	Коефіцієнт R/B
Протокова карцинома (n=162)	
Пухлинні епітеліальні клітини	1,34±0,011 (1,06-1,62)
Сполучно-тканинні волокна строми пухлини (зона I)	1,64±0,018 (1,18-2,09)
Сполучно-тканинні волокна строми пухлини (зона II)	2,01±0,014 (1,65-2,36)
Сполучно-тканинні волокна перитуморозної зони	2,34±0,011 (2,06-2,62)
Інтраканалікулярна фіброаденома (n=18)	
Пухлинні епітеліальні клітини	1,01±0,024 (0,81-1,21)
Сполучно-тканинні волокна строми пухлини (зона I)	0,97±0,021 (0,79-1,14)
Сполучно-тканинні волокна строми пухлини (зона II)	0,91±0,014 (1,03-1,05)
Сполучно-тканинні волокна перитуморозної зони	1,19±0,016 (1,05-1,33)

**Література**

1. Ferreira T., Image J., Rasband W. User Guide. New York: National Institute of Health; 2015. P. 140.
2. Grimsrud P.A., Xie H., Griffin T.J., Bernlohr D.A. Oxidative stress and covalent modification of protein with bioactive aldehydes. The Journal of Biological Chemistry. 2008. Vol. 283. P. 21837-21841.
3. Hammer O. PAST: Paleontological Statistics. Version 3.14. Reference manual. Natural History Museum University of Oslo. 2015. P. 243-253.
4. Lea J.S., Coleman R.L., Garner E.O., Duska L.R. et al. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. Gynecology Oncology. 2003. Vol. 91. P. 558-562.
5. Manea A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: involvement in vascular physiology and pathology. Cell Tissue Res. 2010. Vol. 342, № 3. P. 325-339.
6. Toshikazu Yoshikawa, Yuji Naito. What Is Oxidative Stress? Japan medical association journal. 2002. Vol. 45(7). P. 271-276.
7. Yan L.J. Analysis of oxidative modification of proteins. Current Protocol Protein Science. 2009. Chapter 14, Unit. 14. P.123-28.
8. Zhiyou Cai, Liang-Jun Yan. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health. Journal of Biochemical and Pharmacological Research. 2013. Vol. 1, № 1. P. 15-26.
9. Zhou G., Dada L.A., Wu M. et al. Hypoxia-induced alveolar epithelial-mesenchymal transition requires mitochondrial ROS and hypoxia-inducible factor 1. American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology. 2009. Vol. 41, № 6. P.1120-1130.
10. Бозан Адель Бакко, Пересунько О.П., Давиденко І.С. Окислювальна модифікація білків епітелію та волокнисто-го компонента строми шийки матки залежно від стану ендометрію. Збірник наук. праць «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики». (Київ-Луганськ, 2011 р.); 2011. № 21. С. 122-128.
11. Давиденко І.С. Заходи стандартизації гістохімічної методики на окиснювальну модифікацію білків. Український медичний альманах. 2013. Т. 16, № 3 (дод.). С. 180-181.
12. Давиденко І.С., Шендерюк О.П. Спосіб вимірювання окиснювальної модифікації білків в структурах плаценти. Патент №13712 У Україні №u200509673; БДМУ; заявл. 14.10.2005; опубл. 17.04.2006, Бюл. № 4. С. 2.
13. Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях. Украинский биохимический журнал. 2008. Т. 80, № 6. С. 5-18.
14. Ершин Бен Мессаоуд, Давиденко І.С. Окиснювальна модифікація білків у цитоплазмі епітеліальних клітин ендометрія при його різних станах непухлинного та пухлинного характеру. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2008. Т. 7, № 1(7). С.25-29.
15. Нетюхайло Л.Г., Харченко С.В. Активні форми кисню (огляд літератури). Young Scientist. 2014. № 9 (12). С. 131-135-16.

**НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ  
В ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУРАХ ПРОТОВОК  
КАРЦИНОМЫ И ФИБРОАДЕНОМЫ  
ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ НА «КИСЛЫЕ»  
И «ОСНОВНЫЕ» БЕЛКИ)**

*А.В. Лазарук, І.С. Давыденко, А.І. Попович,  
О.І. Гуменяк, В.Т. Люпак*

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

**Резюме**

Цель исследования. Гистохимическим методом на

**SOME PROPERTIES OF PROTEIN  
STRUCTURES  
IN DUCTAL BREAST CARCINOMA  
AND FIBROADENOMA  
(HISTOCHEMICAL RESEARCH  
ON «ACIDIC» AND «BASIC» PROTEINS)**

*O.V. Lazaruk, I.S. Davydenko, A.I. Popovych,  
O.I. Humeniak, V.T. Liupak*

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

**Summary**

The aim of the study is to set the correlation between

основании количественной оценки методом компьютерной микроспектрофотометрии установить соотношение между «кислыми» и «основными» белками в различных структурах протоочной инвазивной карциномы грудной железы и фиброаденомы.

**Материалы и методы.** Для исследования использовали морфологические данные 180 случаев. Из них 162 наблюдений инвазивной протоочной карциномы грудной железы и 18 наблюдений фиброаденом грудной железы. Обсчитывали вторичный показатель – коэффициент  $R / B$ , сравнивали полученные результаты между структурами опухоли.

**Результаты исследования.** Среднее значение коэффициента  $R / B$  в эпителиальных клетках карциномы составляет  $1,34 \pm 0,011$ . В соединительно-тканых волокнах стромы опухоли (зона I) среднее значение коэффициента составляет  $1,64 \pm 0,018$ . Среднее значение показателя коэффициента соединительно-тканых волокон стромы опухоли (зона II)  $2,01 \pm 0,014$ . В соединительно-тканых волокнах перитуморозной зоны показатели коэффициента высокие, средний показатель  $2,34 \pm 0,011$ .

В эпителиальных клетках интраканаликулярной фиброаденомы среднее значение коэффициента составляет  $1,01 \pm 0,024$ . В строме (зона I) среднее значение  $0,97 \pm 0,021$ . В волокнах зрелой соединительной ткани фиброаденомы среднее значение составляет  $0,91 \pm 0,014$ . В капсуле фиброаденомы средний показатель составил  $1,19 \pm 0,016$ .

**Выводы.** Протоочная карцинома характеризуется преобладанием «кислых» белков над «основными» белками в опухолевых эпителиальных клетках и соединительно-тканых волоках различных локализаций. А при интраканаликулярной фиброаденоме в отличие от протоочной карциномы соотношение между «кислыми» и «основными» белками в опухолевых эпителиальных клетках в среднем примерно равное.

**Ключевые слова:** грудная железа; протоочная карцинома; фиброаденома; свойства белков.

the "acidic" and "basic" proteins in structures of invasive ductal breast carcinoma and fibroadenoma by using histochemical methods based on quantitative evaluation by computer mikrospektrofotometry.

**Materials and methods.** It was used data of 180 cases for morphological research. Of these 162 observations with invasive ductal breast carcinoma and 18 – breast fibroadenoma observations. It was calculated secondary index - the coefficient  $R / B$ , and then compared the results between the structures of the tumor.

**Research results.** The average value of the coefficient  $R / B$  in epithelial carcinoma cells amounts with an accuracy of  $1,34 \pm 0,011$ . In connective tissue stroma fibers of the tumour (zone I) the average value of the coefficient amounts  $1,64 \pm 0,018$ . The average value of connective tissue stroma fibers of the tumor (zone II) coefficient is  $2,01 \pm 0,014$ . In connective tissue fibers of the zone around the tumor the value of the coefficient is the highest average rate, it amounts  $2,34 \pm 0,011$ .

In epithelial cells of fibroadenoma the average value of the coefficient is  $1,01 \pm 0,024$ . In the stroma (zone I) the average value of the coefficient is  $0,97 \pm 0,021$ . In mature connective tissue fibers of fibroadenoma average value of the coefficient is  $0,91 \pm 0,014$ . In the fibroadenoma capsule the average value of the coefficient is  $1,19 \pm 0,016$ .

**Conclusions.** Ductal breast carcinoma is characterized by a predominance of "sour" proteins on the "basic" proteins in tumor epithelial cells and connective tissue fibers of different locations. And in fibroadenoma the correlation between the "acidic" and "basic" proteins in tumor epithelial cells on average roughly equal unlike ductal carcinoma.

**Key words:** breast cancer; ductal carcinoma; fibroadenoma; properties of proteins.

#### Контактна інформація:

**Давиденко Ігор Святославович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

**Контактна адреса:** Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

**Контактний телефон:** +38(095)1936146.

**e-mail:** davydenko.igor@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0001-6712-3396

**Researcher ID (Web of Science):** B-4586-2017

**Author ID (Scopus):** 6602264146

#### Контактная информация:

**Давыденко Игорь Святославович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет».

**Контактный адрес:** Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (095) 1936146.

**e-mail:** davydenko.igor@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0001-6712-3396

**Researcher ID (Web of Science)** B-4586-2017

**Author ID (Scopus):** 6602264146

#### Contact Information:

**Igor Davidenko Svyatoslavovych** - MD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University».

**Contact address:** Theatre Square, 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

**Phone:** +38(095)1936146.

**e-mail:** davydenko.igor@bsmu.edu.ua

**ORCID:** orcid.org/0000-0001-6712-3396

**Researcher ID (Web of Science):** B-4586-2017

**Author ID (Scopus):** 6602264146

## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.433.9

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.13

*І.В. Ластівка, М.О. Ризничук,  
Л.Ю. Хлунівська, А.Б. Мигалчан*

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

### ГЕНЕТИЧНІ ФОРМИ НЕДОСТАТНОСТІ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНУ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ТА ДІАГНОСТИКИ

#### Резюме

У статті розглянуті генетичні форми недостатності гормону росту в дітей. Аналіз генів, дефекти яких можуть призводити до вираженої затримки росту, зумовленої соматотропною недостатністю або синдромальними порушеннями, є актуальним не тільки для вдосконалення діагностики, але і для вибору адекватної терапії та прогнозування кінцевого зросту. Вибір аналізованого гена визначається сукупністю клінічних даних і особливостями гормональної секреції.

Обговорюється як первинна недостатність ІФР-1 (порушення синтезу і секреції ГР (нейросекреторна дисфункція), біологічно неактивний ГР (мутації гена GH1), часткова (парціальна) нечутливість до ГР в результаті дефекту його рецептора (мутації гена GHR).

У статті дані принципи діагностичного пошуку при генетичних формах недостатності ГР, проаналізовані молекулярно-генетичні дефекти генів системи ростової вісі гормон росту - інсуліноподібний ростовий фактор 1.

**Ключові слова:** генетичні форми недостатності гормону росту; молекулярно-генетична діагностика; гормон росту; інсуліноподібний фактор росту 1.

Серед всіх гормонів, що відповідають за зріст дитини, ключовими є гормон росту і тканинні ростові фактори, головним чином, інсуліноподібний фактор росту.

Гормон росту – одностанційний поліпептид з двома поперечними дисульфідними зв'язками між цистеїнових групами, який секритується в клітинах передньої долі аденогіпофізу. Ген, відповідальний за синтез ГР (GR1), локалізований на довгому плечі 17-ї хромосоми (17q 22-24). Найбільш активною формою ГР є 22К-ГР з молекулярної масою 21500 дальтон, що складається з 191 амінокислоти. На частку цієї форми припадає до 95% загальної кількості ГР. Форма 20К, що включає 176 амінокислот і має молекулярну масу 20 тис. дальтон, володіє значно меншою активністю. Фізіологічна роль інших форм ГР незначна [1,2].

Біологічні ефекти ГР досить різноманітні. У дітей і підлітків основним ефектом є стимуляція повільного (лінійного) росту трубчастих і в меншій мірі губчастих кісток. Показано, що ГР здатний стимулювати ріст кісткової тканини без паралельної активації ІФР-1 у печінці, проте не виключається і можлива роль ІФР-1, який утворюється безпосередньо в ділянці епіфізарної ростової пластинки (O.G.P. Isaksson, 1982). Крім того, існує гіпотеза так званого подвійного ефекту гормону росту (H. Green і співавт., 1985), згідно з якою ГР спочатку ініціює диференціювання різних клітин-попередників сполучної тканини, після чого ІФР-1 впливає на ріст клону цих клітин.

Крім прискорення повільного росту кісток, ГР бере участь в системі регуляції метаболізму кісткової тканини. ГР впливає на білковий, вуглеводний, жировий обмін і водно-електролітний баланс; володіє анаболічною дією, посилює синтез білка, не впливаючи на протеоліз, збільшує число клітин в м'язовій тканині, сприяє затримці азоту в організмі; має виражену ліполітичну дію, підвищуючи число адипоцитів, але в той же час має ряд ефектів, спрямованих на зменшення розмірів зрілих адипоцитів,

що, в кінцевому підсумку, призводить до зниження загального обсягу жирової тканини [3,4].

Генетично зумовлені форми дефіциту СТГ можна поділити на: автосомно-рецесивні, автосомно-домінантні та зчеплені з Х-хромосомою. До автосомно-рецесивних форм відносять – тип ІА: делеція гену СТГ, тип ІБ, карликовість Коварські та нанізм Ларона. Тип ІІ – це автосомно домінуюча форма дефіциту СТГ. Х-зчеплений рецесивний тип – це тип ІІІ.

#### Автосомно-рецесивні форми дефіциту СТГ

Тип ІА. (Син.: ізольований дефіцит гормону росту, примордіальний нанізм, гіпофізарний нанізм І) (ОМІМ 262400)

Уперше ця форма недостатності СТГ описана Іллігом у 1970 році.

Виникає внаслідок мутації в гені гормону росту GH1 (МІМ 139250), який розташований на 17q23.3. Делеції рамки зчитування, і нонсенс мутації призводять до відсутності ГР із тяжкою карликовістю; при введенні екзогенного гормону росту у пацієнтів часто утворюються антитіла до ГР [5,6].

Клінічно проявляється пропорційною низькорослістю із зниженням швидкості зросту, що є провідною ознакою захворювання [7,8]. Затримка кісткового віку і відсутність кісткових дисплазій та хронічних захворювань є додатковими критеріями. При народженні діти мають малий зріст та вагу. Деякі з них можуть мати мікропеніс або гіпоглікемію натще. Кістковий вік відповідає висоті зросту. Серед інших симптомів може бути ожиріння, високий тонкий голос, затримку статевого дозрівання. Фертильність не порушена. Шкіра дорослих буде тонка із зморшками, подібна до синдрому передчасного старіння. Може бути супутня недостатність інших гормонів гіпофізу.

Тип ІБ. (ОМІМ 612781). Ця генетична форма виликана мутацією в гені GH1 (МІМ 139250), який розташований на 17q23.3, або в гені GHRHR (МІМ

139191), що розташований на 7p14.3. При цих мутаціях виявляються низькі рівні СТГ, тому затримка росту не така серйозна, як при типі ІА. Пацієнти добре реагують на введення екзогенного СТГ [9,10].

Уперше цю генетичну форму описали Wajnrajch і ін. у 1996 році. Клінічно характеризується нанізмом, наявністю ожиріння. При проведенні тестів із стимулюванням гормону росту, його кількість не зростає. При введенні екзогенного СТГ спостерігалася позитивна відповідь на лікування, антитіла до останнього не вироблялися [11].

#### **Карликовість Коварскі (ОМІМ 262650)**

Викликана мутацією в гені гормону росту GH1 (МІМ 139250) на хромосомі 17q23.3.

Даний синдром пов'язаний з виділенням біоактивного гормону росту, характеризується клінічно нормальною або дещо підвищеною секрецією СТГ, патологічно низьким ІПФР І та позитивною відповіддю на введення екзогенного гормону росту (Бессон і ін., 2005). Незвичність структури ГР підтверджується підвищенням вмісту ди- та тетрамерів гормону в крові до 60-90% при нормі 14-39%, а також зниженням їх перетворення у мономері.

Уперше описаний Коварским і ін. у 1978 р. Для цієї форми низькорослості характерні усі ознаки гіпофізарного нанізму. Особливістю цієї форми є нормальний рівень або дещо підвищений СТГ, зниження ІПФР І у крові. При проведенні стимуляційної проби рівень ІПФР -1 зростає.

#### **Нанізм Ларона (ОМІМ 262500)**

Ця форма ще називається синдромом нечутливості до гормону росту, викликається гомозиготними або гетерозиготними мутаціями в гені рецептора гормону росту GHR (МІМ 600946) на хромосомі 5p13-p12.

Причиною захворювання є недостатність або відсутність рецепторів до гормону росту в печінці та інших периферичних тканинах при одночасному низькому (або відсутності) рівні СТГ-зв'язувального білка в сироватці крові, внаслідок чого екзогенне введення СТГ цим хворим не відновлює мінімальний синтез ІФР [12].

Провідна ознака даного порушення – нанізм. Серед інших симптомів можна виділити широкий виступаючий лоб, блакитні склери, м'язову слабкість, гіпоглікемію, затримку статевого розвитку, вкорочення кінцівок, а також ожиріння.

Синдром Ларона є досить рідкісним порушенням. При цьому діагностичні новонароджені діти, як правило, мають середньостатистичні показники зросту і ваги, проте, надалі їх фізичний розвиток різко сповільнюється [12].

#### **Література**

1. Bozzola E, Lauriola S, Messina MF, Bona G, Tinelli C, Tatò L. Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children born small for gestational age. *Horm. Res.* 2004;62(3):141-2.
2. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch. Dis. Child.* 2016;101:96-100.
3. Savage MO, Attie KM, David A, et al. Endocrine assessment, molecular characterization and treatment of growth hormone insensitivity disorders. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006;2(7):395-07.
4. Camacho HC, Storr A, Miraki-Moud F, et al. Recombinant human insulin-like growth factor (IGF-1) / IGF-binding protein-3 complex administered to patients with growth hormone insensitivity syndrome. *Horm. Res.* 2003;60(2):15-6.
5. Rakover Y, Lavi I, Masalah R, et al. Comparison between four immunoassays for growth hormone (GH) measurement as guides to clinical decisions following GH provocative tests. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000;13:637-3.
6. Rosenbloom A.L., Guevara-Aguirre J. Controversy in clinical endocrinology: reclassification of insulin-like growth factor I production and action disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(11):4232-4.
7. Phillips JA, Cogan JD. Genetic basis of endocrine disease 6: molecular basis of familial human growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1994;78:11-6.
8. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, et al. Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003;88:4095-9. doi:10.1210/

Психомоторний розвиток не страждає, диспропорцій не спостерігається, кістковий вік відстає від хронологічного. Клініка часткової резистентності до ГР менш виражена. У крові виявляють різко підвищений рівень СТГ і надзвичайно низькі рівні ІФР-1 і ІФР-СБЗ, які не підвищуються при проведенні стимуляційних проб..

Лікування проводиться уведенням ІПФР І.

#### **Автосомно-домінантна форма дефіциту СТГ**

Тип ІІ (ОМІМ 173100).

Уперше описано Філіпсом і Коганом у 1994 році.

Ця форма викликана міссенс мутаціями в гені GH1 на хромосомі 17q23.3. Клінічна тяжкість IGHD ІІ є змінною величиною між родоходів. Один з батьків страждає на дану патологію. Ступінь затримки росту в дітей та батьків різний. Хворі реагують збільшенням швидкості росту на лікування соматотропіном. Антитіла до екзогенного СТГ не виробляються [13].

У крові відмічається зниження рівня СТГ.

#### **Х-зчеплена рецесивна форма недостатності СТГ**

Тип ІІІ (ОМІМ 307200) (син.: дефіцит СТГ з гіпогаммаглобулінемією, синдром Флейшера)

Виникає внаслідок мутації в гені ВТК (МІМ 300300) на хромосомі Хq22.1. Ген ВТК також є ключовим у регуляції розвитку В-клітин, тому при його мутаціях виникає імунодефіцит.

Клінічно проявляється нанізмом, затримкою статевого дозрівання. Виникають часті запальні захворювання дихальної системи, виявляється гіпогаммаглобулінемія, зниження кількості В-лімфоцитів [14].

Рівень ГР у крові знижений, при проведенні стимуляційного тесту виявляється частковий дефіцит ГР. Виявляється знижений вміст ІПФР І, ІПФР ЗБЗ, підвищений рівень пролактину. Рівень інсуліну в нормі [35].

#### **Висновок**

Клінічна картина рідкісних форм ізольованого дефіциту гормону росту дуже варіабельна, що ускладнює діагностику. Незважаючи на це, характерна клінічна і лабораторна симптоматика дає підставу для проведення молекулярно-генетичного дослідження і підтвердження передбачуваного діагнозу. Після встановлення молекулярного дефекту, причина низькорослості стає зрозумілою. Однак у зв'язку з високою вартістю і низьким відсотком ідентифікації генетичних поломок, даний метод можна використовувати лише в окремих випадках.

jc.2003-030030.

9. Hernández LM, Lee PD, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. Pituitary. 2007;10(4):351-357. doi:10.1007/s11102-007-0073-3.

10. Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. J. Med. Genet. 2003;40:913-917.

11. Woods K. Genetic defects of the growth-hormone-IGF axis associated with growth hormone insensitivity. Endocr. Dev. 2007;11: 6-15. doi: 10.1159/0000111053.

12. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;89(3):1031-44.

13. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. N. Engl. J. Med. 1996;335:1363-7.

14. Conley ME, Burks AW, Herrod HG, Puck JM. Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. J. Pediatr. 1991;119:392-7.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ

*И.В. Ластивка, М.А. Ризничук,  
Л.Ю. Хлуновська, А.Б.Мигалчан*

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

**Резюме.** В статье рассмотрены генетические формы недостаточности гормона роста у детей. Анализ генов, дефекты которых могут приводить к выраженной задержке роста, обусловленной соматотропной недостаточностью или синдромальными нарушениями, является актуальным не только для совершенствования диагностики, но и для выбора адекватной терапии и прогнозирования конечного роста. Выбор рассматриваемого гена определяется совокупностью клинических данных и особенностями гормональной секреции.

Обсуждается первичная недостаточность ИФР-1 (нарушение синтеза и секреции ГР (нейросекреторная дисфункция), биологически неактивный ГР (мутации гена GH1), частичная (парциальная) нечувствительность к ГР в результате дефекта его рецептора (мутации гена GHR).

В статье показаны принципы диагностического поиска при генетических формах недостаточности ГР, проанализированы молекулярно-генетические дефекты генов системы ростовой оси гормон роста - инсулиноподобный ростовой фактор 1.

**Ключевые слова:** генетические формы недостаточности гормона роста; молекулярно-генетическая диагностика; гормон роста; инсулиноподобный фактор роста 1.

### Контактна інформація:

Ластівка Ірина Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

**Контактна адреса:** Театральна площа, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.  
Контактний телефон: +38(095) 8137357.

**e-mail:** lastivka\_irina@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0002-9088-1301

**Researcher ID (Web of Science):**

C-8357-2017

### Контактная информация:

Ластивка Ирина Владимировна - кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и медицинской генетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

**Контактный адрес:** Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.

**Контактный телефон:**

+38 (095) 8137357.

**e-mail:** lastivka\_irina@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0002-9088-1301

**Researcher ID (Web of Science):**

C-8357-2017

## GENETIC FORMS OF GROWTH HORMONE INSUFFICIENCY, PECULIARITIES OF CLINIC AND DIAGNOSTIC

*I.V. Lastivka, M.O. Ryznychuk,  
L.Yu. Khlunovska, A.B.Myhalchan*

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

**Summary.** The article considers genetic forms of growth hormone insufficiency in children. Analysis of genes, defects of which can lead to severe growth retardation due to somatotrophic insufficiency or syndromal disorders, is important not only to improve the diagnosis, but also for choosing of adequate therapy and prediction of final height. Choice of analyzed gene is determined by a combination of clinical data and features of hormone secretion.

Are discussed primary IGF-1 deficiency (disturbance of synthesis and secretion of growth hormone (neurosecretory dysfunction), biologically inactive growth hormone (GH1 gene mutation), and partial insensitivity to growth hormone as a result of its receptor defects (GHR gene mutations).

The article details the principles of diagnostic search in the genetic forms of growth hormone insufficiency, was analyzed molecular-genetic defects in genes of the growth axis system: growth hormone - insulin-like growth factor 1.

**Key words:** genetic forms of growth hormone insufficiency; molecular-genetic diagnosis; growth hormone; insulin-like growth factor 1.

### Contact Information:

Lastivka Irina - PhD, associate professor, assistant professor of pediatrics and medical genetics of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

**Contact address:** Theatre Square, 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

**Phone:** +38 (095) 8137357.

**e-mail:** lastivka\_irina@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0002-9088-1301

**Researcher ID (Web of Science):**

C-8357-2017

## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASE STUDIES

УДК: 616-005.98-053.1-072.7-08+616-053.31-08  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.15

## НЕІМУННА ВОДЯНКА ПЛОДА У ТРЕТЬОМУ ТРИМЕСТРІ: ДОСВІД ДІАГНОСТИКИ, ТАКТИКА РОЗРОДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНОГО

*В.В. Біла*<sup>1</sup>, *В.М. Тишкевич*<sup>1</sup>,  
*Н.П. Бондаренко*<sup>2</sup>, *А.О. Трохименко*<sup>1</sup>

Перинатальний центр м. Кієва<sup>1</sup>,  
Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця<sup>2</sup>  
(м.Київ, Україна)

**Резюме.** Представлений клінічний випадок неімунної водянки плода, виявленої у третьому триместрі вагітності. Проаналізовані етіологічні фактори розвитку неімунної водянки, діагностика, тактика ведення вагітності та пологів, лікування новонародженого з неімунною водянкою. Встановлено, що випадки неімунної водянки плода зустрічались у 0,05% від загальної кількості пологів. У 50% етіологічним фактором розвитку водянки плода була внутрішньоутробна інфекція. Успішний результат лікування новонароджених з неімунною водянкою плода становив 33,3%.

**Ключові слова:** неімунна водянка плода; вагітність; новонароджений; штучна вентиляція легень.

### Вступ

Неімунна водянка плода (НІВП) – форма водянки плода, що характеризується надлишковим накопиченням плодової рідини у позасудинних відділах та порожнинах тіла, без будь-яких ознак циркулюючих антитіл до антигенів еритроцитів. Водянка новонародженого (hydrops fetalis) – поява на світ дитини з вираженими набряками: рідина накопичується у всіх порожнинах тіла новонародженого, особливо в черевній і плевральній порожнинах. Як правило, водянка плода є кінцевим проявом різних фетальних порушень та внутрішньоутробних захворювань і часто, у цьому випадку, врятувати життя дитини не вдається [2]. Частота НІВП 1 : 1500-4000 новонароджених. В даний час, у зв'язку з проведеннями профілактичної Rh-ізоімунізації жінок, неімунна водянка зустрічається в 6-7 разів частіше, ніж імунна водянка плода [1,3].

Розповсюдженість НІВП невідома, так як у багатьох випадках причину виникнення неімунної водянки не вдається встановити аж до внутрішньоутробної загибелі плоду. На сьогоднішній день НІВП становить до 90% від усіх описаних випадків водянок у плодів.

НІВП може виникати протягом всього гестаційного періоду. Факторами, які спричиняють виникнення цієї патології, є серцево-судинні захворювання (21, 7% - аномалія Ебштейна, синдром Фалло), хромосомні порушення (13, 4% - синдром Тернера), гематологічні порушення (10,4% - синдром водянки плода з гемоглобіном Барта), синдромальні (синдром Костелло, синдром Меккеля, летальна дисплазія), лімфатична дисплазія, вроджені порушення обміну речовин (дефіцит трансальдолази, мукополісахаридоз, хвороба Німан-Піка типу С, гангліозидоз GM1), вроджені вади грудної клітки, сечовивідних протоків, серцеві чи екстраторакальні пухлини та вроджені діафрагмальні грижі [2].

Особливу частку серед етіологічних чинників неімунної водянки у плода становлять

внутрішньоутробні інфекції (Toxoplasma gondii, Parvovirus B19, Cytomegalovirus, Varicella Zoster, Enterovirus, хвороба Лайма, сифіліс та інші), при цьому, у 25% НІВП виникає при передачі парвовірусної інфекції від матері до плоду [5,6,7]. У вагітної з неімунною водянкою у плода може також розвинутих анасарка, гіпертонія та протеїнурія, в літературі описаний так званий «дзеркальний синдром» при патології судин пупкового канатику [2].

Основними діагностичними критеріями неімунної водянки у плода є поява вільної рідини або випоту у плевральній, перикардальній порожнинах тіла плода, асцити та підшкірний набряк у плода, багатовіддя або потовщення плаценти (більше 6 мм). При виявленні більше, ніж однієї з вище вказаних ознак, використовують термін «водянка» [1].

Поява набряку у плода обумовлена причинами, які призводять до змін в розподілі рідини між внутрішньо-судинними та інтерстиціальними позаклітинними просторами. У більшості випадків набряк виникає при зниженні білкового складу сироватки, що призводить до зниження тиску у капілярах [1,3]. Набряки можуть утворюватись при змінах у вмісті електролітів в позасудинній і судинній рідині, що створює різницю в осмотичному тиску. Інфекційні агенти спричиняють апоптоз клітин ендотелію, гепатоцитів, клітин кісткового мозку та кардіоміоцитів. При інфікуванні Parvovirus B19 у плода може розвинутих тяжка анемія (внаслідок тропності вірусу до еритроцитарних стовбурових клітин), вірусний міокардит та порушення нормального функціонування печінки в результаті прямого вірус-індукованого руйнування гепатоцитів та непрямого пошкодження, викликаного накопиченням гемосидерину [4,5]. На відміну від гемолітичної хвороби плоду, при анемії, викликаній парвовірусною інфекцією, у плода немає підвищення еритропоектичної активності [4,5].

На період інфікування імунна система плоду є

ще незрілою та не може подолати інфекцію, що в результаті призводить до потенційно летальної водянки плода, що було продемонстровано в багатьох роботах [3,4,6]. Незважаючи на те, що в літературі повідомляється про деякі випадки спонтанної внутрішньоутробної ремісії водянки плода, прогноз у більшості випадків буває несприятливий. Рівень перинатальної смертності при цьому дуже високий і складає 70 - 90% [1,2,3]. Як правило плід помирає від серцевої недостатності та гіпоксії.

Лікування НІВП полягає в тому, що заздалегідь, до народження дитини, готують обладнання для проведення первинної реанімації новонародженого в повному об'ємі, включаючи інтубацію трахеї. Якщо вказані заходи неефективні, в перші години життя проводять плевральну пункцію, лапаро- та/або перикардіоцентез в умовах реанімаційного відділення під контролем показників життєво-важливих функцій [3]. Прогноз несприятливий. Вживають не більше 20 - 33% новонароджених [3].

За період 2015 -2016 року у Перинатальному центрі м. Києва було надано медичну допомогу 6 вагітним з неімунною водянкою плода, що розвинулась у третьому триместрі вагітності. Неімунна водянка плода діагностувалась за допомогою УЗД. Жінки з виявленою неімунною водянкою плода додатково обстежувались на TORCH інфекцію, у тому числі, проводилась серологічна діагностика парвовірусу В19 та ентеровірусної інфекції.

Встановлені етіологічні фактори НІВП :

У 3 вагітних пренатально було діагностовано TORCH інфекцію:

- парвовірус В19 (дитина жива);
- ентеровірус тип В (дитина жива);
- токсоплазмоз (Патолого-анатомічний діагноз: неімунна водянка плода, асцит, гідроторакс, анасарка, внутрішньоутробна інфекція, гепатоспленомегалія, набряк мозку, вентрикуломаляція, гіпоплазія легень, недоношеність 28тижнів);

- 1 випадок фето-фетальної трансфузії (Патолого-анатомічний діагноз: неімунна водянка плода, вроджена гіпоплазія легень, набряк мозку, вентрикулодилатація, правобічний гемоторакс, недоношеність 29-30 тижнів; ІІ з двійні);

- 1 випадок вродженої вади серця у плода (Патолого-анатомічний діагноз: неімунна водянка плода, рабдоміома серця, вроджена блокада АВ вузла; недоношеність 36 тижнів.);

- 1 випадок ідіопатичної водянки (Патолого-анатомічний діагноз: Неімунна водянка плоду, множинні вроджені вади розвитку, аномалія розвитку лицевого скелету, верхніх та нижніх кінцівок, набряк головного мозку, вентрикулодилатація; недоношеність 33-34 тижнів).

Нами представлений клінічний випадок діагностики, розродження та лікування новонародженого з неімунною водянкою.

#### Клінічний випадок :

Вагітна А. Вагітність ІІ, термін гестації 36 тижнів. Неімунна водянка плода. Анемія ІІ ст.

НІВП буда діагностовано на черговому УЗД у терміні вагітності 34-35 тижнів. Попередні УЗД патологію у плода не виявляли. З перебігу вагітності: жінка хворіла на гостру респіраторну ві-

русну інфекцію (ГРВІ) на 30 тижні вагітності, з підвищенням температури тіла до 38°C (за чотири тижні до обстеження на черговому УЗД). У сім'ї є ще одна дитина підліткового віку, спадковими хворобами не хворіє. Соматичний статус вагітної обтяжений вродженою недостатністю аортального клапана.

На момент госпіталізації до Перинатального центру м. Києва вагітна обстежена додатково на TORCH- інфекцію методом імуноблот; результат Ig M до Parvovirus B19 негативний, результат Ig G до Parvovirus B19 позитивний (виявлені антитіла до білка парвовірусу В19 PV1, PVL, NS1), що свідчило про перенесену нещодавно парвовірусну інфекцію.

УЗД: Плід 1, головне передлежання, ЧСС 110 уд/хв, знижена рухливість, передбачувана маса плоду 5000 ± 200 гр. Товщина плаценти 52 мм. Пуповина 3 судини. Карман AP- 210 мм, АІ – 605мм. Двобічний гідроторакс (рівень рідини справа 52 мм, зліва 32мм), подвійний контур голівки, тулуба, кінцівок. Асцит, рівень рідини в черевній порожнині до 12 см.

Доплерометрія: артерія пуповини «нульовий кровоплин» S/D - 4,2, V max по СМА – 32 см/с, RI – 0, 67, PI – 0,9, кровоплин у венозній протоці трифазний, однонаправлений, уповільнений.

Заключення: Вагітність 36 тижнів. Неімунна водянка плода. Дистрес плода.

Пологи І, передчасні, патологічні, шляхом операції кесарського розтину, дистрес плода. Навколплідні води світлі, до 5 л.

НІВП за даними історії хвороби недоношеної дівчинки з вагою 4950 г, ростом 56 см, окружністю голови 36 см, окружністю грудей 43 см. Оцінкою за шкалою Апгар 2-3 бали.

Стан дитини при народженні вкрай тяжкий. В операційній проведені реанімаційні заходи по АВС системі з включенням інтубації трахеї, ШВЛ 100% киснем. Встановлений двосторонній торакальний дренаж, проведений лапароцентез. Вилучено 137 мл. серозної рідини. Спонтанна рухова активність, м'язовий тонус, рефлексії, самостійне дихання відсутнє. Фотореакція зіниці – млява. Шкірні покриви бліді, «мармурові». Симптом «білої плями» 4сек. Пульс на стегнових артеріях ослаблений. Виражені значні набряки м'яких тканин. Тони серця глухі 80-100 в хвилину. Оцінка за шкалою Апгар 2-3 бали. На 31-й хвилині життя дитина переведена у відділення інтенсивної терапії в транспортному куветі, на ШВЛ апаратом «Neoruff».

Попередній діагноз:

Основний: Неімунна водянка плода; ВУІ.

Ускладнення: Асцит, гідроторакс, анасарка, гідроперикард. Гіпоплазія легень? Тяжкі дихальні розлади.

Супутній: Недоношеність 36 тиж.

У перші години життя дитини проведено рентгенографію органів грудної клітки і діагностовано двосторонній гідроторакс. На тлі апаратної ШВЛ вислуховувалось різко ослаблене дихання, крипітуючі хрипи.

У відділенні інтенсивної терапії дитина підключена до апарату ШВЛ з жорсткими параметрами. Інотропна підтримка: дофамін, добутамін до



13-ї доби життя. Антибактеріальна терапія з першої доби життя (перша лінія: ампісульбін, амікацин; друга лінія: цефатоксим, ванкоміцин). Проводилась діуретична терапія (лазикс). На другу добу життя, у зв'язку з наростанням дихальних розладів, дитина переведена на високочастотну вентиляцію. На 6-ту добу на ШВЛ. Дренаж з черевної порожнини видалений на 5-ту добу, правобічний плевральний дренаж видалений на 13-ту добу. З 14-ї доби життя у дитини відмічається самостійне дихання. Лівобічний плевральний дренаж видалений на 29-ту добу. Ентеральне харчування розпочато з 11-ї доби життя молочною сумішшю «Humana MCT». Перехід на повне ентеральне харчування з 19-ї доби життя. З 29-ї доби дитина знаходиться на сумісному перебуванні з матір'ю. На 36-у добу життя дитина виписана додому під нагляд дільничного педіатра, невролога, суміжних спеціалістів.

### Проведені обстеження:

**ЕХО-кардіографія:** По задній стінці лівого шлуночка в перикарді мінімальна кількість рідини до 2-3 мм., зі сторони передньої стінки правого шлуночка невелика кількість рідини до 4 мм. У лівій і правій плевральній порожнині, а також в черевній порожнині велика кількість рідини.

У динаміці: на 15 добу – м'язовий дефект в середній третині міжшлуночкової перегородки (МШП) діаметром 1,5 мм. Порожнини серця не збільшені. Скоротливість хороша. У перикарді рідини відсутня. У правій плеврі - 5 мм рідини. У лівій плеврі - 18 мм рідини.

На 22 добу – м'язовий дефект МШП у середній третині до 2 мм. У лівій плевральній порожнині - 5 мм рідини.

**НСГ:** УЗ ознаки набряку головного мозку. Розширення зовнішніх лікворних шляхів.

На 9 добу: Залишкові явища набряку головного мозку. УЗД ОГК, ОЧП:

1 доба. У черевній порожнині значна кількість вільної рідини. У грудній порожнині: права плевральна 4,2\*0,78\*0,7см; ліва плевральна 3,7\*0,87\*2,1см.

5 доба. У черевній порожнині помірна кількість вільної рідини. В обох плевральних порожнинах вільна рідина.

9 доба. У підпечінковому просторі вільна рідина, товщина смужки 18мм. У підселезінковому просторі - до 40,0 мм. Права плевральна порожнина 0,6\*32,0 мм; ліва плевральна порожнина 10,0\*42,0мм.

12 доба. У підпечінковому просторі вільна рідина до 10 мм. У підселезінковому просторі 4,0 мм.

16 доба. Права плевральна порожнина – смужки рідини 3,0 мм. Ліва плевральна порожнина смужки рідини 15,2 мм.

21 доба. Права плевральна порожнина – смужки рідини 3,0мм. Ліва плевральна порожнина смужки рідини 8,1мм.

28 доба. Права плевральна порожнина – смужки рідини не візуалізуються. Ліва плевральна порожнина смужки рідини 3,9мм.

30 доба. В обох плевральних порожнинах вільна рідина не візуалізується.

### Клінічний діагноз:

Ia Неімунна водянка плода, ВУІ  
Iб Хілоторакс

II Асцит, анасарка, гідроторакс (дреновані)  
III Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, синдром пригнічення.  
Недоношеність  
36 тиж. ПКВ – 40 тиж.

### Обговорення клінічного випадку

Діагностика неімунної водянки плода ґрунтувалась на виявленні перикардального, плеврального випоту, асцити, набряку підшкірної клітковини, багатоводді та потовщенні плаценти при ультразвуковому обстеженні. Жінки, які мали ознаки інфікування вірусними збудниками під час вагітності, чи були в контакт з хворими, додатково обстежувались на TORCH інфекцію, у тому числі на парвовірус В19 та ентеровірусну інфекцію.

Встановлено, що випадки неімунної водянки плоду зустрічались у 0,05% випадках від загальної кількості пологів. У 50% етіологічним фактором розвитку водянки плода була внутрішньоутробна інфекція. У таких випадках спостерігався швидкий спонтанний розвиток неімунної водянки плоду у поєднанні з багатоводдям та набряком плаценти.

Оцінку стану плоду встановлювали за допомогою доплерометричних показників кровотоку в пуповині, середній мозковій артерії плоду та у венозній протоці. Пролонгація вагітності можлива була при ізольованому плевральному випоті. Ізольований плевральний випіт зустрічався при вродженій ваді розвитку серця у плоду. Ведення таких вагітних потребує динамічного УЗД. У разі виникнення значного плеврального випоту пролонгація вагітності недоречна, оскільки виражений гідроторакс призводить до стиснення легень, середостіння та вторинного розвитку легеневої гіпоплазії та серцево-судинної недостатності.

В усіх випадках НВП пологорозрішення виконувалось шляхом кесарського розтину не пізніше 36 тижня вагітності. Лікування неімунної водянки новонародженого полягало у запобіганні розвитку головного летального ускладнення – гіпоплазії легень. Тактика лікаря - неонатолога була направлена на видалення асцита та плеврального випоту одразу після народження дитини, оскільки це забезпечує декомпресію легень та допомагає запобігти серцево-легеневій недостатності.

Успішний результат лікування новонароджених з неімунною водянкою плоду становив 33,3 %.

### Висновок

1. Встановлено, що переважною причиною розвитку неімунної водянки у плоду в третьому триместрі є внутрішньоутробне інфікування (до 50%).

2. При відсутності вказівок на наявність вроджених вад, не сумісних з життям дитини, показано динамічне спостереження за станом плоду кожні два тижні, з проведенням доплерометрії пульсового кровотоку по середній мозковій артерії та, за можливістю, у венозній протоці.

3. У випадку виявлення патогенетичних механізмів розвитку неімунної водянки при наявності потенційної можливості їх корекції, проводять внутрішньоутробну консервативну медикаментозну чи інвазивну терапію.

4. При збереженні набряку рішення про ведення пологів приймається перинатальним консилиу-

мом після оцінки стану плода, зрілості його органів та систем.

5. Вибір методу ведення пологів може знизити ризик внутрішньоутробної смерті плода. Асцит у плода може бути причиною дискоординованої пологової діяльності, тому методом вибору слугуватиме операція кесарського розтину, що забезпе-

чить мінімальну пологову травму і максимальне виживання.

6. Перша медична допомога новонародженому з неімунною водянкою полягає у видаленні надлишкової рідини з черевної порожнини та навкололегень, що забезпечує повноцінну вентиляцію легень та усунення серцево-легеневої недостатності.

#### Література

1. Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособ.: в 2 т. Москва: МЕДпресс, 2004. Т. 2 565 с.
2. Редкий случай материнского зеркального синдрома при неимунной водянке плода, вызванной аномалией сосудов пуповины /Веропотвелян Н.П. и др. Здоровье женщины. 2013. № 2. С. 142-148.
3. Carton D., McGillivray B. C., Schrieber M. D. Nonimmune hydrops fetalis: A multidisciplinary approach. Clin. Perinatol. 1989. Vol. 16. P. 839-842.
4. Ergaz Z., Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. Reproductive Toxicology. 2006. Vol. 21. P. 421-435.
5. Enders M., Weidner A., Rosenthal T., et al. Improved Diagnosis of Gestational Parvovirus B19 Infection at the Time of Nonimmune Fetal Hydrops. Infect Dis Obstet Gynecol. 2008. Vol. 197, № 1. P. 58-62.
6. Giorgio E., DeOronzo M.A., Iozza I., Di Natale A., Cianci S., Garofalo G., et al. Parvovirus B19 during pregnancy. Journal of Prenatal Medicine. 2010. Vol. 4, № 4. P. 63-66.
7. Ismail K.M., Martin W.L., Ghosh S., Whittle M.J., Kilby M.D. Etiology and outcome of hydrops fetalis. J. Matern Fetal Med. 2001. Vol. 10, № 3. P. 175-181.

#### НЕИММУННАЯ ВОДЯНКА ПЛОДА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ: ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ТАКТИКИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО

*В.В. Белая, В.М. Тышкевич,  
Н.П. Бондаренко, А.О. Трохименко*

Перинатальный центр г. Киева  
Национальный медицинский университет  
имени О.О.Богомольца  
(г.Киев, Украина)

**Резюме.** Представлен клинический случай неиммунной водянки плода, выявленной в третьем триместре беременности. Проанализированы этиологические факторы развития неиммунной водянки, диагностика, тактика ведения беременности и родов, лечения новорожденных с неиммунной водянкой. Установлено, что случаи неиммунной водянки плода встречаются в 0,05% случаев от общего количества родов. В 50% этиологическим фактором развития водянки плода была внутриутробная инфекция. Успешный результат лечения новорожденных с неиммунной водянкой плода составил 33,3%.

**Ключевые слова:** неиммунная водянка плода; беременность; новорожденный; искусственная вентиляция легких.

#### NON-IMMUNE HYDROPS FETUS IN THE THIRD TRIMESTER: THE EXPERIENCE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT TACTICS DELIVERY INFANT

*V.V. Bila, V.M. Tischkevich,  
N.P. Bondarenko, A.O. Trokhymenko*

Perinatal center of the city Kyiv,  
National Medical  
University. O.O. Bogomolets  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** Presented clinical cases non-immune fetal hydrops diagnosed in the third trimester of pregnancy. Analyzed etiological factors non-immune fetal hydrops, diagnosis and tactics of pregnancy and childbirth, infant treatment non-immune fetal hydrops. Established that cases of non-immune fetal hydrops met in 0.05% of cases, the total number of births. In 50% of etiological factor in the development of fetal hydrops was intrauterine infection. The successful outcome of infants with non-immune fetal hydrops was 33.3%.

**Keywords:** non-immune hydrops fetus; pregnancy; newborn; mechanical ventilation.

#### Контактна інформація:

**Тышкевич Валерія Миколаївна** - кандидат медичних наук, завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Перинатального центру м. Києва.

**Контактна адреса:** Предславинська, 9, м. Київ, 03150, Україна.

**Контактний телефон:**

+38(095)1676847

**e-mail:** tyshkevichv@gmail.com

#### Контактная информация:

**Тышкевич Валерия Николаевна** - кандидат медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных Перинатального центра г. Киев.

**Контактный адрес:** Предславинская, 9, г. Киев, 03150, Украина.

**Контактный телефон:**

+38(095)1676847.

**e-mail:** tyshkevichv@gmail.com

#### Contact Information:

**Tyshkevich Valeria** - PhD, Head of Department of Anesthesiology and Intensive Therapy of Perinatal Center, Kyiv.

**Contact address:** Kyiv, postal code 03150, Predslavinska 9.

**Phone:** +38(095)1676847.

**e-mail:** tyshkevichv@gmail.com

УДК: 616.24-008.4/.64-053.1-053.31-039.42:612.216.2  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.15

## ВРОДЖЕНИЙ ГІПОВЕНТИЛЯЦІЙНИЙ СИНДРОМ В НЕОНАТАЛЬНІЙ ПРАКТИЦІ

О.В. Воробйова, Є.Є. Шунько,  
Т.П. Іванова<sup>1</sup>, О.М. Бакаєва<sup>1</sup>,  
Л.В. Ніконова<sup>1</sup>, Т.В. Голота

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Національна дитяча спеціалізована лікарня

«ОХМАТДИТ»<sup>1</sup>

(м. Київ, Україна)

**Резюме.** У статті представлений стислий огляд літератури з вродженої патології, яка має клінічний прояв у вигляді розладів дихання у дитини уві сні. Вона представляє собою гетерогенну групу клінічних синдромів, що формуються при виникненні під час сну визначених феноменів порушень дихального малюнка, частоти або глибини дихання з формуванням недостатньої вентиляції легень і розвитком гіпоксемії та гіперкапнії у дитини, і має назву - гіповентиляційний синдром первинного та вторинного генезу. Проявом первинної патології є вроджений центральний гіповентиляційний синдром.

У другій частині статті наведені власний клінічний випадок виявлення у новонародженої дитини синдрому вродженої центральної альвеолярної гіповентиляції. Клінічний інтерес представляє перебіг і діагностика даного захворювання у дитини з епізодичною гіповентиляцією, гіпоксемією і гіперкапнією з перших днів життя при відсутності метаболічних, кардіо - респіраторних і нейроім'язових захворювань.

**Ключові слова:** новонароджені; апное уві сні; порушення дихання

Вроджені розлади дихання уві сні представляють собою гетерогенну групу клінічних синдромів, що формуються при виникненні під час сну визначених феноменів порушень дихального малюнка, частоти або глибини дихання з формуванням недостатньої вентиляції легень і розвитком гіпоксемії та гіперкапнії. Ця патологія об'єднується в так званий гіповентиляційний синдром, який в свою чергу буває первинним та вторинним.

Первинний, або вроджений центральний гіповентиляційний синдром (congenital central hypoventilation syndrome - CCHS) – це рідкісне аутосомно-домінантне захворювання, яке характеризується порушенням автономного контролю над процесом дихання, зниженням чутливості до гіпоксії та гіперкапнії за відсутності нервово-м'язових, легеневих, кардіальних порушень або уражень стовбура мозку. CCHS-синдром починає проявлятися в період новонародженості, маскує безліч захворювань та вимагає виключення різноманітних станів з альвеолярною гіповентиляцією [1].

За сучасними даними у світі нараховується всього 1000 випадків цього рідкісного захворювання, незалежно від національності, раси та статі. У новонароджених поширеність цього стану складає 1 випадок на 200 000 народжених живими. Захворюваність у кілька разів вища в індустріально розвинутих країнах, що, ймовірно, пов'язано з частішим виявленням патології завдяки високому рівню розвитку медицини загалом та неонатології зокрема [2,3,4].

Вперше даний синдром, відомий також як «синдром прокляття русалки», синдром Ундіни, був відкритий J.Severinhaus та R.Mitchel в у 1962 році. За давньою германською легендою, німфа Ундіна закохалася в людину. За зраду він був покараний тим, що повинен був контролювати всі функції свого організму, у тому числі, дихання. Коли він заснув, дихання його зупинилося і він помер. У даний час термін «синдром Ундіни» вважається некоректним, тому що багато хворих не

перестають зовсім дихати уві сні [3].

Порівняно недавно, у 2003 році, було виявлено, що молекулярно-генетичною причиною гіповентиляційного синдрому є мутація в гені Thox 2b хромосоми 4p12. Цей ген кодує транскрипційний фактор, який бере участь в регуляції експресії генів, відповідальних за розвиток автономної нервової системи. Більше 90% пацієнтів є гетерозиготними носіями так званої PARM (polyalanin repeat mutation) мутації, яка характеризується експансією GCN-повторів і збільшенням кількості аланіну - від 24 до 33, з генотипами 20/24 - 20/33 (нормальний генотип - 20/20). Решта 10% пацієнтів мають NPARM (Non-PARM) мутації в гені Thox 2b. Виявлено прямо пропорційну залежність між кількістю поліаланінових повторів і ступенем тяжкості автономної дисфункції [5].

Класичний CCHS-синдром характеризується адекватною вентиляцією в стані фізичної активності, але гіповентиляцією з нормальною частотою дихання і поверхневим диханням під час сну; більшість уражених дітей гіповентилюються і в тому, і в іншому стані. У періоді новонародженості пацієнти, як правило, мають обидва ці порушення. У таких пацієнтів захворювання проявляється вже в перші години життя і характеризується ціанозом і збільшенням рівня вуглекислого газу, але бувають пацієнти і з більш пізньою маніфестацією гіповентиляційного синдрому. При цьому часто є фізіологічні і анатомічні прояви генералізованої дисфункції автономної нервової системи (ANS): порушення розвитку структур, що походять з «неврального гребеня»; нейрокрістопатії, порушення функції окоорухових нервів. Нейрокрістопатії включають хворобу Гіршпрунга - вроджена відсутність парасимпатичних внутрішніх гангліозних клітин переднього відділу кишечника, яке спостерігається у 16-20% пацієнтів з CCHS-синдромом, що носить назву HADDAD-syndrome на ім'я автора, який описав його в 1978 р. Пухлини, що походять

з неврального гребеня, включають нейробластому, гангліонеїрому і гангліонеїробластому, спостерігаються у 5-6% дітей з ССНС-синдромом [4, 5, 6].

Слід зазначити неефективність пренатальної діагностики захворювання. Дещо частіше у вагітних виявляють збільшення кількості навколоплідних вод, зниження рухової активності плода. Пологи, як правило, проходять нормально. Відразу після народження маніфестують прояви ССНС-синдрому: ціаноз шкіри, відсутність самостійного дихання, крику, зниження ЧСС. Діти отримують низьку оцінку за шкалою Апгар, підлягають негайній реанімації. При цьому діагностується різноманітна перинатальна патологія. Практично всі новонароджені з цієї патологією, у зв'язку з неефективністю реанімаційних заходів, підлягають інтубації та переведенню на ШВЛ. Реальна верифікація діагнозу можлива лише після стабілізації всіх життєвих показників дитини, що призводить до планової екстубації, на фоні якої знову наростає апное/гіпопное, гіпоксія та гіперкапнія. Проте, навіть тоді діагностика вкрай складна. Дослідження газів крові вказує на недостатність дихання із гіпоксією та гіперкапнією. У дітей має місце порушення ковтання, утруднюється ентеральне вигодовування. Часто зустрічаються випадки захворювання пневмонією [5, 6].

«Золотим» стандартом діагностики являється контроль газів крові в нічний період (PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>); електроенцефалографія в нічний та денний періоди; холтерівське моніторування ЕКГ. У випадку виявлення типової для даної нозології клінічної картини рекомендується проведення генетичної діагностики з метою виявлення патології гену Thox 2b [7].

Серед наявних методів лікування ССНС-синдрому кожному пацієнту необхідно підібрати найбільш оптимальний. Всі відомі на сьогодні методи корекції даної патології розподіляються на 4 основні групи:

- 1) неінвазивна вентиляція за допомогою маски (НВМ);
- 2) контрольована вентиляція через трахеостому (КВТ);
- 3) штучна вентиляція легень;
- 4) імплантація водія дихальних рухів діафрагми (ІВД).

Суть методу неінвазивної вентиляції за допомогою маски полягає у використанні в нічний період апарата із подачею повітря через маску, що надягається на обличчя хворого. Перевага методу у неінвазивності, відсутності інфікування, трахеомалації, відсутності порушень мови та ковтання. При використанні вентиляції за допомогою маски відзначається фізіологічний рух повітря в дихальних шляхах. Проте, метод має цілий ряд недоліків. Серед них певні особливості застосування в дітей грудного віку, можливість зісковзування маски під час сну і, як наслідок, припинення дихання або аспірація дихальних шляхів.

Після планової трахеотомії вентиляція хворих здійснюється через трахеостому. Перевага методу полягає в інтенсивному контролі та догляді особливо важких дітей, хорошому доступі до дихальних шляхів хворого, нівелюванні ризику аспірації. Серед недоліків методу – часова обмеженість за-

стосування, часті інфекції дихальних шляхів, небезпека трахеомалації, погана евакуація бронхіального слизу, відсутність надходження повітря через фізіологічні дихальні шляхи, стеноз трахеостоми, порушення ковтання та мови. Сьогодні контролювана вентиляція через трахеостому використовується як тимчасовий метод вентиляції у хворих.

При штучній вентиляції легень створюється градієнт тиску повітря, який дозволяє не лише подати кисень у легені, але й розправити дихальні шляхи та забезпечити адекватну вентиляцію. Переваги методу в надійності та ефективності, можливості використання в дітей грудного віку.

Імплантація водія дихальних рухів діафрагми (ІВД) – найсучасніший метод лікування ССНС-синдрому, який забезпечує незалежність дихання, відсутність прив'язаності хворого до апарату, виражене покращання якості життя. Суть методу полягає в підшкірній імплантації водія ритму у ділянці живота та двох електродів у товщу діафрагмального м'яза. При свідомому самостійному диханні активація водія дихальних рухів не відбувається, оскільки система працює за принципом інгібування власної активності функціонуванням самостійного дихання. При тривалій відсутності дихального руху, що спостерігається в основному вночі і рідше в денний період, система активується, забезпечуючи адекватне дихання через активацію діафрагмального м'яза. Водночас, недоліком методу є необхідність оперативного втручання, заміни елементів водія дихальних рухів, ураження діафрагмальних нервів при тривалій стимуляції [7, 8, 9].

ССНС-синдром – рідкісна патологія сучасності, що зумовлює часті помилки в діагностиці, низьку обізнаність лікарів із цим захворюванням. Водночас важкість перебігу синдрому, його інвалідизуючий характер, стрімкі темпи зростання в країнах західної Європи та майже повна відсутність публікацій, присвячених даній нозології в Україні, примушує звернути на патологію особливу увагу.

Наводимо власний клінічний випадок пацієнтки із вродженим центральним гіповентиляційним синдромом.

Дитина, Д. (дівчинка) народилася 12.02.2015 р.о 20 год. 10 хв. з вагою 3900 г; зростом 50 см; окружністю голови 36 см; окружністю грудної клітки 35 см. Оцінка за шкалою Апгар 8/9 балів, від I вагітності на фоні бактеріурії (при бактеріологічному посіві - кишкова паличка), у 30 тиж. - пролікована; багатоводдя; анемія в анамнезі. Пологи I, запізнілі, у 42 тиж., на фоні слабкої пологової діяльності, проведена амніотомія, навколоплідні води: передні - чисті, задні - брудно забарвлені.

Стан дитини після народження задовільний, закричала відразу, проведена санація верхніх дихальних шляхів. Через 15 хв. після народження відмічалось погіршення стану, генералізований ціаноз, акроціаноз. Після O<sub>2</sub>-терапії, тактильної стимуляції шкіра порожівіла, акроціаноз, періодично ознаки наростання дихальної недостатності (ДН). У першу добу життя дитина на штучній вентиляції легень (ШВЛ) переведена у відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії Київської обласної дитячої лікарні №2 м. Біла Церква. Загальний стан дитини при госпіталізації та в динаміці важкий за рахунок важких дихальних роз-

ладів, патологічної неврологічної симптоматики. За результатами обстежень вогнищ запалення не виявлено, нейросонограма (НСГ) - без патологічних змін, проводилась ШВЛ, СРАР-терапія.

Численні спроби дезінтубації неефективні (через 5-8 год. самостійного дихання - наростання ознак ДН - одноманітна клініка сплюснення дихання з десатурацією без відновлення на передбачуваний гіперкапнії, загальне пригнічення - інтубація).

У віці 14 днів дитина переведена у відділення інтенсивної терапії та ранньої реабілітації дітей з перинатальною патологією клініки «Охматдит» з діагнозом:

«І. Метаболічні порушення вуглеводного обміну? Синдром аспірації меконію. ІІ. Аспіраційна пневмонія. Важкі дихальні розлади. Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, синдром церебрального збудження на фоні загального пригнічення ЦНС. Постгіпоксична кардіоміопатія». При госпіталізації стан дитини тяжкий, на мінімальних параметрах ШВЛ, кисневонезалежна. Клінічно даних за перебіг інфекції, запального процесу немає.

За період перебування у відділенні інтенсивної терапії та ранньої реабілітації дітей з перинатальною патологією клініки «Охматдит» дитина обстежена:

Загальний аналіз крові (в динаміці) без виражених запальних змін, біохімічний аналіз крові (в динаміці) - в межах вікової норми.

НСГ в динаміці - в межах вікових даних. Шлуночкової системи - без ехоструктурних змін.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (ОЧП) - печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза, нирки, наднирники розташовані типово, вікових розмірів, без видимих ехоструктурних змін.

Рентгенографія органів грудної клітки, ОЧП в динаміці - в легенях без вогнищево-інфільтративних змін, куполи діафрагми чіткі, синуси вільні. Кишечник нерівномірно пневматизований.

Дитина постійно консультована в динаміці неврологом, офтальмологом, лікарем центру метаболічних захворювань, генетиком, ендокринологом, отоларингологом, завідуючим кафедрою неонатології НМАПО, професором Є.Є. Шунько, доцентами кафедри неонатології, дитячої анестезіології.

Електроенцефалографія — патерн фізіологічної ЕЕГ і сну з ознаками порушення формування структури сну у вигляді відсутності стадійності та прекурсорів фізіологічного сну (відсутність сонних веретен, К-комплексів). Епілептиформні елементи не виражені. Міжпівкульна асиметрія не зареєстрована.

Люмбальна пункція з метою виключення нейроінфекції: цитоз - 4мг/мкл; глюкоза - 4,71 ммоль/л; білок - 0,033 г/л. ДНК CMV, EBV, HHV6 — не виявлено. Росту мікрофлори не виявлено.

Магнітно-резонансна томографія головного мозку - об'ємної вогнищевої патології в головного мозку не виявлено.

Полісомнографія - відсутність фази глибокого сну у дитини віком 45 тижнів, високий індекс апное-гіпопное (за рахунок гіпопное) з частими десатураціями, поява періодичного дихання: синдром апное/гіпопное важкого ступеню з деструктуризацією сну.

Електроміографія в динаміці - патології діа-

фрагмального нерву не виявлено.

Проведена терапія: метилксантини, антибактеріальна, протигрибкова, протисудомна, гормональна (L-тироксин, солу-кортеф), метаболічна терапія; віт. Д3, глюконат кальцію (перорально).

За результатами обстежень виключено наступні патології: хвороба Помпе, спадкові хвороби обміну: ацилкарнітинів, порушення нервово-м'язової передачі, ендокринні патології, вади розвитку головного мозку.

Згідно клініко-лабораторних та інструментальних даних з 11.03.2015 р. встановлений основний діагноз: вроджений центральний гіповентиляційний синдром.

Клініка захворювання з моменту госпіталізації стала, численні спроби дезінтубації неефективні, поступове виражене сплюснення дихання без форсування вдиху при значній десатурації (до 40-60%) та відсутності явищ паренхіматозної чи обструктивної ДН, відсутність реакції на гіпоксію та гіперкапнію. Методи НШВЛ - без ефекту. Враховуючи можливість самостійного дихання протягом кількох годин для забезпечення мобільності пацієнтки, прийняте рішення про трахеостомію, яка проведена 26.03.2015 р.

26.03.15 проведено молекулярно-генетичне дослідження крові на наявність мутації гену Thox 2b хромосоми 4p 12 - результат позитивний.

Стан дитини за період перебування у ВІТН важкий (за рахунок дихальних розладів, неврологічної симптоматики), з позитивною динамікою: дитина на повному ентеральному харчуванні через шлунковий зонд грудним молоком, преНАН, засвоює по 120,0 мл через 3 год., з моменту госпіталізації на допоміжній ШВЛ (спроби неінвазивної ШВЛ, СРАР-підтримки - без тривалого ефекту) зі спробами дезінтубації та самостійного дихання з поступовим зменшенням об'єму апаратної підтримки; з 1.04.2015 р. - допоміжна ШВЛ в нічний час на 6 годин (ЧД до 20 за хв., з FiO<sub>2</sub> - 0.21) та вдень періодично за потребою.

Для подальшого лікування та спостереження дитина переведена у дитячу лікарню за містом проживання. На момент переведення загальний стан дитини тяжкий за рахунок дихальних розладів, неврологічної симптоматики. Свідомість збережена, на огляд реагує руховою активністю, емоційно відповідно віку. Голова округлої форми, шви зімкнуті, велике тім'ячко (ВТ) 1,0x1,0 см, на рівні кісток черепа, ненапружене. Зіниці d=s, фотореакція жвава. Шкірні покриви блідо-рожеві, теплі, чисті. Слизові рожеві, вологі. Дихання через трахеостомічну канюлю самостійне ШВЛ (ЧД-20 за хв., FiO<sub>2</sub> - 21%; P<sub>in</sub> +17 см H<sub>2</sub>O; P<sub>ex</sub> +5 см H<sub>2</sub>O; T<sub>in</sub> - 0,4 сек.), кисневонезалежна, SaO<sub>2</sub> 88-96%.

Аускультативно - дихання проводиться рівномірно у всіх відділах легень, провідні хрипи. При санації - слизова мокрота у значній кількості з трахеостоми. Кашльовий рефлекс збережений. Тони серця приглушені, ритмічні. Гемодинаміка стабільна. Живіт помірно здутий, доступний глибокій пальпації, м'який, безболісний. Печінка на 2,0 см виступає з-під краю правої реберної дуги, селезінка не пальпується. Перистальтика вислуховується, ентеральне харчування засвоює. Випорожнення та сечовиділення фізіологічні.

Основний діагноз: вроджений центральний гіповентиляційний синдром (CCHS). Стан після опе-

ративного втручання 26.03.2015 р. (трахеостомія).

Ускладнення: вентилятор-асоційована пневмонія, трахеобронхіт. Дихальні розлади важкого ступеню. Постгіпоксична кардіоміопатія. Судомний синдром (купований).

Супутній: Персистуючий фетальний кровообіг: відкрите овальне вікно, гіпертензія легеневої артерії.

#### Література

1. Muzumdar H., Arens R. Central Alveolar Hypoventilation Syndromes. *SleepMedClin*. 2008. № 3. P. 601-615.
2. Острейков И.Ф., Соколов Ю.Ю., Мизерницкий Ю.Л. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (клинический случай синдрома Ундины). *Земский врач*. 2012. № 2. С. 39-42.
3. Mellins R., Balfour H., Turino G., Winters R. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1970. Vol. 49. P. 487-504.
4. Weese-Mayer D., Berry-Kravis E., Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010. Vol. 181. P. 626-644.
5. Weese-Mayer D., Berry-Kravis E., Zhou L. Et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: Analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutation in PHOX2B. *Am J Med Genet A*. 2003. Vol. 123A. P. 267-278.
6. Vanderlaan M., Holbrook C., Wang M., et al. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2004. Vol. 37. P. 217-229.
7. Кривцова Л.А., Дорофеева Л.К., Кологреев В.А., Ламыкина О.П., Сафонова Т.И., Неклюдова Н.А. Клинический случай врожденного центрального гиповентиляционного синдрома. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010. Т. 2, № 2. С. 40-43.
8. Ramesh P., Boit P., Samuels M. Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008. Vol. 93(6). P. 400-403.
9. Ali A., Flageole H. Diaphragmatic pacing for the treatment of congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg*. 2008 May. Vol. 43, № 5. P. 792-796.

#### ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ В НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

*А.В. Воробьева, Е.Е. Шунько, Т.П. Иванова<sup>1</sup>,  
А.Н. Бакаева<sup>1</sup>, Л.В. Никонова<sup>1</sup>, Т.В. Голота*

Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
имени П.Л. Шупика

Национальная детская специализированная  
больница «ОХМАТДЕТ»<sup>1</sup>  
(г. Киев, Украина)

**Резюме.** В статье представлен краткий обзор литературы по врожденной патологии, которая имеет клиническое проявление в виде расстройств дыхания у ребенка во сне. Она представляет собой гетерогенную группу клинических синдромов, формирующихся при возникновении во время сна определенных феноменов нарушений дыхательного рисунка, частоты или глубины дыхания с формированием недостаточной вентиляции легких и развитием гипоксемии и гиперкапнии у ребенка, и называется - гиповентиляционный синдром первичного и вторичного генеза. Проявлением первичной патологии является врожденный центральный гиповентиляционный синдром.

Во второй части статьи описан собственный клинический случай выявления у новорожденного ребенка синдрома врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции. Клинический интерес представляет течение и диагностика данного заболевания у ребенка с эпизодической гиповентиляцией, гипоксемией и гиперкапнией с первых дней жизни при отсутствии метаболических, кардио- респираторных и нейромышечных заболеваний.

**Ключевые слова:** новорожденные; апноэ во сне; нарушение дыхания.

#### Висновок

Вроджена патологія дихання під час сну при хворобах нервової системи у дітей достатньо рідкісна, різноманітна. Вона вимагає специфічного мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування з урахуванням переважаючого типу розладів дихання, віку дитини і локалізації неврологічного ураження.

#### CONGENITAL HYPOVENTILATION SYNDROME IN NEONATAL PRACTICE

*O.V. Vorobiova, Ye.Ye. Shunko, T.P. Ivanova<sup>1</sup>,  
O.M. Bakaieva<sup>1</sup>, L.V. Nikonova<sup>1</sup>, T.V. Holota*

Shupyk National  
Medical Academy  
of Postgraduate Education  
National Children's Specialized Hospital  
«OHMATDET»<sup>1</sup>  
(Kiev, Ukraine)

**Summary.** This article presents a brief review of the literature on congenital disease, the clinical manifestation of which is respiratory failure of a child during sleeping. It is a heterogeneous group of clinical syndromes that are formed when defined phenomena of the respiratory pattern, frequency or depth of breathing disorders with insufficient pulmonary ventilation and child hypoxemia and hypercapnia arise during sleeping and named as primary and secondary hypoventilation syndrome. Central hypoventilation syndrome is a manifestation of primary congenital pathology.

The clinical case of the congenital central alveolar hypoventilation syndrome in the infant is shown in the second part of the article. Clinically interesting is the manifestations and diagnosis of a disease in a child with episodic hypoventilation, hypoxemia and hypercapnia from the first days of life without of metabolic, cardiovascular, respiratory and neuromuscular diseases.

**Keywords:** newborns; sleep apnea; respiratory failure

**Контактна інформація:**

**Шуцько Єлизавета Євгенівна** – доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м.Київ, Україна).

**Контактна адреса:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра неонатології, вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112, Україна

**Контактний телефон:**  
+38(044) 236-09-61, 238-08-58;

**e-mail:** dr\_shunko @ mail.ru

**Контактная информация:**

**Шуцько Єлизавета Євгенівна** – доктор медичних наук, професор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующая кафедрой неонатологии Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика (г.Киев, Украина).

**Контактный адрес:** Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, кафедра неонатологии, ул. Дорогожицкая, 9; Киев, 04112, Украина.

**Контактный телефон:**  
(044) 236-09-61, 238-08-58.

**e-mail:** dr\_shunko @ mail.ru

**Contact Information:**

**Shunko Elizabeth** – MD, Professor, Honored Worker of Science of Ukraine, Head of the Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik (Kyiv, Ukraine)

**Contact address:** National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik Department of Neonatology, Dorogozhitska str., 9; Kyiv, 04112, Ukraine.

**Phone:** (044) 236-09-61, 238-08-58.

**e-mail:** dr\_shunko @ mail.ru

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017  
© О.В. Воробйова, Є.Є. Шуцько, Т.П. Іванова, О.М. Бакаєва,  
Л.В. Ніконова, Т.В. Голота, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017  
© O.V. Vorobiova, Ye.Ye. Shunko, T.P. Ivanova, O.M. Bakaieva,  
L.V. Nikonova, T.V. Holota, 2017

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИЧНУ НЕОНАТОЛОГІЮ RECOMMENDATIONS FOR THE PRACTICAL IMPLEMENTATION OF NEONATOLOGY

УДК: 612.017:577.161.2]:616.98| 053.4  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.16

ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА ІМУННУ  
ВІДПОВІДЬ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ,  
ХВОРИХ НА РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ

Ю.В.Котлова, Т.С.Герасімчук,  
В.О.Сліпко

Запорізький державний медичний університет  
МОЗ України,  
КУ «Дитяча міська багатопрофільна лікарня №5  
(м.Запоріжжя, Україна)

### Резюме

**Мета** - вивчення використання олійної форми вітаміну D<sub>3</sub> в рекомендованих дозах у дітей раннього віку на компенсацію недостатності вітаміну D та на імунну відповідь дітей раннього віку з респіраторною патологією.

**Матеріали та методи.** У 26 дітей раннього віку з гострими вірусно-бактеріальними інфекціями верхніх дихальних шляхів провели дослідження імунограм першого рівня, визначення концентрації метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub>, до і після тижневого курсу препарату D-Vitum Oleofarm Sp., Польща.

**Результати.** У більшості (65,4%) дітей у віці 1-3 років, хворих на гострі вірусно- бактеріальні інфекції дихальних шляхів, встановлено недостатній рівень метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub>. Визначили імуномодулюючу дію метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub>, асоційовану з більшою активністю імунної відповіді IL-2 залежних клітин, цитотоксичних імуоцитів.

**Висновки.** У дітей з більш значним дефіцитом метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> встановлені більш високі темпи відновлення його концентрації при прийомі вітаміну D<sub>3</sub> (спрей-форма D-Vitum). У дітей, які отримували вітамін D<sub>3</sub> (спрей-форма D-Vitum), встановили тенденції у більш активному відновленні фагоцитуючих клітин, індукції гуморальної імунної відповіді.

**Ключові слова:** вітамін D<sub>3</sub>; діти; імунна відповідь; респіраторні інфекції.

### Вступ

Численні епідеміологічні дослідження, проведені як в Україні, так і за кордоном, виявили значну розповсюдженість недостатності вітаміну D серед усіх прошарків населення [1, 5]. Не є виключенням і діти раннього віку, які в силу вікових особливостей не отримують достатню кількість вітаміну D з їжею і не компенсують нестачу вітаміну D інсоляцією, дія якої є сезонно-обумовленою і зменшується в умовах мегаполісу [1,2,4]. Поширеність гіповітамінозу D у дітей згідно сучасних дослідженням сягає 30-100% [4].

В останні роки з'являється все більше даних про імуномодулюючу роль вітаміну D, який через різноманітні механізми регулює всі ланки імунної відповіді, сприяє диференційованій індукції та проліферації клітин імунної відповіді до їх зрілих форм [1,2,7]. Доведена участь вітаміну D у регуляції імуногенезу [3].

Дефіцит вітаміну D у теперішній час розглядається як одна з причин частой респіраторної захворюваності у дітей раннього віку [1,2,8]. Вважається, що концентрація 25(OH)D у сироватці крові більше 30 нг/мл є достатньою, про його недостатність свідчить рівень 21-29 нг/мл, вміст метаболіту 25(OH)D нижчий 20 нг/мл розцінюється як дефіцит [1]. На думку деяких авторів, рівень вітаміну D, що є достатнім для регуляції мінерального обміну, не забезпечує його імуномодулюючої дії [6]. Єдиним способом забезпечити вітаміном D дітей раннього віку в умовах недостатньої інсоляції та неможливості корекції раціону харчарми, багатими на холекальциферол, є додаткове призначення препаратів вітаміну D [1]. Згідно сучасних рекомендацій, вітамін D призначається дітям на другому - третьому році життя в дозі 2000 МО на добу щоденно протягом 30 днів, у подальшому до 3-х річного віку по 2-3 курси на рік

з інтервалами між ними у 3 місяці (курсова доза на рік – 180 000 МО) (Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей, затверджений наказом МОЗ України від 10.01.2005 р. № 9). На думку Майданика В.Г., перевагу слід надавати олійним формам, тому що ліпофільні конформації вітаміну D більше споріднені з рецепторним апаратом і не мають дестабілізуючого ефекту на структуру білків [4].

### Мета дослідження

Мета дослідження - вивчення використання олійної форми вітаміну D<sub>3</sub> в рекомендованих дозах у дітей раннього віку на компенсацію недостатності вітаміну D та на імунну відповідь дітей раннього віку з респіраторною патологією.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідженні прийняли участь 26 дітей віком від 1 до 3 років, які знаходилися на лікуванні у інфекційно-боксованому відділенні КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5» у зв'язку з вірусно-бактеріальними захворюваннями дихальних шляхів. Критерії включення: вік від 12 міс. до 36 міс, відсутність прийому лікарських засобів, до складу яких входить вітамін D. Критерії виключення – синдром мальабсорбції.

У залежності від визначеного рівня вмісту метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові хворі були об'єднані в дві групи. Малюки з недостатнім рівнем та визначеним дефіцитом метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> склали основну групу, до групи порівняння були віднесені діти з оптимальним та достатнім його рівнем. Пацієнтам основної групи була розпочата корекція вітаміном D<sub>3</sub>. Хворим групи порівняння (n=9) вітамін D<sub>3</sub> не призначали.

Дослідження вмісту метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> ста-



ну імунітету проводилося в періоді ранньої реконвалесценції вірусно-бактеріальних захворювань дихальних шляхів в динаміці: до та через 7 днів після початку прийому вітаміну D<sub>3</sub> в дозі 2 тис МО (спрей форма препарату D-Vitum Oleofarm Sp.z.o.o., Польща). Вимірювання концентрації рівня метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> проводилось у лабораторії БРайт-Біо (реагенти фірми Roche, Німеччина; за допомогою автоматичного електрохемілюмінесцентного аналізатора Cobas E 411, країна – виробник Німеччина).

Вивчення показників імунної системи здійснювалося методом прямого розеткоутворення з еритроцитами, вкритими моноклональними антитілами до CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+ (набір реактивів Вітебського медичного університету, м. Вітебськ, Білорусь), тестом відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) - спонтанного та стимульованого (антигеном Staphilococcus), розрахуванням фагоцитарного числа, індексу завершеності фагоцитозу, визначенням рівня IgA, IgG, IgM у плазмі крові методом радіальної імунодифузії в агарі за G. Mancini et al. Статистичну обробку отриманих ре-

зультатів проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 з використанням методів варіаційної статистики.

### Результати та їх обговорення

Визначено рівень вмісту метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові дітей, який у 1 (3,8%) малюка виявився оптимальним, у 8 (30,8%) – достатній, у 15 (57,7%) – недостатнім, у 2 (7,7%) зафіксований дефіцит вітаміну D. Тобто більшість дітей - 17 (65,2%) мала недостатнє забезпечення вітаміном D (група спостереження), їм була розпочата корекція вітаміном D. Середній вміст метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> склав 26,65±4,01 нг/мл у групі спостереження, 41±9,16 нг/мл у групі порівняння.

Спостерігалася різна швидкість насичення сироватки вітаміном D: чим більшим був дефіцит метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub>, тим більший щодобовий приріст його рівня був зафіксований після тижневого прийому вітаміну D і, в середньому, склав при дефіциті – 3,42 нг/мл за добу, при недостатньому рівні – 2,65 нг/мл за добу, 1,59 нг/мл за добу – при достатньому рівні (рис. 1).

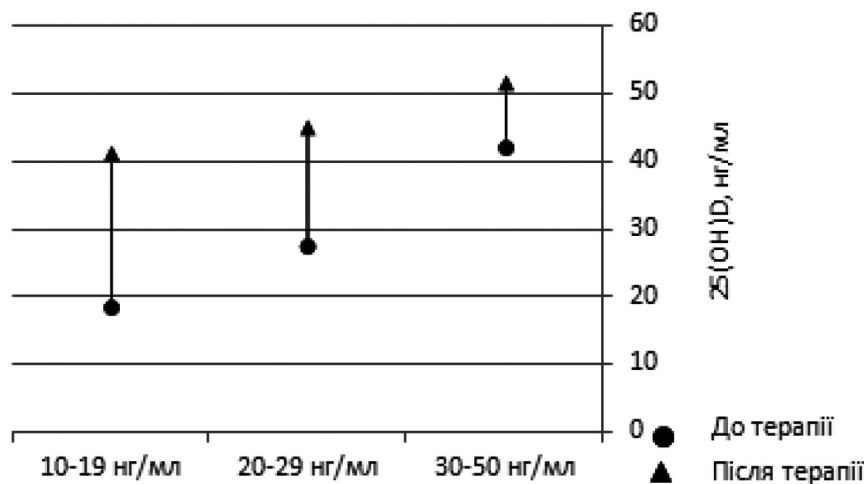


Рис.1 Зміна вмісту 25(OH)D до і після прийому препарату D-Vitum в дозі 2 тис МО впродовж 7 днів

Встановлено статистично достовірні кореляційні взаємозв'язки між рівнем метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> і такими імунологічними показниками в дебюті захворювання у дітей з гострими вірусно-бактеріальними інфекціями дихальних шляхів: відносною ( $r=+0,41$ ;  $p<0,05$ ) і абсолютною ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ) кількістю маркера IL-2 залежної активації клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді (CD25+), відносною ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ) кількістю цитотоксичних лімфоцитів (CD8+).

При проведенні динамічного імунологічного обстеження хворих визначено збільшення показників: CD4+-лімфоцитів, IgG, фагоцитарного індексу, індексу завершеності фагоцитозу, причому в основній групі дітей, які отримували вітамін D, ці показники мали тенденцію до більш високих значень на 7,6%, 2,9%, 5,7%, 3 % відповідно, порівняно з аналогічними показниками у малюків з достатнім вмістом метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> на старті захворювання.

Відновлення концентрації метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> яке відбувалось з різними темпами його збільшення залежно від ступеня дефіциту у дітей, супроводжується більшою активністю імунної відповіді IL-2 залежних клітин, цитотоксичних імуніцитів. Визначені тенденції у більш активному відновленні фа-

гоцитуючих клітин, індукції гуморальної відповіді, що сумарно може характеризувати імуномодулюючу дію вітаміну D<sub>3</sub>. Розвиток гострих вірусно-бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей на тлі недостатності та дефіциту метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub>, вірогідно, може супроводжуватися неповною ерадикацією збудника та сприяти розвитку рекурентних захворювань дихальних шляхів у дітей.

### Висновки

1. У більшості (65,4%) дітей у віці 1-3 років, хворих на гострі вірусно - бактеріальні інфекції дихальних шляхів, встановлено недостатній рівень метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub>.

2. У дітей з більш значним дефіцитом метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> встановлені більш високі темпи відновлення його концентрації при прийомі вітаміну D<sub>3</sub> (спрей-форма D-Vitum).

3. Визначили імуномодулюючу дію метаболіту 25(OH)D<sub>3</sub> асоційовану з більшою активністю імунної відповіді IL-2 залежних клітин, цитотоксичних імуніцитів. У дітей, які отримували вітамін D<sub>3</sub> (спрей-форма D-Vitum), встановили тенденції у більш активному відновленні фагоцитуючих клітин, індукції гуморальної імунної відповіді.

## Література

1. Захарова И.Н., Яблочкова С.В. Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12, № 2. С. 2-7.
2. Знаменська Т.К., Лощак О.О., Куріліна Т.В., Новик І.І. Ефективність сезонного застосування вітаміну D у дітей раннього віку з метою профілактики респіраторних інфекцій. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015. Т. V, № 1. С.113-116.
3. Квашнина Л.В. Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей. Здоровье ребенка. 2013. № 7 (50). С.134-138.
4. Майданник В.Г., Демчук С.М. Современные подходы к профилактике и лечению витамин-D-дефицитного рахита с позиции доказательной медицины. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2015. Т. 8, № 1. С.133-143.
5. Поворознюк В.В., Плутовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / під ред. Поворознюк В.В., Плутовські П. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. 256 с.
6. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2012. Vol. 243. P. 92-102.
7. Linday L.A., Umhau J.C., Shindlededer R.,D., Dolitsky J.N., Holick M.F. Cod liver oil, the ratio of vitamins A and D, frequent respiratory tract infections, and vitamin D deficiency in young children in the United States. Annals of Otology, Rhinology and Laryngology. 2010. Vol. 119. P. 64-70.

### ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ИМУННЫЙ ОТВЕТ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

*Ю.В.Котлова, Т.С.Герасимчук, В.А.Сліпко*

Запорожский государственный университет,  
КУ «Детская городская  
многопрофильная больница №5  
(г. Запорожье, Украина)

#### Резюме

**Цель** – изучить использование масляной формы витамина D<sub>3</sub> для коррекции его недостаточности и влияния на иммунный ответ детей раннего возраста с респираторной патологией.

**Материалы и методы:** у 26 детей раннего возраста с острыми вирусно-бактериальными инфекциями дыхательных путей исследовали иммунограммы первого уровня, концентрацию метаболита 25(OH) D<sub>3</sub> до и после недельного курса препарата D-Vitum (Oleofarm Sp. Польша).

**Результаты.** У большинства (65,4%) детей в возрасте 1-3 лет, больных острыми вирусно-бактериальными инфекциями дыхательных путей, установлено недостаточный уровень метаболита 25 (OH) D<sub>3</sub>. Определили иммуномодулирующее действие метаболита 25 (OH) D<sub>3</sub>, ассоциированное с большей активностью иммунного ответа IL-2 зависимых клеток, цитотоксических иммуноцитов.

**Выводы.** У детей с более значительным дефицитом метаболита 25 (OH) D<sub>3</sub> установлены более высокие темпы восстановления его концентрации при приеме витамина D<sub>3</sub> (спрей-форма D-Vitum). У детей, получавших витамин D<sub>3</sub> (спрей-форма D-Vitum), установили тенденции к более активному восстановлению фагоцитирующих клеток, индукции гуморального иммунного ответа.

**Ключевые слова:** витамин D<sub>3</sub>; дети в возрасте 1-3 года; иммунный ответ; респираторные инфекции.

#### Контактна інформація:

**Котлова Юлія Валентинівна** - кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри дитячих хвороб Запорозького державного медичного університету.

**Контактна адреса:** вул Новгородська 28А, м. Запоріжжя, 69005, Україна.

**Контактний телефон:**

+38(050)4564734

**e-mail:** jkotlova@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0002-6717-7623

#### Контактная информация:

**Котлова Юлия Валентиновна** - кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней Запорожского государственного медицинского университета.

**Контактный адрес:** ул. Новгородская 28А, г. Запорожье, 69005, Украина.

**Контактный телефон:**

+38(050)4564734

**e-mail:** jkotlova@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0002-6717-7623

### EFFECT OF VITAMIN D ON THE IMMUNE RESPONSE IN INFANTS WITH RESPIRATORY INFECTIONS

*J.V.Kotlova, T.S.Gerasimchuk, V.A.Slipko*

Zaporozhye State Medical University  
Children's City  
Hospital №5  
(Zaporozhye, Ukraine)

#### Summary

**The aim** of the investigation is to study the use of oil form of vitamin D<sub>3</sub> for correction the vitamin D deficiency and its influence on the immune response in infants with respiratory infections.

**Materials and methods:** Immunograms of the first level, the concentration of metabolite 25 (OH) D<sub>3</sub> before and after the weekly course of D-Vitum preparation (Oleofarm Sp.Poland) were studied in 26 children of early age with acute viral-bacterial infections of the respiratory tract.

**Results.** In most (65.4%) children aged 1-3 years, with acute viral and bacterial infections of the respiratory tract, is established an insufficient level of metabolite 25 (OH) D<sub>3</sub>. The immunomodulatory effect of metabolite 25 (OH) D<sub>3</sub> associated with a greater activity of the immune response of IL-2 dependent cells, cytotoxic immunocytes was determined.

**Conclusions.** Children with more significant deficit metabolite 25 (OH) D<sub>3</sub> was found a higher rate of recovery of his concentration while taking the D<sub>3</sub> vitamin (spray-form D-Vitum). In children treated with vitamin D<sub>3</sub> (spray-form D-Vitum), was set the trend in the more active restoration of phagocytic cells, the induction of a humoral immune response.

**Keywords:** Vitamin D<sub>3</sub>; Children aged 1-3 years; Immune response; Respiratory infections.

#### Contact Information:

**Kotlova Julia** – PhD, Associate professor, Associate professor of chair of pediatric diseases ZSMU  
Contact address: Novgorodskaya str. 28A, Zaporizhzhya, 69005, Ukraine.

**Phone:** +380504564734

**e-mail:** jkotlova@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0002-6717-7623

УДК: 616-053.32:613.221:664.4.  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.17

## ВИКОРИСТАННЯ БІЛКОВОЇ ДОБАВКИ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХАРЧОВИХ ПОТРЕБ ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

*Д.О.Добрянський*

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького МОЗ України, Україна,  
м. Львів

**Резюме.** Враховуючи унікальні імунобіологічні властивості грудного молока (ГМ) воно рекомендується як пріоритетний продукт харчування передчасно народжених дітей. Проте, вміст поживних речовин в ньому є недостатнім для забезпечення харчових потреб найменших немовлят, а склад – індивідуальним і непостійним, залежачи від терміну гестації і тривалості лактації. Ці особливості зменшують ефективність стандартного збагачення ГМ, яке передбачає додавання визначеної кількості спеціального збагачувача до певного об'єму молока. Дві нові стратегії збагачення (регульоване та цільове) оптимізують споживання макронутрієнтів і позитивно впливають на фізичний розвиток значно недоношених дітей. Реалізація регульованого збагачення, що є реальним в умовах України, неможлива без використання білкової добавки. З її допомогою можливо оптимізувати споживання білка, що має критичне значення для забезпечення належних темпів постнатального фізичного розвитку. Не всі спеціальні суміші для недоношених немовлят також задовольняють харчові потреби найменших новонароджених, зокрема, в білках. Використання білкової добавки дозволяє коригувати вміст білка у спеціальних сумішах, так само сприяючи покращенню довгострокових результатів їх виходжування. Збагачення збільшує осмоляльність кінцевих продуктів, проте, немає доказів впливу цього на ризик виникнення некротизуючого ентероколіту. У цьому огляді представлено сучасні дані про використання збагачених продуктів у харчуванні значно недоношених дітей, а також обговорюються практичні аспекти застосування білкової добавки.

**Ключові слова:** збагачення грудного молока, білкова добавка, харчування, значно недоношені немовлята.

Покращення якості перинатальної допомоги і впровадження нових технологій виходжування передчасно народжених дітей сприяли зростанню показників виживання і зменшенню захворюваності найменших новонароджених немовлят. Проте, навіть у найкращих лікарнях розвинених країн у більшості дітей з дуже малою масою тіла при народженні продовжує виявлятися затримка постнатального фізичного розвитку, яка характеризується значним відхиленням від траєкторії нормального внутрішньоутробного росту [1,2,3]. Це викликає занепокоєння, оскільки відомо, що недостатні темпи фізичного розвитку у цій популяції немовлят вірогідно пов'язані з ризиком віддалених неврологічних наслідків і раннього початку «дорослих» хвороб обміну речовин [4].

Враховуючи важливість проблеми, було запропоновано комплексний підхід до її вирішення [5,6,7]. Він, зокрема, передбачає забезпечення вищого рівня парентерального й ентерального споживання нутрієнтів, скоріше призначення ентерального харчування (ЕХ) і швидше збільшення його об'єму, зміну об'єму ЕХ відповідно до щоденної динаміки маси тіла дитини, електронний моніторинг рівня споживання рідини, енергії і макронутрієнтів, відслідковування індивідуальних траєкторій фізичного розвитку на референтних кривих тощо [8]. Усі провідні огляди стратегій харчування передчасно народжених немовлят останніх років рекомендують раннє постнатальне забезпечення харчових потреб, насамперед в білках й енергії, якщо можливо, ентеральним шляхом [2,3,9,10,11,12]. Однак відомо, що на практиці дуже непросто досягнути належних темпів росту, особливо у дітей з такими поширеними ускладненнями раннього передчасного народження, як бронхолегенева дисплазія (БЛД), некротизуючий

ентероколіт (НЕК), важкі внутрішньошлуночкові крововиливи або сепсис. Якщо ж таких немовлят годувати нативним грудним молоком (ГМ) або сумішами, склад яких не відповідає їх підвищеним харчовим потребам, особливо потребам в білках, то це ще більше ускладнює виконання цього важливого завдання.

Водночас, ГМ вважається пріоритетним продуктом харчування немовлят з дуже малою масою при народженні [13,14,15], оскільки харчування ГМ має харчові, імунологічні, розвиткові, психологічні, соціальні й економічні переваги порівняно з використанням сумішей. Зокрема, у дітей, яких годували ГМ, була вірогідно нижчою захворюваність на БЛД, НЕК і ретинопатію недоношених [16,17]. Доведено також унікальні позитивні довгострокові ефекти харчування ГМ надзвичайно недоношених немовлят щодо когнітивного розвитку у віці 18 і 30 міс, покращення функції зору та ін. [16,18].

Якщо немає можливості годувати значно недоношену дитину материнським молоком або кількість останнього недостатня, альтернативними продуктами харчування є донорське грудне молоко (ДГМ) або спеціальна суміш для передчасно народжених дітей. ДГМ може зберегти деякі нехарчові переваги материнського молока, проте, годування спеціальною сумішшю може забезпечити стає й оптимальне споживання потрібної кількості нутрієнтів [17]. Призначаючи ентеральне харчування (ЕХ) значно недоношеній дитині, завжди необхідно брати до уваги баланс ризиків і переваг вигодовування сумішшю або донорським молоком. Враховуючи, що штучне вигодовування вірогідно підвищує ризик НЕК [19], ДГМ все частіше використовується у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених розвинених країн [20], а

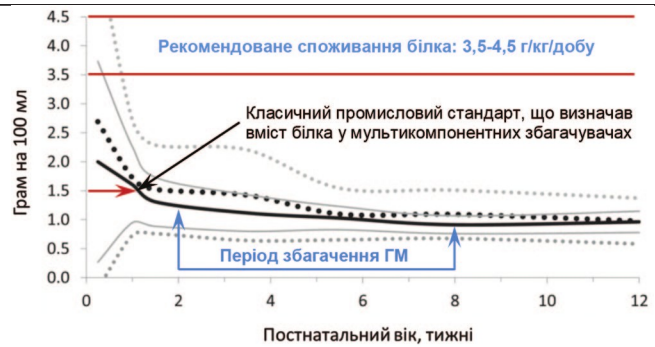
також рекомендується на другій позиції після материнського молока для країн з обмеженими ресурсами [15]. Однак, ДГМ переважно отримують від жінок, які народили доношених дітей, а тому воно має меншу харчову цінність, ніж молоко матері недоношеної дитини. В Україні в даний час ведеться підготовча робота щодо створення банків грудного молока, легалізації їх роботи і використання ДГМ.

Хоча молоко жінок, які народили передчасно, має вищу енергетичну щільність, містить більше білка, натрію, цинку і кальцію, ніж молоко породіль, які доносили вагітність, його споживання, як правило, також не забезпечує підвищених харчових потреб, пов'язаних з незрілістю, наявними захворюваннями, а також високими темпами росту і розвитку найменших новонароджених [10]. Позитивні імунологічні ефекти вигодовування таких дітей виключно ГМ, зокрема, зменшення захворюваності, у більшості сучасних досліджень поєднувались з вірогідно гіршими показниками постнатального фізичного розвитку (ПФР) [17]. Це визначає необхідність додатково збагачувати ГМ нутрієнтами, вміст яких є недостатнім для забезпечення відповідних потреб. Така клінічна практика є сучасним стандартом розвинених країн [17,21,22].

### Стандартне збагачення ГМ

Згідно з класичною концепцією стандартного збагачення ГМ, склад останнього умовно вважався стандартним і незмінним, а тому рекомендувалось додавання певної кількості збагачувача до визначеної кількості молока [23]. Зокрема, вміст білка у таких продуктах був орієнтований на його концентрацію у ГМ на рівні 1,5 г/дл (рис. 1) [21]. Стандартні мультикомпонентні збагачувачі, містять білки, вуглеводи, жири, електроліти, кальцій, фосфати, вітаміни і мікроелементи, доступні у вигляді порошку або в рідкій формі. Білок може бути гідролізованим або інтактним, отримуватись з коров'ячого або людського молока. Енергетична цінність збагачувачів є майже однаковою, але склад може істотно відрізнятись. Сучасні рідкі збагачувачі (поки що не доступні в Україні) порівняно з порошковими аналогами містять більше нутрієнтів, насамперед, білка, а їх використання сприяє досягненню кращих показників фізичного розвитку значно недоношених немовлят [24]. У рекомендованих дозах стандартні мультикомпонентні збагачувачі можуть забезпечувати споживання додаткових 1-1,5 г/дл білка, до 1 г/дл жиру і 0,4-3,4 г/дл вуглеводів [17].

Нещодавній систематичний огляд 41 дослідження, який включив дані 843 матерів передчасно народжених дітей і 2299 жінок, які народили в строк, вкотре засвідчив наявність значних індивідуальних відмінностей ГМ за вмістом енергії, білка, лактози, олігосахаридів, жиру, фосфору і кальцію, а також залежність його складу від післяпологового і гестаційного віку. Ці відмінності є більшими серед матерів, які народили передчасно (рис. 1). Крім того, було показано, що рівні макро- і нутрієнтів у ГМ не корелюють між собою і вміст будь-якого з них не можна прогнозувати на підставі інформації про концентрацію іншого [25].



**Рис. 1 Динаміка вмісту білка у грудному молоці (ГМ) залежно від терміну гестації і постнатального віку [25].**

**Суцільна чорна жирна лінія** – середній вміст білка у ГМ матерів доношених дітей;

**пунктирна чорна жирна лінія** – середній вміст білка у ГМ матерів, які народили передчасно;

**відповідні сірі лінії** – (±) 2 стандартні відхилення (SD)

Отже, в кожному конкретному випадку значно недоношеної дитини стандартне «сліпе» збагачення ГМ насправді може не запобігати харчовому дефіциту і не зменшувати ризику затримки ПФР. Чим пізніше розпочинається збагачення, тим більшою є така ймовірність (рис. 1). Тому, незважаючи на те, що цей підхід загалом сприяє кращому ПФР новонароджених з дуже малою масою [16], наявні дані свідчать, що стандартне збагачення ГМ може не забезпечувати харчових потреб близько 35-40% таких немовлят (табл. 1). Фактично, майже 60% значно недоношених дітей можуть мати затримку ПФР за умови годування стандартно збагаченим ГМ [26]. Основною причиною їх недостатнього постнатального росту вважається субоптимальне споживання білка [11,27,28,29]. Водночас, спроба корекції дефіциту білка збільшенням дози стандартного мультикомпонентного збагачувача, що практикувалось раніше, може призводити до надмірного споживання інших нутрієнтів, а тому не рекомендується у даний час (табл. 1).

Емпіричні дані свідчать, що досягнути внутрішньоутробних темпів росту дитини з дуже малою масою тіла при народженні можна за умови споживання щонайменше 3 г/кг/добу білка [10,13,29,30], причому, збільшення маси продовжує прямо пропорційно залежати від рівня споживання білка до досягнення показника 4,5 г/кг [13]. Збільшення маси тіла за рахунок підвищеного забезпечення калоріями (рівень споживання білка < 3-3,5 г/кг/добу) супроводжується патологічним формуванням жирової тканини, чого не буває під час внутрішньоутробного розвитку. Враховуючи наявність дефіциту білків практично у всіх найменших недоношених немовлят на момент досягнення повного об'єму ЕХ, відповідні потреби можуть становити 4-4,5 г/кг/добу [13]. Після досягнення дитиною постменструального віку 38 тиж або маси тіла 2000 г потреба в білках зменшується приблизно до 2 г/кг/добу.

Щоби компенсувати недостатній вміст макро- і нутрієнтів у ГМ і забезпечити потрібний рівень їх споживання значно недоношеними дітьми, на сьогодні використовують два альтернативні підходи до збагачення грудного молока.

Таблиця 1

**Забезпечення харчових потреб надзвичайно недоношених немовлят  
(масою тіла при народженні < 1000 г) під час вигодовування нативним  
і стандартно збагаченим ГМ (із розрахунку 1 г білка на 100 мл молока)  
на четвертому тижні лактації [22]**

Нутрієнт	Потреба на кг/добу	Потреба на 100 ккал	Нативне грудне молоко на 100 ккал	Збагачене грудне молоко на 100 ккал
Енергія, ккал	110-135	-	-	-
Білок, г	4,0-4,5	3,6-4,1	1,8	2,75
Кальцій, мг	184	170	37	156
Фосфор, мг	126	116	21	94
Магній, мг	6,9	6,4	4,8	6,6
Натрій, ммоль	3,3	3,0	1,8	2,4
Калій, ммоль	2,4	2,2	1,9	2,6
Хлориди, ммоль	2,8	2,6	2,4	2,9
Залізо, мг	2,0	1,85	0,13	1,9
Цинк, мг	1,5	1,4	0,54	1,5
Мідь, мкг	120	111	56	102

### Регульоване збагачення ГМ

Регульоване збагачення ГМ передбачає контроль відповідності вмісту білка у збагаченому молоці потребам конкретної дитини шляхом визначення вмісту сечовини у сироватці крові немовляти. Цей показник вважають сурогатним маркером метаболічної реакції на рівень споживання білка. Відповідно кількість збагачувача змінюють залежно від отриманих показників [17,21,23,32]. Якщо вміст сечовини у сироватці крові є меншим, ніж 3,2 ммоль/л, використовують додаткове збагачення. Якщо цей показник перевищує 5 ммоль/л, призначають меншу кількість збагачувача або білкової добавки [32].

Ефективність і безпеку цього методу продемонстровано з використанням порошкоподібного мультикомпонентного збагачувача і порошку білкової добавки [32,33,34]. Регульоване збагачення ГМ з використанням білкової добавки є оптимальним, оскільки дозволяє уникнути надмірного споживання інших нутрієнтів [28].

В одному з останніх обсерваційних досліджень споживання білка на рівні 4 г/кг/добу (стандартний збагачувач плюс білкова добавка; n=29) порівняно зі стандартним збагаченням ГМ (2,8 г білка/кг/добу; n=29) забезпечувало достовірно кращу динаміку маси і довжини тіла, а також обводу голови у дітей з гестаційним віком  $\leq 32$  тиж [33]. Білок додавали з розрахунку 0,55 г на кожні 100 мл ГМ, якщо вміст сечовини у сироватці крові був меншим, ніж 3,2 ммоль/л, і зменшували на 0,55 г/дл, якщо цей біохімічний показник був у межах 5,0-7,14 ммоль/л. Якщо ж рівень сечовини у крові дорівнював або перевищував 7,14 ммоль/л, білкову добавку відміняли на тиждень.

Основним теоретичним недоліком цього методу збагачення ГМ є неможливість оптимізації рівня споживання інших макронутрієнтів. Водночас, саме забезпечення білком у даний час вважається ключовим для досягнення потрібних темпів постнатального росту значно недоношених немовлят і відповідно – покращення результатів їх виходжування [11, 27,28,29].

### Цільове (індивідуалізоване) збагачення ГМ

Цільове або індивідуалізоване збагачення ГМ передбачає диференційовану компонентну ко-

рекцію попередньо визначеного складу ГМ, яке отримує дитина, щоб забезпечити рекомендоване споживання нею всіх макронутрієнтів [17,35,36]. Реалізація цієї стратегії неможлива без використання сучасних методів визначення складу ГМ, зокрема, інфрачервоної спектроскопії [37], і спеціальних монокомпонентних збагачувачів – білкового, жирового і вуглеводного. Хоча практичну можливість і доцільність цільового збагачення ГМ вже продемонстровано [35], все ще не відомо, чи ця стратегія має суттєві переваги порівняно з іншими [38].

Отже, для забезпечення харчових потреб значно недоношених немовлят за допомогою стандартного, регульованого і цільового збагачення ГМ використовують різні підходи [39]. Стандартне збагачення оптимізують, якщо у дитини виявляється затримка ПФР. Сучасним варіантом такої оптимізації є регульоване збагачення, яке за допомогою біохімічного маркера додатково враховує метаболічну реакцію на кількість спожитого білка. Оскільки в основі цих двох методів лежить оцінка певних досягнутих результатів, у разі їх використання існує ризик вигодовування дітей неадекватним за складом ГМ. Проте, за умови використання регульованого збагачення такий ризик є суттєво меншим. Цільове ж збагачення має теоретичні переваги, забезпечуючи індивідуальну корекцію попередньо визначеного складу ГМ й досягнення потрібного вмісту макронутрієнтів у ньому. Такий підхід забезпечує відповідність складу ГМ харчовим потребам дитини. З іншого боку цільове збагачення ГМ є вартісним, трудомістким, забирає багато часу, потребує додаткового сучасного обладнання і персоналу, що суттєво обмежує його практичність і перспективність широкого впровадження, особливо у країнах з обмеженими ресурсами [38].

Оскільки порівняно зі стандартним збагаченням ГМ регульоване збагачення має переваги щодо забезпечення кращих показників ПФР значно недоношених немовлят, а також відсутні будь-які технічні обмеження щодо його практичного впровадження, саме цей метод має найбільші перспективи успішного використання в умовах України.

### Потенційні побічні ефекти збагачення ГМ

Очевидно, що вже на сьогодні багаторічна клі-

нічна практика збагачення грудного молока не лише покращила фізичний розвиток значно недоношених немовлят, а і результати виходжування цієї категорії дітей найвищого перинатального ризику загалом [21,22]. Проте, як і будь-яке інше втручання, ця технологія може мати деякі побічні ефекти, яких потрібно уникнути або звести до мінімуму.

**Підвищена осмоляльність.** Осмоляльність – осмотична концентрація розчину, виражена кількістю осмолів (Осм) розчиненої речовини на кілограм розчинника (осмолярність – кількість осмолів (Осм) розчиненої речовини на літр розчину). Осмоль – одиниця осмотичної концентрації, еквівалентна кількості розчиненої речовини, яка дисоціює у розчині з утворенням одного молекулярного частинки. У даний час рекомендується використовувати показник осмоляльності, оскільки додавання будь-якої речовини до певної кількості розчинника змінює об'єм кінцевого розчину, отже показник осмолярності є менш точним.

У 1976 р. Американська академія педіатрії рекомендувала підтримувати осмолярність продуктів ЕХ для новонароджених на рівні, не вище 400 мОсм/л (осмоляльність  $\approx$  450 мОсм/кг) [40]. Ця рекомендація лишається актуальною на сьогодні, незважаючи на те, що вона ґрунтувалась на опісі серії клінічних випадків і результатах невеликого рандомізованого дослідження, які походили з 70-х рр. минулого століття. У той час суміші для немовлят мали високу осмолярність (понад 650 мОсм/л) і це пов'язало з ризиком виникнення НЕК. Осмоляльність сучасних сумішей, як правило, не перевищує 360 мОсм/кг. Порошкові збагачувачі дійсно можуть збільшувати природну осмоляльність грудного молока ( $\approx$  300 мОсм/кг) до 360-440 мОсм/кг залежно від їх складу. Дані щодо осмоляльності у дослідженні, яке вивчало цільове збагачення ГМ (650 проб ГМ) свідчать, що осмоляльність збільшувалась від  $298 \pm 7$  мОсм/кг для нативного ГМ до  $436 \pm 13$  мОсм/кг (максимум – 477 мОсм/кг) для збагаченого ГМ [35].

Додатково істотно збільшують осмоляльність мінеральні і вітамінні добавки, проте на сьогодні немає доказів причинно-наслідкового зв'язку між високою осмоляльністю продуктів ЕХ значно недоношених новонароджених і ризиком НЕК [41]. Водночас, годування збагаченим молоком за рахунок вищої осмоляльності може сповільнювати звільнення шлунка [42], що, однак, не супроводжується будь-якими негативними клінічними наслідками [39,41].

Додавання 1 г гідролізованого білка (саме такий білок входить у склад білкової добавки (БД)

Nutrilon, доступної в Україні) до 100 мл ГМ збільшує осмоляльність кінцевого розчину приблизно на 38 мОсм/кг. Розрахувати відповідний показник можна за рівнянням [43]:

$$\text{мОсм/кг} = 37,9 \times \text{Б} - 0,3;$$

де Б – кількість гідролізованого білка (г), додана у 100 мл ГМ.

Інші потенційні негативні ефекти. Описані знижена абсорбція білків й індукція метаболічного ацидозу, пов'язані із застосуванням сучасних рідких форм збагачувачів [44,45]. Оскільки зазначені ефекти можуть негативно впливати на фізичний розвиток і порушувати мінеральний склад кісткової тканини немовлят, використання таких продуктів вимагає додаткових моніторингу і вивчення.

### Практичні аспекти збагачення ГМ

**Показання до збагачення ГМ.** У розвинених країнах рекомендується збагачувати ГМ для всіх немовлят, які народились при терміні гестації менше 32 тиж, і за додатковими показаннями (зокрема, затримка ПФР) – для дітей з терміном гестації 32-36 тиж [14,17,22]. Для країн з обмеженими ресурсами, ВООЗ рекомендує збагачувати ГМ для дітей з дуже малою масою тіла при народженні лише у разі встановлення факту затримки ПФР [15].

Коли починати збагачування ГМ. Відповідно до сучасних рекомендацій для розвинених країн, збагачувати ГМ розпочинають після досягнення добового об'єму ЕХ 50 мл/кг з тим, щоби забезпечити адекватне збагачення з об'ємом 100 мл/кг/добу [12].

### Як розпочинати збагачування ГМ

1. Якщо використовується мультикомпонентний збагачувач, спочатку упродовж 3 днів до ГМ додають половину від рекомендованої виробником кількості збагачувача з розрахунку на 100 мл молока. За умови доброї толерантності протягом наступних 3 днів подвоюють кількість збагачувача, досягаючи рекомендованої дози (стандартний рівень збагачення), після чого продовжують збільшувати добовий об'єм харчування і спостерігати за толерантністю до збагаченого ГМ.

2. Якщо використовується БД Nutrilon, яка містить гідролізат сироваткового білка і казеїну (табл. 2), упродовж 3 днів її призначають з розрахунку половини вмісту пакетика ( $\approx$  0,5 г порошку, що містить 0,41 г білка) на 100 мл ГМ. За умови доброї толерантності протягом наступних 3 днів подвоюють кількість, досягаючи 1 г (1 саше)/100 мл ГМ, після чого продовжують збільшувати добовий об'єм харчування і спостерігати за толерантністю до збагаченого ГМ.

Таблиця 2

Склад 1 г (1 пакетик) білкової добавки Nutrilon

Компонент											
Енергія (ккал)	Білки (г)	Вуглеводи (г)	Жири (г)	Натрій (мг)	Калі (мг)	Хлориди (мг)	Кальцій (мг)	Фосфор (мг)	Магній (мг)	Селе (мкг)	Марганець (мкг)
3,4	0,82	0,022	0,001	7,76	12,26	0,66	5,24	5,16	0,46	0,27	2,1

Як збагачувати малі об'єми молока. Суть техніки полягає в тому, що зменшується не кількість порошку, а певний невеликий об'єм молока, в яко-

му початково розчиняють увесь вміст пакетика добавки або збагачувача.

Наприклад, нам потрібно розпочати збагачення

ГМ для дитини масою 1000 г. Для цього вміст 1 пакетика (саше) БД повністю розчинити у 10 мл зцідженого ГМ. 1 мл цього збагаченого ГМ (решту вилити!) додати до 19 мл нативного молока. Отже, 20 мл отриманого збагаченого ГМ міститимуть 0,1 г БД (або 0,082 г додаткового білка) й отримана концентрація відповідатиме вмісту 0,5 г добавки у 100 мл молока.

Відповідно до сучасних рекомендацій ці 20 збагаченого молока можна зберігати в холодильнику не довше 6 годин і їх буде достатньо для 3 годувань такої дитини. Після цього потрібно буде приготувати ще 2 порції по 20 мл збагаченого ГМ, які будуть використані для наступних 5 годувань (разом 8 годувань на добу). Отже, 50 мл збагаченого ГМ (разова порція для такої дитини становить 6 мл) забезпечать добове споживання приблизно

0,21 г додаткового білка, чого достатньо для початку збагачення. БД незначно збільшить осмоляльність збагаченої таким чином порції молока приблизно на 18,7 мОсм/кг. Отже, сумарна осмоляльність збагаченого ГМ становитиме приблизно 318,7 мОсм/кг, що зі значним запасом відповідає нормативним рекомендаціям.

Щоб отримати порцію 10 мл для дитини масою 500 г до 9,5 мл нативного молока додають 0,5 мл збагаченого ГМ (1 пакетик на 10 мл). Починаючи збагачення ГМ (добовий об'єм – 50 мл/кг), для дітей масою 1,0-1,5 кг доцільно так само збагачувати 30 мл ГМ (1,5 мл з 10 мл, у яких розчинено вміст 1 пакетика, додати до 28,5 мл ГМ) (табл. 3). Аналогічні розрахунки здійснюють для добових об'ємів ГМ 60-90 мл/кг.

Таблиця 3

## Розрахунки для збагачення білковою добавкою Nutrilon малих об'ємів ГМ

Маса тіла дитини (г)	Добовий об'єм ГМ – 50 мл/кг (початкове збагачення – 0,5 г/100 мл)					Добовий об'єм ГМ – 100 мл/кг (стандартне повне збагачення – 1,0 г/100 мл)						
	Добовий об'єм ГМ (мл)	Разовий об'єм ГМ (мл) <sup>1</sup>	Об'єм 3 годувань (мл)	Об'єм ГМ, що збагачують (мл)	Додатковий білок (г/добу)	Добовий об'єм ГМ (мл)	Разовий об'єм ГМ (мл) <sup>1</sup>	Об'єм 3 годувань (мл)	Об'єм ГМ, що збагачують (мл)	БД (г)	Співвідношення об'ємів ГМ (мл) <sup>2</sup>	Додатковий білок (г/добу)
1500	75	9	27	30	0,31	150	19	57	60	0,6	6/54	1,23
1400	70	9	27	30	0,29	140	18	54	60	0,6	6/54	0,57
1300	65	8	24	30	0,27	130	16	48	50	0,5	5/45	0,53
1200	60	8	24	30	0,25	120	15	45	50	0,5	5/45	0,49
1100	55	7	21	30	0,23	110	14	41	50	0,5	5/45	0,45
<b>1000</b>	<b>50</b>	<b>6</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>0,21</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>0,4</b>	<b>4/36</b>	<b>0,41</b>
900	45	6	18	20	0,18	90	11	33	40	0,4	4/36	0,37
800	40	5	15	20	0,16	80	10	30	30	0,3	3/37	0,33
700	35	4	12	20	0,14	70	9	27	30	0,3	3/37	0,29
600	30	4	12	20	0,12	60	8	24	30	0,3	3/37	0,25
500	25	3	9	10	0,10	50	6	18	20	0,2	2/18	0,21

**Примітки:** 1 – із розрахунку 8 годувань на добу; 2 – співвідношення між порціями збагаченого (1 пакетик на 10 мл) і нативного ГМ.

Після досягнення добового об'єму харчування 100 мл/кг потрібно вже забезпечити додаткове споживання 1 г/кг БД на кожні 100 мл ГМ. Відповідно до 20-60 мл молока (приблизний об'єм 3 годувань) потрібно додати 0,2-0,6 г БД.

Практично так само у 10 мл ГМ розчиняють вміст 1 пакетика БД, після чого додають 2-6 мл із цих збагачених 10 мл до певної кількості нативного ГМ, щоб отримати приблизний об'єм 3 годувань (табл. 3). Після кожних 3 годувань процедуру повторюють.

На відміну від збагачення суміші (див. далі) під час стандартного збагачення молока, завжди додають БД з розрахунку 1 г на 100 мл ГМ. Осмоляльність кінцевого продукту за умови стандартного збагачення становитиме  $\approx 337,4$  мОсм/кг.

Наприклад, для дитини масою 1000 г за умови добового об'єму ЕХ 100 мл/кг потрібно додати 0,4 г БД до 40 мл ГМ (табл. 3). Для цього 4 мл з 10 мл, у яких розчинено вміст 1 пакетика, слід додати до 36 мл нативного ГМ (збагачено 40 мл, яких вистачить на 3 годування; 1 порцію дають відразу після збагачення, а 2 інші зберігають в холодильнику). Для дитини масою 1500 г 6 мл із 10 мл, у яких розчинено вміст 1 пакетика, додати до 54 мл молока

(збагачено 60 мл, яких вистачить на 3 годування). Після кожних 3 годувань процедуру повторюють.

Аналогічні розрахунки здійснюють для добових об'ємів ГМ > 100 мл/кг.

Техніка регульованого збагачення зцідженого ГМ

- Після 3 днів споживання стандартної кількості збагачувача (1 саше білкової добавки на 100 мл молока) визначають вміст сечовини у сироватці крові дитини:

- якщо концентрація сечовини в крові менше 3,21 ммоль/л, кількість БД збільшують на 0,5 г на 100 мл молока – протягом тижня щодня додають 1,5 г БД з розрахунку на 100 мл нативного ГМ (наприклад, якщо для стандартного збагачення для дитини масою 1500 г до 60 мл молока потрібно було додати 0,6 г добавки [табл. 3], то зараз ця кількість збільшується в 1,5 разу, тобто до 0,9 г БД, – відповідно 9 мл збагаченого ГМ (1 пакетик БД на 10 мл) потрібно додати до 51 мл нативного ГМ, щоб отримати 60 мл збагаченого молока з концентрацією 1,5 г БД на 100 мл ГМ);

- якщо концентрація сечовини у крові становить 3,21-5,0 ммоль/л, протягом тижня продовжують додавати до ГМ ту саму кількість збагачувача і/або БД;

- якщо концентрація сечовини у крові більше 5,0 ммоль/л, але не перевищує 7,14 ммоль/л, протягом тижня годують дитину ГМ зі зменшеним (на 0,5 г на 100 мл ГМ) вмістом БД;

- якщо концентрація сечовини у крові  $\geq 7,14$  ммоль/л відмінюють БД на тиждень.

● Визначають вміст сечовини у крові щотижня і діють відповідно до рекомендацій попереднього пункту. Максимальна кількість доданої БД не повинна перевищувати 2,0 г/100 мл ГМ.

● Після одержання 2 результатів вмісту сечовини у сироватці крові у межах 3,21-5,0 ммоль/л рутинний моніторинг показника припиняють.

Найважливіші загальні вимоги до техніки збагачення ГМ

● Збагачувачі ГМ використовують відповідно до рекомендацій і вимог компанії-виробника.

● Збагачувач додають до зцідженого ГМ безпосередньо перед годуванням дитини (однак, збагачене молоко може зберігатись в призначеному для цього холодильнику не довше 6 год).

● Процедуру здійснюють, ретельно дотримуючись вимог асептики.

● Процедуру виконує спеціально підготовлена медична сестра або навчена мати дитини (під контролем медичного персоналу). Збагачення невеликих об'ємів молока виконує лише медичний працівник.

● Після додавання призначеної кількості збагачувача (білкової добавки) до певної кількості молока делікатно струшують пляшечку до повного розчинення порошку.

● Пляшечку зі збагаченим молоком обов'язково маркують, зазначаючи час збагачення, прізвище дитини, для якої воно призначене, і деталі збагачення.

● Годування розпочинають протягом 10 хв після збагачення молока.

● Збагачене ГМ НЕ зігрівають у кімнатній температурі – для цього використовують теплу воду.

Використання білкової добавки Nutrilon для збагачення спеціальних сумішей

Щоби забезпечити харчові потреби надзвичайно недоношених новонароджених немовлят (маса тіла < 1000 г) в білках (4,0-4,5 г/кг/добу або 3,6-4,1 г на 100 ккал), спеціальна суміш повинна міс-

тити у 100 мл більше 3 г білка. Однак, така суміш за цим показником не буде відповідати потребам більших немовлят (масою 1000-1750 г), оскільки забезпечуватиме надмірне і потенційно небезпечне споживання білка. Беручи до уваги той факт, що кількість дітей у ваговій категорії 1000-1750 г у разі перевищує відповідну кількість у категорії < 1000 г, економічно доцільно орієнтувати основний продукт харчування на потреби більших недоношених новонароджених. Забезпечити ж потреби значно меншої частки найменших немовлят можна, скоригувавши вміст білка у такій суміші за допомогою БД, оскільки концентрація інших макро- і мікронутрієнтів у сучасних продуктах є належною.

Отже, потребу коригувати споживання білка слід визначати у всіх надзвичайно недоношених дітей (маса тіла при народженні < 1000 г), яких годують в об'ємі  $\geq 100$  мл/кг спеціальною сумішшю зі вмістом білка менше 3 г/100 мл. Як і у випадку збагачення ГМ, за умови прийнятної толерантності ЕХ, така корекція сприятиме скороченню періоду парентерального харчування, що є надзвичайно важливим.

На відміну від ГМ склад спеціальних сумішей для недоношених немовлят відомий, що дозволяє точно розрахувати потреби корекції (табл. 4-5). Наприклад, додавання БД до суміші Nutrilon Передчасний догляд у кількості, зазначеній у табл. 4, дозволяє зменшити парентеральне введення білка. Водночас, у разі все ще відносно невеликого добового об'єму ЕХ (< 100 мл/кг) не рекомендується коригувати весь дефіцит білка ентеральним шляхом, оскільки додавання понад 2 г білка на 100 мл суміші істотно підвищить осмоляльність останньої. Так, осмоляльність суміші Nutrilon Передчасний догляд зі стандартним додаванням 1 г білка на 100 мл становитиме 398 мОсм/кг. Додавання ще одного грама підвищить цей показник ще на 38 мОсм/кг, і він майже досягне рівня 440 мОсм/л. Саме тому додавання більше 2 г білка на 100 мл суміші слід уникати, а більше 1 г білка на 100 мл додавати лише після досягнення добового об'єму ЕХ 100 мл/кг. За умови досягнення такого об'єму можливою є повна корекція дефіциту білка, що передбачатиме додавання більше, ніж 1 г БД на 100 мл готової суміші (табл. 5).

Таблиця 4

**Розрахунки для початкової корекції рівня споживання білка білковою добавкою Nutrilon (вигодовування сумішшю Nutrilon Передчасний догляд до досягнення добового об'єму ЕХ 100 мл/кг)**

Маса тіла дитини (г)	50 мл/кг							60 мл/кг						
	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 го-дувань (мл)	Об'єм, що збагачують (мл)	Спів-відношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>	Дефіцит білка (г) <sup>3</sup>	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 го-дувань (мл)	Об'єм, що збагачують (мл)	Спів-відношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>	Дефіцит білка (г) <sup>3</sup>
1000	50	6	19	20	1/19	<b>0,3</b>	2,5	60	8	23	30	1,5/28,5	0,3	2,2
900	45	6	17	20	1/19	<b>0,2</b>	2,3	54	7	20	20	1/19	0,3	2,1
800	40	5	15	20	1/19	<b>0,2</b>	2,1	48	6	18	20	1/19	0,2	1,9
700	35	4	13	20	1/19	<b>0,2</b>	1,9	42	5	16	20	1/19	0,2	1,7
600	30	4	11	20	1/19	<b>0,2</b>	1,8	36	5	14	20	1/19	0,2	1,6
500	25	3	9	20	1/19	<b>0,1</b>	1,5	30	4	11	20	1/19	0,2	1,4



Продовження таблиці 4

Маса тіла дитини (г)	70 мл/кг							80 мл/кг						
	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 го-дувань (мл)	Об'єм, що збагачують (мл)	Співвідношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>	Дефіцит білка (г) <sup>3</sup>	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 го-дувань (мл)	Об'єм, що збагачують (мл)	Співвідношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>	Дефіцит білка (г) <sup>3</sup>
1000	70	9	26	30	1,5/28,5	<b>0,4</b>	1,9	80	10	30	30	1,5/28,5	<b>0,4</b>	1,6
900	63	8	24	30	1,5/28,5	<b>0,3</b>	1,8	72	9	27	30	1,5/28,5	<b>0,4</b>	1,5
800	56	7	21	30	1,5/28,5	<b>0,3</b>	1,7	64	8	24	30	1,5/28,5	<b>0,3</b>	1,4
700	49	6	18	20	1/19	<b>0,2</b>	1,5	56	7	21	30	1,5/28,5	<b>0,3</b>	1,4
600	42	5	16	20	1/19	<b>0,2</b>	1,3	48	6	18	20	1/19	<b>0,2</b>	1,2
500	35	4	13	20	1/19	<b>0,2</b>	1,2	40	5	15	20	1/19	<b>0,2</b>	1,0

Маса тіла дитини (г)	90 мл/кг						
	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 го-дувань (мл)	Об'єм, що збагачують (мл)	Співвідношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>	Дефіцит білка (г) <sup>3</sup>
1000	90	11	33	40	2/38	0,5	1,3
900	81	10	30	30	1,5/28,5	0,4	1,3
800	72	9	27	30	1,5/28,5	0,4	1,2
700	63	8	24	30	1,5/28,5	0,3	1,1
600	54	7	20	20	1/19	0,3	1,0
500	45	6	18	20	1/19	0,2	0,9

**Примітки:** 1 – співвідношення між порціями збагаченої (1 пакетик на 10 мл) і незбагаченої суміші грамів;

2 – БД на добу з розрахунку на початкову корекцію (0,5 г БД на 100 мл суміші);

3 – залишковий добовий дефіцит після призначення зазначеної кількості БД, який потребує парентеральної корекції.

Призначення 150 мл/кг суміші Nutrilon Передчасний догляд вже фактично дозволяє забезпечити потреби в білках дітей масою 900-1000 г, оскільки дефіцит у межах 0,1-0,2 г/добу є мінімальним. Однак, менші діти, навіть за умови споживання такого добового об'єму, потребуватимуть додаткової корекції (табл. 5). У ситуації, коли дитина толерує 150 мл/кг/добу суміші (мінімальний повний добовий об'єм), варіантом корекції дефіциту може бути збільшення добового об'єму суміші до 170 мл/кг (4,42 г/кг білка і 134,3 ккал/кг). Однак, не для всіх найменших немовлят це може бути прийнятним з

огляду на об'єм рідини і супутню патологію, наприклад наявність гемодинамічно значущої або просто широкої (> 2,5 мм) відкритої артеріальної протоки або БЛД. 160 мл/кг/добу суміші Nutrilon Передчасний догляд забезпечуватимуть потреби у білках дитини масою 800 г і міститимуть надлишковий білок для будь-якого немовляти з більшою масою, а 170 мл/кг відповідатимуть потребам 600-грамової дитини. Призначення 180 мл/кг суміші супроводжуватиметься споживанням надмірної кількості білка будь-якою значно недоношеною дитиною, а тому не рекомендується.

Таблиця 5

### Збагачення білковою добавкою Nutrilon суміші Nutrilon Передчасний догляд після досягнення добового об'єму ЕХ 100 мл/кг<sup>1</sup>

Маса тіла дитини (г)	100 мл/кг						110 мл/кг					
	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 го-дувань (мл)	Об'єм, що збагачується (мл)	Співвідношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 го-дувань (мл)	Об'єм, що збагачується (мл)	Співвідношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>
1000	100	13	38	40	6/34	<b>1,4</b>	110	14	42	50	7/43	<b>1,3</b>
900	90	11	34	40	6/34	<b>1,4</b>	99	12	36	40	5/35	<b>1,3</b>
800	80	10	30	30	4/26	<b>1,3</b>	88	11	33	40	5/35	<b>1,3</b>
700	70	9	26	30	4/26	<b>1,2</b>	77	10	30	30	4/26	<b>1,2</b>
600	60	8	23	30	3/27	<b>1,1</b>	66	8	24	30	3/27	<b>1,1</b>
500	50	6	19	20	2/18	<b>1,0</b>	55	7	21	30	3/27	<b>1,0</b>

Продовження таблиці 5

Маса тіла дитини (г)	120 мл/кг						130 мл/кг					
	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 годувань (мл)	Об'єм, що збагачується (мл)	Співвідношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 годувань (мл)	Об'єм, що збагачується (мл)	Співвідношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>
1000	120	15	45	50	5/45	<b>1,0</b>	130	16	48	50	4/46	<b>0,7</b>
900	108	14	42	50	5/45	<b>1,0</b>	117	15	45	50	4/46	<b>0,8</b>
800	96	12	36	40	4/36	<b>1,0</b>	104	13	39	40	3/37	<b>0,8</b>
700	84	11	33	40	4/36	<b>1,0</b>	91	11	33	40	3/37	<b>0,8</b>
600	72	9	27	30	3/27	<b>0,9</b>	78	10	30	30	2/28	<b>0,7</b>
500	60	8	24	30	2/28	<b>0,8</b>	65	8	24	30	2/28	<b>0,7</b>

Маса тіла дитини (г)	140 мл/кг						150 мл/кг					
	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 годувань (мл)	Об'єм, що збагачується (мл)	Співвідношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>	Добовий об'єм (мл)	Разовий об'єм (мл)	Об'єм 3 годувань (мл)	Об'єм, що збагачується (мл)	Співвідношення об'ємів (мл) <sup>1</sup>	БД на добу (г) <sup>2</sup>
1000	140	18	54	60	2/58	<b>0,4</b>	150	19	57	60	1/59	<b>0,1</b>
900	126	16	48	50	3/47	<b>0,5</b>	135	17	51	60	1/59	<b>0,2</b>
800	112	14	42	50	3/47	<b>0,5</b>	120	15	45	50	2/48	<b>0,3</b>
700	98	12	36	40	2/38	<b>0,5</b>	105	13	39	40	1/39	<b>0,3</b>
600	84	11	33	40	2/38	<b>0,5</b>	90	11	33	40	2/38	<b>0,4</b>
500	70	9	27	30	2/28	<b>0,5</b>	75	9	27	30	1/29	<b>0,4</b>

**Примітки:** 1 – співвідношення між порціями збагаченої (1 пакетик на 10 мл) і незбагаченої суміші грамів;  
2 – БД на добу з розрахунку на повну корекцію добової потреби в білках.

Збагачення суміші здійснюють з дотриманням описаних вище принципів і техніки збагачення грудного молока (з розрахунку 0,5 г на 100 мл суміші для початкового і  $\geq 1,0$  г добавки на 100 мл суміші для подальшого збагачення). Певну кількість БД додають, розчинивши вміст 1 пакетика БД у 10 мл готової суміші, як це описано вище. Збагачену суміш зберігають в холодильнику не довше 6 год.

**Висновки**

Забезпечення харчових потреб є ключовою умовою підтримання оптимальних темпів постнатальних росту і розвитку значно недоношених дітей, що є важливим для досягнення найкращих результатів їх виходження. У розвинених країнах спостерігається стійка тенденція до того, що грудне молоко (материнське або донорське) стає виключним продуктом харчування цієї категорії немовлят. Водночас, дефіцит білка у грудному молоці (ГМ) після 2 тиж лактації вважається основною причиною затримки їх постнатального фізич-

ного розвитку. Тому ГМ потребує збагачення, що стало стандартом сучасної клінічної практики. Не всі спеціальні суміші для недоношених немовлят також задовольняють харчові потреби найменших новонароджених. Використання спеціальної білкової добавки, що містить гідролізований білок, дозволяє збагачувати грудне молоко і коригувати вміст білка у спеціальних сумішах, що позитивно впливає на фізичний розвиток значно недоношених дітей, сприяючи покращенню довгострокових результатів їх виходження.

**Перспективи подальших досліджень**

Потребує уточнення, який саме метод збагачення грудного молока є оптимальним з точки зору ефективності і вартості, а також, чи мають переваги збагачувачі, що містять людський білок. Тривають пошуки оптимального складу збагачувачів грудного молока як щодо макро- і мікронутрієнтів, так і спеціальних функціональних додатків, таких, як, наприклад, олігосахариди або омега-3 жирні кислоти.

**Література**

1. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S, Pan H, Modi N. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99(1):34–40. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303536.
2. Bai-Hong Su. Optimizing nutrition in preterm infants. Pediatr and Neonatol. 2014;55(1):5–13. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.07.003.
3. Ziegler EE, Carlson SJ, Nelson SE. Interventional strategies to promote appropriate growth. Nestle Nutr Inst Workshop Series. 2013;74:181–192. DOI: 10.1159/000348769.
4. Ehrenkranz RA. Nutrition, growth and clinical outcomes. World Rev Nutr Diet. 2014;110:11–26. DOI: 10.1159/000358455.
5. Dobryansky DO. Strategies of feeding which ensure optimized postnatal development of preterm infants. Neonatolohiya, Khirurhiya ta Perynatal'na Medytsyna. 2015;1(15):10-8. (in Ukrainian)
6. Khanam S, Khan J, Sharma D, Chawla D, Murki S. Nutritional bundle to improve growth outcomes among very low birth weight infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(15):1851-5. DOI: 10.3109/14767058.2014.970528.
7. Loys CM, Maucort-Boulch D, Guy B, Putet G, Picaud JC, Haÿs S. Extremely low birthweight infants: how neonatal intensive care unit teams can reduce postnatal malnutrition and prevent growth retardation. Acta Paediatr. 2013;102(3):242–8. DOI: 10.1111/apa.12092.

8. Rochow N, Fusch G, Mühlhous A, Niesyto C, Straube S, Utzig N, et al. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clin Nutr*. 2012;31(1):124–31. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.07.004.
9. Belfort MB, Ehrenkranz RA. Neurodevelopmental outcomes and nutritional strategies in very low birth weight infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;22(1):42–8.
10. Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J Pediatr*. 2013;162(Suppl 3):72–80.
11. Wagner J, Hanson C, Anderson-Berry A. Considerations in meeting protein needs of the human milk-fed preterm infant. *Adv Neonatal Care*. 2014;14(4):281–9. DOI: 10.1097/ANC.000000000000108
12. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines*. Karger: Basel; 2014. p. 201–14.
13. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *JPGN*. 2010;50(1):85–91. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
14. Johnston M, Landers S, Noble L, Szucs K, Viehmann L. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):827–41. DOI: 10.1542/peds.2011-3552.
15. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries. World Health Organization; 2011. 60 p.
16. Bhatia J. Human milk and the premature infant. *Ann Nutr Metab*. 2013;62(Suppl 3):8–14. DOI: 10.1159/000351537.
17. Radmacher PG, Adamkin DH, Radmacher PG. Fortification of human milk for preterm infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;22(1):30–5.
18. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics*. 2007;120(4):953–59.
19. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17(4):CD002971.
20. ESPGHAN Committee on Nutrition, Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *JPGN*. 2013;57(4):535–42. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a3af0a
21. Adamkin DH, Radmacher PG. Fortification of human milk in very low birth weight infants (VLBW <1500 g birth weight). *Clin Perinatol*. 2014;41(2):405–21. DOI: 10.1016/j.clp.2014.02.010.
22. Ziegler EE. Human milk and human milk fortifiers. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines*. Karger: Basel; 2014. p. 215–227.
23. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The Wapm Working Group on Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med*. 2010;38(3):233–38. DOI: 10.1515/JPM.2010.073.
24. Moya F, Sisk PM, Walsh KR, Berseth CL. A new liquid human milk fortifier and linear growth in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130(4):928–35. DOI: 10.1542/peds.2011-3120.
25. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):216. DOI: 10.1186/1471-2431-14-216.
26. Henriksen C, Westerberg AC, Ronnestad A, Nakstad B, Veierod MB, Drevon CA, et al. Growth and nutrient intake among very-low-birthweight infants fed fortified human milk during hospitalisation. *Br J Nutr*. 2009;102(8):1179–86. DOI: 10.1017/S0007114509371755.
27. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol*. 2009;29(7):489–92. DOI: 10.1038/jp.2009.50.
28. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(Suppl 1):8–18. DOI: 10.1159/000323381.
29. Picaud JC, Houeto N, Buffin R, Loys CM, Godbert I, Haÿs S. Additional protein fortification is necessary in extremely low-birth-weight infants fed human milk. *JPGN*. 2016;63(1):103–5. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001142.
30. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Recommended nutrient intake levels for stable, fully enterally fed very low birth weight infants. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines*. Karger: Basel; 2014. p. 297–299.
31. Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB, Van Den Akker CH. Initial nutritional management of the preterm infant. *Early Human Development*. 2009;85(11):691–5. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.052.
32. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol*. 2006;26(10):614–21.
33. Alan S, Atasay B, Cakir U, Yildiz D, Kilic A, Kahvecioglu D, et al. An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: adjustable protein fortification of human milk. *Early Hum Dev*. 2013;89(12):1017–23. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.015.
34. Ergenekon E, Soysal Ş, Hirfanoglu İ, Baş V, Gücüyener K, Turan Ö, et al. Short- and long-term effects of individualized enteral protein supplementation in preterm newborns. *Turk J Pediatr*. 2013;55(4):365–70.
35. Rochow N, Fusch G, Choi A, Chessell L, Elliott L, McDonald K, et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J Pediatr*. 2013;163(4):1001–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.04.052.
36. Morlacchi L, Mallardi D, Gianni ML, Roggero P, Amato O, Piemontese P, et al. Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study. *J Transl Med*. 2016;14(1):195. doi: 10.1186/s12967-016-0957-y.
37. O'Neill EF, Radmacher PG, Sparks B, Adamkin D. Creamatocrit analysis of human milk overestimates fat and energy content when compared to a human milk analyzer using mid-infrared spectroscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):569–72. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828390e4.
38. McLeod G, Sheriff J, Hartmann PE, Nathan E, Geddes D, Simmer K. Comparing different methods of human breast milk fortification using measured v. assumed macronutrient composition to target reference growth: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2016;115(3):431–9. DOI: 10.1017/S0007114515004614.
39. Rochow N, Landau-Crangle E, Fusch C. Challenges in breast milk fortification for preterm infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(3):276–84. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000167.
40. Barness LA, Mauer AM, Holliday MA, Anderson AS, Dallman PR, Forbes GB, et al. Commentary on breast-feeding and infant formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatrics*. 1976;57(2):278–85.
41. Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):166–9. DOI: 10.1136/adc.2011.300492.
42. Perrella SL, Hepworth AR, Simmer KN, Geddes DT. Influences of breastmilk composition on gastric emptying in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(2):264–71. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000596.
43. Choi A, Fusch G, Rochow N, Fusch C. Target fortification of breast milk: predicting the final osmolality of the feeds. *PLoS ONE*. 2016;11(2):0148941. DOI: 10.1371/journal.pone.0148941.
44. Rochow N, Jochum F, Redlich A, Korinekova Z, Linnemann K, Weitmann K, et al. Fortification of breast milk in VLBW infants: metabolic acidosis is linked to the composition of fortifiers and alters weight gain and bone mineralization. *Clin Nutr*. 2011;30(1):99–105. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.07.016.
45. Blakeney S, Seale J, Hendrikson H, Whitfield J. Growth faltering in VLBW infants fed breast milk fortified with new sterile liquid fortifier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(5):46–7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000516.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕЛКОВОЙ ДОБАВКИ  
ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПИЩЕВЫХ  
ПОТРЕБНОСТЕЙ ГЛУБОКО  
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

*Д.А. Добрянский*

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

**Резюме.** Учитывая уникальные иммунобиологические свойства грудного молока (ГМ) оно рекомендуется как приоритетный продукт питания преждевременно родившихся детей. Однако, содержание питательных веществ в нем недостаточно для обеспечения пищевых потребностей самых маленьких новорожденных, а состав – индивидуален и непостоянен, завися от срока гестации и продолжительности лактации. Эти особенности уменьшают эффективность стандартного обогащения ГМ, что предусматривает добавление определенного количества специального обогатителя к стандартному объему молока. Две новые стратегии обогащения (регулируемое и целевое) оптимизируют потребление макроэлементов и положительно влияют на физическое развитие глубоко недоношенных детей. Реализация регулируемого обогащения, что является реальным в условиях Украины, невозможна без использования белковой добавки. С ее помощью возможно оптимизировать потребление белка, что имеет критическое значение для обеспечения надлежащих темпов постнатального физического развития. Не все специальные смеси для недоношенных младенцев также удовлетворяют пищевые потребности самых маленьких новорожденных, в частности, в белках. Использование белковой добавки позволяет корректировать содержание белка в специальных смесях, так же способствуя улучшению долгосрочных результатов их выхаживания. Обогащение увеличивает осмоляльность конечных продуктов, однако, нет доказательств влияния повышенной осмоляльности на риск возникновения некротизирующего энтероколита. В этом обзоре представлены современные данные об использовании обогащенных продуктов в питании глубоко недоношенных детей, а также обсуждаются практические аспекты применения белковой добавки.

**Ключевые слова:** обогащение грудного молока, белковая добавка, питание, глубоко недоношенные младенцы.

**Контактна інформація:**

**Добрянський Дмитро Олександрович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

**Контактна адреса:** вул. Угорська, б. 24, кв. 5, м. Львів, 79034, Україна.

**Контактний телефон:**  
+38(067)2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4114-8701

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Контактная информация:**

**Добрянский Дмитрий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины.

**Контактный адрес:** ул. Угорская, д. 24 кв. 5, г. Львов, 79034, Украина.

**Контактный телефон:**  
+38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4114-8701

**ResearcherID:** S-4134-2016

**THE USE OF PROTEIN SUPPLEMENTS  
TO ENSURE NUTRITIONAL  
NEEDS OF VERY  
PRETERM BABIES**

*D. Dobryanskyy*

**Danylo Halytsky Lviv  
National Medical University  
(Lviv, Ukraine)**

**Summary.** Taking into account the unique immunobiological properties of breast milk (BM) it is recommended as a priority food product for preterm infants. However, its nutrient content is not sufficient to ensure nutritional needs of the smallest newborns, and its composition is individual and highly variable, depending on gestational age and duration of lactation. These features reduce the effectiveness of standard breast milk fortification, which implies the addition of predetermined amount of special fortifier to a certain volume of milk. Two new fortification strategies (adjustable and target) optimize consumption of macronutrients and have a positive impact on the postnatal growth of very preterm infants. Implementation of adjustable breast milk fortification that is feasible in Ukraine is impossible without the use of protein supplements. It makes possible to optimize the consumption of protein, which is critical to ensure an adequate rate of postnatal growth. Not all special formulas for preterm infants meet the nutritional needs of the smallest newborns, in particular, in proteins either. The use of protein supplements allows adjusting protein content in special formulas, contributing to their improved long-term outcomes as well. Fortification increases the osmolality of the final products; however, there is no evidence of the impact of increased osmolality on the risk of necrotizing enterocolitis. This review presents current data on the use of fortified products in nutrition of very preterm infants, and discusses the practical aspects of the use of protein supplements.

**Key words:** fortification of breast milk, protein supplement, nutrition, very preterm infants.

**Contact Information:**

**Dobryanskyy Dmytro** - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**Contact address:** Uhorska Str.24/5, Lviv, 79034, Ukraine.

**Phone:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4114-8701

**ResearcherID:** S-4134-2016

## НОВИНИ / NEWS

## УКРАЇНЬСЬКА ПАЦІЄНТСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «РАННІ ПТАШКИ» ВІДВІДАЛА 13-Й З'ЇЗД БАТЬКІВ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ У НІМЕЧЧИНІ



Наприкінці січня пройшов 13-й з'їзд батьків передчасно народжених дітей зі всього світу у у Фрайзингу (Німеччина), організований Європейським фондом турботи про новонароджених дітей (EFCNI, <http://www.efcni.org/>).

Фонд на сьогоднішній день об'єднує 70 національних спільнот батьків у світі, 20 глобальних спільнот та асоціацій, 30 європейських інституцій та 30 національних організацій – що є унікальною структурою в Європі, яка представляє інтереси пацієнтів на світовій арені.

Цього разу 75 представників із 32 країн долучилися до робочої зустрічі, аби отримати нові знання, поділитися відкриттями, познайомитися із колегами: адже досягнення інших надихають та допомагають знайти оптимальні рішення для покращення виходжування малят.



Україна була вперше представлена на з'їзді новоствореною Всеукраїнською громадською організацією «Ранні пташки», яка є партнером фонду EFCNI від 2016 року.

Під час зустрічі була представлена коротка презентація зі слайдами – звітом про Міжнародний день передчасно народженої дитини, який відзначається у світі від 2008 року. Варто заува-

жити, що минулорічне відзначення 17 листопада у нашій країні здійснило прорив: такої кількості підсвічених архітектурних будівель фіолетовим кольором, випущених кульок, дитячих свят для поспішайок та залучених медіа по всій країні ще ми не бачили. Збільшення активності та уваги до цієї дати є і світовою тенденцією. У 2016 році Міжнародний день передчасно народженої дитини відзначали вже 120 країн, а спеціальні заходи пройшли у 200 містах світу. Фіолетове підсвічення архітектурних споруд стало більш відомою та розповсюдженою формою підтримки теми передчасно народжених дітей, і таким чином минулого року фіолетовими вогниками запалали 225 будівель у світі. Більшість країн вже розпочали підготовку до 17 листопада 2017 року, бронюючи холи, концертні зали та мерії, ці ж задачі незабаром стоятимуть і перед українськими містами.



Під час зустрічі відбулося вручення нагород за результатами роботи і відзнаки отримали Угорщина, Франція та Ірландія. Маємо стимул брати приклад з колег та рухатися далі, аби умови виходжування дітей ставали кращими в Україні.

Серед доповідачів на зустрічі були присутні фахівці з різних країн світу, які втілили нові підходи у виходжуванні, зокрема надзвичайно пізнавальним виявився досвід Лікарні при Університеті Турку (Фінляндія), про який розповіла психолог та психотерапевт Сарі Алхквіст-Бьоркрот. Їхня тренінгова програма була створена для покращення роботи відділення інтенсивної терапії у тісній співпраці із батьками. Така програма була реалізована на базі Університету з 2008 по 2012 рік і поступово була інтегрована у 10 відділеннях по всій країні, а від осені минулого року і поза межами Фінляндії.

За цим тренінгом можна виокремити основні

наслідки успішної інтеграції батьків у роботу відділення та догляд за дітьми: зменшення стресу та тривожності, підвищення ефективності виходжування, покращення когнітивних результатів та поведінки дитини в цілому, тісніший бондинг батьків із дитиною та краще розуміння потреб малюка.

Тренінг орієнтований на всю команду/персонал лікарні, а не на окремих фахівців, базується на досвіді та проведених дослідженнях. Основна мета такого тренінгу посилити бондинг (зв'язок) між дитиною та матір'ю/батьком та покращити індивідуалізовану допомогу передчасно народженим дітям у відділенні.



Рання сепарація батьків і дитини, на думку пані Сарі, призводить до негативних наслідків: змішене почуття «чи я маги/батько?», переживання зі сторони батьків чи все в порядку із дитиною, відчуття непотрібності та незначимості: «вони лікарі, а я тут не потрібен». Глибокі депресії можуть бути наслідками тривалої госпіталізації та за даними 2016 року (Pirari) 17% матерів та 13% батьків перебувають у стані депресії терміном до 2 років після передчасних пологів.

Протягом реалізації тренінгової програми команда медиків контролює процес догляду чи виходжування, та вирішує, коли батьки можуть долучатися, при цьому контроль за доглядом розподіляється між двома сторонами.

За результатами такої програми покращується загальна атмосфера у відділенні, батьки більше залучені до догляду за дітьми і в них зменшується післяродова депресія, медсестри схильні більше покладатися на спостереження та думку батьків, окрім того, у них з'являється більше інструментів для їхньої підтримки.

Також в основній частині заходу був озвучений досвід роботи пацієнтських організацій Греції, Угорщини, Італії, а також були презентовані програми залучення пацієнтів до роботи Європейської медичної агенції (EMA), програми SHIPS та EPICE, які промотують науково-доказовий підхід у виходжуванні передчасно народжених дітей у Європі.

Організатори робочого з'їзду дбають про розвиток пацієнтських асоціацій у світі, саме тому

пропонують корисні, потрібні і найактуальніші теми для тренінгів: як працювати із соціальними медіа, знаходити бюджетування для проєктів, виводжувати бренд та співпрацювати із державними структурами тощо. Цьогорічною темою тренінгів була побудова команди та робота із волонтерами: французька організація SOS Prema працює вже у цій галузі 12 років і поділилася практичними порадами зі свого досвіду. Для України це актуальна і важлива тема, оскільки перша асоціація батьків лише розпочала свою роботу і побудова структури, нарощення команди є ключовими задачами на даному етапі.

Організація SOS Prema у Франції працює від 2004 року і за цей період допомогла 500 000 передчасно народженим діткам. Перший час це було лише 8 активних волонтерів, які прагнули змін у системі і починали із підтримкою батьків - поспішайок телефоном. наразі має 70 співробітників у своїй команді, які підтримують батьків емоційно та інформаційно консультаціями телефоном, через соціальні мережі та особисто при зустрічах. На думку голови організації SOS Prema, допоки організація не має оплачуваного найманого персоналу, професійно допомога не може бути надана.

Пані Шарлота, голова фонду, закликає об'єднувати зусилля волонтерів, активних громадських діячів, батьків передчасно народжених дітей: «По одному ми йдемо швидше, а разом йдемо далі».

Цей тренінг дав практичні поради із побудови лінії допомоги для надання кваліфікованої, професійної допомоги та підтримки батькам передчасно народжених дітей, що дуже актуально для українських реалій.

Останні кілька з'їздів проходять у новому форматі, коли окрім батьків передчасно народжених дітей, присутні також і представники фармацевтичних компаній, які у форматі живого діалогу обговорюють із батьками механізми, як спільними зусиллями можна покращити якість виходжування передчасно народжених дітей у світі. Цього разу серед фармацевтичних компаній були презентації від Natus, Shire, Abbvie та Nestle.

Участь у подібних заходах – це можливість для України заявити про себе, про нашу активну позицію у догляді за новонародженими дітьми, це можливість живого обміну досвідом із тими організаціями, які працюють у цій сфері багато років, а також можливість дізнатися більше про тенденції, проблематику та інноваційні рішення для покращення виходжування передчасно народжених дітей.

Матеріал підготувала:

**Балясна Олександра Валеріївна,**

Голова ГО Асоціація батьків передчасно народжених дітей «Ранні пташки»,  
Засновниця ТМ «Раненько»

**E-mail:** O.balyasna@gmail.com

**Контактний телефон:** +380503353797

---

---

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ  
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ  
«НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»  
2017 рік**

**Розділи журналу:**

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
  - Неонатологія;
  - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
  - Неонатальна хірургія;
  - Перинатальна медицина;
  - Педіатрія;
  - Медична генетика;
  - Клінічна фармакологія;
  - Фізіологія і патофізіологія;
  - Морфологія і патоморфологія;
  - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – 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:
  - прізвище, ім'я, по-батькові;
  - наукова ступінь, вчене звання;
  - місце роботи, посада;
  - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail;
  - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID ID <http://orcid.org>
  - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
  - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus)
  - електронне фото автора/авторів статті.

**Структура статті**

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською/російською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, 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 Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошуків 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, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та абрєвіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СИ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 15.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки на мові оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), 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.

Система автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>.

Система автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті:

<http://www.translit.ru>.

### **Всі статті проходять обов'язкове рецензування.**

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, з 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.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.



---

---

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

#### **Положення про авторські права**

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

**Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті:  
<http://journals.uran.ua/index.php/2226-1230/user>**

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на **офіційний web-сайт журналу**  
<http://journals.uran.ua/index.php/2226-1230/user>  
або на **e-mail**: [godovanets.yul@yandex.ru](mailto:godovanets.yul@yandex.ru) ; [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:**  
+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

**Листування з питань видавничої діяльності:**

**Контактна адреса:**

Проф. Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

Театральна площа, 2; м. Чернівці, 58002. Україна

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

**Контактний телефон:** +38 (050) 6189959

**Листування з питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:**

**Редакційний відділ:** ТОВ «РА «Дольче Віта», директор Шейко Ірина Петрівна.

**Адреса:** вул. Інститутська 24/7, оф.11, м. Київ, 01021, Україна.

код ЄДРПОУ 37905676,

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПІН 379056726511

**Контактний телефон:** 044-3313822

**e-mail:** [d\\_vita@list.ru](mailto:d_vita@list.ru)

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

**Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.**

Передплата на 2017 рік проводиться через редакційний відділу журналу.

Зразок анкети передплати представлено на сайті ВГО «Асоціація неонатологів України»

web-сайт: <http://neonatology.com.ua>.

Заповнену анкету надсилати на e-mail: [d\\_vita@list.ru](mailto:d_vita@list.ru)

## МІЖНАРОДНІ ПРАВИЛА ЦИТУВАННЯ ТА ПОСИЛАННЯ В НАУКОВИХ РОБОТАХ

### ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

#### Сфера застосування – медицина та фізичні науки

#### Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

**Парафраз.** Не береться в лапки.

**Цитата всередині рядка.** Береться в лапки.

**Блокова цитата** (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).  
Подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

- 1) **порядковий номер у круглих дужках: (1);**
- 2) **порядковий номер у квадратних дужках: [1];**
- 3) **порядковий надрядковий цифровий індекс: <sup>1</sup>.**

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

#### **Наприклад:**

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс <sup>1</sup>

#### **Наприклад:**

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. <sup>2</sup>

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньо текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

#### **Наприклад:**

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів". <sup>1(с23)</sup>

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

#### **Наприклад:**

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies <sup>1,5-7</sup> have suggested that...

### УПОРЯДКУВАННЯ СПИСКУ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

## Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначити скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англомовні: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> <sup>21</sup>
- україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU\\_3582\\_2013.pdf](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf) <sup>1</sup>

	Схема	Приклад
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6.  Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75.  Батурын СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ильченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтри відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9.  Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: <a href="http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255">http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255</a>  Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: <a href="http://radio.kpi.ua/article/view">http://radio.kpi.ua/article/view</a>  Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: <a href="http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872">http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872</a> DOI: 10.1177/0363546512458223  Польшиков КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: <a href="http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029">http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029</a> DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.  *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.  Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с.  Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.

**Матеріал опубліковано з видання:** Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.  *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p.  Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33.  Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: <a href="http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&amp;template=#toc">http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&amp;template=#toc</a> DOI: 10.1036/0737302658  Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: <a href="http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820">http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820</a>
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'Brien KA. The philosophical and empirical intersections of Chinese medicine and western medicine [dissertation]. Melbourne, AU; Monash University; 2006. 439 p.  Швачка МТ. Властивості розв'язків стохастичних диференціально-функціональних рівнянь з нескінченною післядією [дисертація]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. 68 с.  Shvachka MT. Vlastyvisti rozv'язkiv skholastychnykh dyferentsialno-funktsionalnykh rivnian z neskinchenoiu pisladiieiu [dysertatsiia]. Chernivtsi: Cherniv. nats. un-t; 2014. 68 s.
Автореферат (онлайн) чи дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: <a href="http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0">http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0</a>  Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: <a href="http://www.disslib.org/analitychni-ta-statystychni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html">http://www.disslib.org/analitychni-ta-statystychni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html</a>
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал.  або  Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50.  Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20.  Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.  Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

**Матеріал опубліковано з видання:** Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	<p>Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД.</p> <p>або</p> <p>Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.</p>	<p>Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: <a href="http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA">http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA</a></p> <p>Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: <a href="http://sit.nuou.org.ua/article/view/37210">http://sit.nuou.org.ua/article/view/37210</a></p> <p>Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: <a href="http://www.abms.org/publications.asp">http://www.abms.org/publications.asp</a></p> <p>Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: <a href="http://icatt.org.ua/proc/">http://icatt.org.ua/proc/</a></p>
Електронний ресурс (веб-сайт)	<p>Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL</p>	<p>Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: <a href="http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/">http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/</a></p> <p>Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: <a href="http://journals.uran.ua/">http://journals.uran.ua/</a></p>
Урядові та технічні звіти (друк)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.</p>	<p>Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4.</p> <p>Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п.</p> <p>Nelin YeN. Vysokovybirni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.</p>
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI</p>	<p>Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: <a href="http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376">http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376</a></p> <p>Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: <a href="http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753">http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753</a></p>
Патент	<p>Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації.</p> <p>*вказати країну</p>	<p>Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&amp;D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1.</p> <p>Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10.</p> <p>Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsky botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.</p>

Автор-укладач: Марія Федорець ь

**Матеріал опубліковано з видання:** Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ  
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ  
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»  
2017 год**

**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 об 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 статьи - до 15 страниц, краткие сообщения, рецензии - до 5 страниц, другие материалы (исторические очерки, юбилей) - 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 согласно установленному порядку с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью;
- Вывод биоэтической экспертизы;
- Данные об авторах:
  - фамилия, имя, отчество;
  - научная степень, ученое звание;
  - место работы, должность;
  - контактные данные: почтовый адрес, контактный номер телефона, e-mail;
  - унифицированный международный идентификатор субъектов научной деятельности (ученых) ORCID ID <http://orcid.org/>
  - Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
  - авторский идентификатор Author ID (Scopus)
  - электронное фото автора / авторов статьи.

**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 на украинском, русском и английском языках. Фамилии авторов целесообразно указывать так, как в предыдущих публикациях или транслитерацией по системе BGN (Board of Geographic Names) <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, паспортная транслитерация). Важно указывать официально принятое название организации, где выполнена работа.

2. Расширенное резюме на украинском, русском и английском 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, в которых индексируется журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, по которым чита-

---

---

телю 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 Open Journal Systems (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 упоминании.

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 в верхнем правом углу; ниже, на следующей строке пишется название таблицы. Порядковый номер рисунка указывается внизу, 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.

Список литературы печатается на отдельном листе через 1,0 интервал в порядке цитирования в тексте.

Количество цитируемых публикаций в оригинальных статьях не должна превышать 30 литературных источников, в обзорных - 60, в лекциях и других материалах - не более 15.

Список литературы должен быть представлен согласно рекомендаций по оформлению ссылок в научных работах по Ванкуверскому стилю (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Библиографические списки (References) для международных библиографических и наукометрических баз данных / систем цитирования (Scopus, Web of Science) подаются включая все источники литературы, при этом они должны быть представлены не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

В романском алфавите для украиноязычных / русскоязычных источников используется следующая структура библиографической ссылки: автор (транслитерация), название статьи (транслитерация) и перевод названия книги или статьи на английский язык (в квадратных скобках), 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, написанных одной графической системой средствами другой графической системы, при второстепенной роли звуковой точности, то есть передача одной письменности буквами другой.

Система автоматической транслитерации источников на украинском языке на сайте:

<http://www.slovyk.ua/services/translit.php>

Система автоматической транслитерации источников на русском языке на сайте:

<http://www.translit.ru>

Все статьи проходят обязательное рецензирование.

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.

Следуя этическим нормам, автор несёт ответственность за то, что представленная рукопись является оригинальным, ранее не опубликованным трудом, и не представлена для публикации в другие издания. В списке авторов перечислены только те, кто в соответствии с этическими нормами академического сообщества могут считаться авторами.

Редакция журнала осуществляет редактирование и перевод полного текста статьи/ расширенного резюме для сайта Open Journal Systems (OJS) с языка оригинала на английский язык профессиональным переводчиком по индивидуальному заказу автора.

#### **Положение об авторских правах**

Авторы, публикуются в этом журнале, соглашаются со следующими условиями:

1. Авторы оставляют за собой право на авторство своей работы и передают журналу право первой публикации данной работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим лицам свободно распространять опубликованную работу с обязательной ссылкой на авторов оригинальной работы и первой публикации работы в этом журнале.

2. Авторы имеют право заключать самостоятельные дополнительные соглашения по неэксклюзивному распространению работы в том виде, в котором она была опубликована этим журналом (например, размещать работу в электронном хранилище учреждения или публиковать в составе монографии), при условии сохранения ссылки на первую публикацию работы в этом журнале.

3. Политика журнала позволяет и поощряет размещения авторами в сети Интернет (например, в хранилищах учреждений или на личных веб-сайтах) рукописи работы (препринта) как до подачи данной рукописи в редакцию, так и во время её редакционной обработки, поскольку это способствует продуктивной научной дискуссии и положительно сказывается на оперативности и динамике цитирования опубликованной работы (див. The Effect of Open Access).

После выхода номера журнала автор статьи или авторский коллектив (по первому автору) получает 1 экземпляр журнала почтовым переводом.

#### **Электронная версия номеров журнала представлена на официальном web-сайте:**

<http://journals.uran.ua/index.php/2226-1230/user>

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

#### **Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:**

+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

#### **Переписка по вопросам издательской деятельности:**

##### **Контактный адрес:**

Проф. Годованец Ю.Д.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

Театральная площадь, 2; г.Черновцы, 58002. Украина

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

**Контактный телефон**: +38 (050) 6189959

#### **Переписка по вопросам размещения рекламы и информации о лекарственных средствах:**

Редакционный отдел ООО «РА«Дольче Вита», директор 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](mailto: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 проводится через редакционный отдела журнала. Образец анкеты подписки представлен на сайте ВОО «Ассоциация неонатологов Украины»

Web- сайт: <http://neonatology.com.ua>

Заполненную анкету присылать на e-mail: [d\\_vita@list.ru](mailto:d_vita@list.ru)



---

---

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT  
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL  
«NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE» 2017**

**Chapters of the journal:**

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
- Results of these 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.
  - unified international identifier of scientific activity subjects (scientists) ORCID ID <http://orcid.org/>
  - researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
  - author's ID (Scopus)
  - author's electronic photo/ authors of the article.

**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.

This block should be presented in Ukrainian, Russian and English. Authors' names should correspond to their previous publications or according to BGN system (Board of Geographic Names) <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

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).

**It is significant!** Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

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, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should 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.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

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 (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

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.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

---

---

**Regulations concerning copyright**

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

1. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

2. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (see The Effect of Open Access).

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

**Electronic version of the journal available on the official web-site:**  
**<http://journals.uran.ua/index.php/2226-1230/user>**

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

**Contact phone number of the editor-in-chief of web-site:**

+38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

**Correspondence concerning publishing activities:****Mailing address:**

Hodovanets Yulia, MD, Professor

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

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

Contact phone: +38 (050) 6189959

**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.  
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 15.03.2017. 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.