



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

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T. VII, № 3(25), 2017





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, CrossRef

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)
Коржинський Ю.С. (м. Львів, Україна)
Курліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Чуйко М.М. (м. Львів, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Караваєва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Кривченя Д.Ю. (м. Київ, Україна)
Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Лосєв О.О. (м. Одеса, Україна)
Македонський І.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Микиєв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)
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)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
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)
Сімоков 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)
Боконбаєва С.Д. (м. Бишкек, Киргизія)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)

Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)
Поліщук М.І. (м. Чернівці, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
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

Алієв М.Х. (м. Баку, Азербайджан)
Геліашвілі Т.Є. (м. Тбілісі, Грузія)
Геруш І.В. (м. Чернівці, Україна)
Гоженко А.І. (м. Одеса, Україна)
Заморський І.І. (м. Чернівці, Україна)
Мислицький В.Ф. (м. Чернівці, Україна)
Роговий Ю.С. (м. Чернівці, Україна)
Ткачук С.С. (м. Чернівці, Україна)
Ходоровський Г.І. (м. Чернівці, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Кривецький В.В. (м. Чернівці, Україна)
Макар Б.Г. (м. Чернівці, Україна)
Марковський В.Д. (м. Харків, Україна)
Ситнікова В.О. (м. Одеса, Україна)
Слободян О.М. (м. Чернівці, 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)
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)
Тіщенко В.А. (м. Дніпропетровськ, 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)
Терещенко А.В. (м. Київ, Україна)
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ,
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ
Косуба Р.Б. (м. Чернівці, Україна)
Регеда М.С. (м. Львів, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

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

*Рекомендовано Вченою радою Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
Протокол № 1 від 29 серпня 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, пров. Бехтерівський, 4Б, оф. 47
код ЄДРПОУ 37905676

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПІН 379056726511
Контактні телефони: +38 (044) 3313822; +38 (068) 7000053
e-mail: neonatologya@mail.ru

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

Передплатний індекс: 89773.

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

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»
д.м.н., професору Годованець Ю.Д.
Контактні телефони: +38(050)6189959
E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

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

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

ЗМІСТ**РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ
ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ****НЕОНАТОЛОГІЯ. МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА**

<i>Г.О. Яновська, О.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина</i> АМІНОКИСЛОТИ КРОВІ ТА ОРГАНІЧНІ КИСЛОТИ СЕЧІ У ВИЗНАЧЕННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМУ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОМУ УРАЖЕННІ.....	5
<i>І.І.Редько, С.М.Махончук, Н.Т.Івахненко,</i> <i>О.М.Чакмазова, Р.В.Поздняков</i> РОЛЬ МОРФОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПОСЛІДІВ У ДІАГНОСТИЦІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ІНФЕКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	12
<i>І.В. Сидоренко</i> ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ РАНЬОГО ЕНТЕРАЛЬНОГО ГОДУВАННЯ У ДІТЕЙ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА ПРИ НАРОДЖЕННІ.....	18
<i>О.І. Сіренко</i> СТРУКТУРА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ГЕСТАЦІЙНИМ КОМ 34 (0/7) – 36 (6/7) ТИЖНІВ.....	23
<i>О.В. Барановська, О.В. Владімірова, І.В. Харченко,</i> <i>А.В. Осіпова, М.А. Шемет-Іванова</i> АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИБІОТИКІВ З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ СГВ – СТАТУСУ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ВІДПІЛЕННІ ПОСТНАТАЛЬНОГО ДОГЛЯДУ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ МІСТА КИЄВА.....	29
<i>А.Г.Бабінцева</i> ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГІЇ РАНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ.....	34
<i>О.С. Годованець</i> ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ЗА УМОВ ПОЛОГОВОГО ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ.....	43

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

<i>О.М. Горбатюк</i> СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ГІРШПРУНГА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ.....	51
--	----

ПЕДІАТРІЯ

<i>Г.С. Сенаторова, К.А. Пугачова</i> ВІТАМІН D ТА ЙОГО РОЛЬ У ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ У ДІТЕЙ.....	57
<i>С.Дж. Боконбаева, Н.М. Апсаматова</i> ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	63
<i>Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук, Ю.В. Вижега,</i> <i>Т.І. Антоненць, Л.С. Старинець</i> ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ГАЛЕКТИНУ 3 ПРИ ПІСЛОНЕФРИТІ НА ТЛІ МІХУРОВО-СЕЧОВІДНОГО РЕФЛЮКСУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ.....	68

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>Я.І.Пенишкевич, Ю.Д.Годованець, І.В.Кошурба</i> РЕТИНОПАТІЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ. ПАТОГЕНЕЗ. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ. ЧАСТЬ 1. ФАКТОРЫ РИСКА.....	75
--	----

CONTENTS**RESULTS THESIS
AND SCIENTIFIC - RESEARCH****NEONATOLOGY. MEDICAL GENETICS**

<i>A. Yanovskaya, E.Ya. Grechanina, Yu.B. Grechanina</i> AMINO ACIDS OF BLOOD AND ORGANIC ACIDS OF URINE IN DETERMINING METABOLIC STATUS WITH PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN DAMAGE.....	5
<i>I.I. Redko, S.N.Mahonchuk, N.T.Ivahnenko,</i> <i>O.M. Chakmazova, R.V. Pozdnyakov</i> THE ROLE OF MORPHOLOGICAL STUDIES OF PLACENTA IN DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE INFECTIONS OF NEWBORNS.....	12
<i>I. Sydorenko</i> PRACTICAL FEATURES OF EARLY ENTERAL FEEDING OF VERY LOW BODY WEIGHT INFANTS.....	18
<i>O. Sirenko</i> THE STRUCTURE OF PERINATAL MORBIDITY IN LATE PRETERM INFANTS.....	23
<i>O.V. Baranovska, O.V. Vladimirova, I.V. Harchenko,</i> <i>A.V. Osipova, M.A. Shemet-Ivanova</i> ANALYSIS OF EFFICIENCY OF ANTIBIOTICS SETTING EFFICIENCY ANALYSIS WITH THE AIM OF WARNING OF NEONATAL SEPSIS AND STREPTOCOCCUS GROUP B STATUS DETERMINATION OF NEWBORN IN THE PERINATAL CENTER OF KYIV.....	29
<i>A.G. Babintseva</i> PATHOGENIC ASPECTS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE URINARY SYSTEM IN TERM NEONATES WITH PATHOLOGY OF EARLY NEONATAL PERIOD.....	34
<i>O. Godovanets</i> FEATURES OF THE MECHANISMS OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN PREMATURELY BORN CHILDREN IN CONDITIONS OF GENERIC OXIDATIVE STRESS.....	43

NEONATAL SURGERY

<i>O.M. Gorbatyuk</i> MODERN APPROACH TO DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN INFANTS.....	51
---	----

PEDIATRICS

<i>G.S. Senatorova, K.A. Puhachova</i> VITAMIN D AND ITS ROLE IN COURSE OF INFLAMMATORY DISEASES OF JOINTS IN CHILDREN.....	57
<i>S. Dj. Bokonbaeva, N. M. Apsamatova</i> FEATURES OF THE CLINICAL CASE OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN EARLY AGE CHILDREN.....	63
<i>N.I. Tokarchuk, I.V. Odarchuk, Y.V. Vyzhga,</i> <i>T.I. Antonec, L.S. Starinec</i> CHARACTERISTICS OF THE GALECTIN 3 INDICATORS IN PYELONEPHRITIS ON THE BACKGROUND OF THE VESICULO-URETRAL REFLEXES IN CHILDREN OF EARLY AGE.....	68

ANALYTICAL REVIEWS

<i>Ya.Penishkevich, Y.Hodovanets, I.Koshurba</i> RETINOPATHY OF PREMATURE INFANTS. PATHOGENESIS. MECHANISMS OF DEVELOPMENT. PART1. RISK FACTORS.....	75
---	----

В.П. Пішак, М.О. Ризничук
УЧАСТЬ МІКРО РНК У РАНЬОМУ
РОЗВИТКУ ТВАРИН І ЛЮДИНИ.....82

V. Pishak, M. Ryznychuk
PARTICIPATION OF MICRO RNA IN THE EARLY
DEVELOPMENT OF ANIMALS AND HUMANS.....82

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

О.В. Воробйова, Є.Є. Шунько, Ю.П. Сюрха,
О.М. Бакаєва, С.Я. Старенька, Т.В. Голота,
А.С. Капиук, Ю.О. Макарова
ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЇ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЇ
ТАХІКАРДІЇ У НОВОНАРОДЖЕНОГО.....87
Ю.Д.Годованець, І.В. Ластівка, А.Г. Бабінцева,
Л.В. Агафонова, Л.Я. Пісьменна,
П.С. Марандюк, Т.В. Бурдейна
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГОЛОПРОЗЕНЦЕФАЛІЇ
У ДОНОШЕНОЇ НОВОНАРОДЖЕНОЇ
ДІВЧИНКИ З МНОЖИННИМИ
УРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ.....95

CASES FROM PRACTICE

O. Vorobiova, Ie. Shunko, Yu. Siurkha,
O. Bakaieva, S. Starenka, T. Holota,
A. Kapshuk, Yu. Makarova
CARDIAC ARRHYTHMIAS IN INFANTS.
CLINICAL CASE OF THE PAROXYSMAL
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA
IN NEWBORN.....87
Yu. Hodovanets, I. Lastivka, A. Babintseva,
L. Agafonova, L. Pismenna,
P. Marandiuk, T. Burdeina
CLINICAL CASE OF HOLOPROSENCEPHALY
IN A TERM NEWBORN GIRL WITH MULTIPLE
CONGENITAL DEVELOPMENTAL
DEFECTS.....95

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ЗАПОР У ДІТЕЙ
РАНЬОГО ВІКУ: СУЧАСНИЙ
СТАН ПРОБЛЕМИ НА ПІДСТАВІ ДОКАЗІВ.....101
І.І. Мебелова, М.Е. Пруткін, О.В. Голбай, Е.А. Павлюк
ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ
СМЕСИ НА ОСНОВЕ ЧАСТИЧНО
ГИДРОЛИЗОВАННОГО БЕЛКА В ПИТАНИИ
ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ.
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ.....108
TM Philips Avent
ПРОФЕСІОНАЛИ ОБИРАЮТЬ НАЙКРАЩЕ.
ДОПОМАГАЄМО МАМАМ ГОДУВАТИ
ГРУДЦЮ ДОВІШЕ.....114
ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ
ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ
В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ,
ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА
МЕДИЦИНА».....117

RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION INTO PRACTICAL

T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova
FUNCTIONAL CONSTIPATION IN INFANTS:
THE MODERN STATE OF PROBLEMS
ON THE BASIS OF EVIDENCE.....101
I. Mebelova, M. Prutkin, O. Galbay, E. Pavluck
USING OF A PARTIALLY HYDROLYZED
PROTEIN TO FEEDING
PRETERM INFANTS.
CLINICAL TRIAL
RESULTS.....108
TM Philips Avent
PROFESSIONALS CHOOSE THE BEST.
HELP OUR MOTHERS
BREASTFEED LONGER.....114
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION
TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE
MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«NEONATOLOGY, SURGERY
AND PERINATAL MEDICINE».....117

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

УДК 616.831-001.8-005.4-053.31-008.83-074-
078:577.122.3:577.27
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.1

Г.О. Яновська, О.Я. Гречаніна,
Ю.Б. Гречаніна

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

АМІНОКИСЛОТИ КРОВІ ТА ОРГАНІЧНІ
КИСЛОТИ СЕЧІ У ВИЗНАЧЕННІ
МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ
ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМУ
ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОМУ
УРАЖЕННІ

Резюме. Гіпоксично-ішемічні ураження (ГІУ) головного мозку є частотою причиною інвалідизації та дезадаптації дітей. Роль і взаємодія метаболічних шляхів у механізмах їх розвитку ясні ще не до кінця.

Мета роботи: вивчити зміни рівнів амінокислот (АК) крові та органічних кислот (ОК) сечі при перинатальному гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку.

Матеріали та методи: обстежено 117 новонароджених з ГІУ (із них 60 в гострому періоді - у віці до 1 місяця, і 57 в ранньому відновному періоді - у віці 1 - 4 місяці), та 35 відносно здорових новонароджених. Всім дітям проведено дослідження вільних АК крові методом високоефективної рідинної хроматографії. У 98 дітей з ГІУ визначені ОК сечі методом газової хроматографії – мас-спектрометрії.

Результати. Аналіз амінокислот крові виявив: в гострому періоді ГІУ - підвищення рівнів АК, які є медіаторами (глутамат, $p = 0,001$, гліцин, $p = 0,038$), а також метіоніну ($p = 0,015$) і АК, що залучені до енергетичного метаболізму та підтримці постійного рівню глюкози крові: аланін ($p = 0,001$), треонін ($p = 0,028$), валін ($p = 0,01$), лейцин ($p = 0,021$); зниження рівнів триптофану ($p = 0,0001$) і тирозину ($p = 0,015$), які є попередниками нейромедіаторів. У ранньому відновному періоді ГІУ більш часто відмічались зміни АК циклу сечовини, зниження валіну. При аналізі ОК сечі найчастіше зміненими були метаболіти циклу Кребса та дихального ланцюга (більше ніж 70% випадків), а також метаболіти АК з розгалуженим ланцюгом (більше за 60% випадків), що залучені до енергетичного та вуглеводного метаболізму. Виявлені кореляції між змінами рівнів ОК в сечі та АК в крові.

Висновки. Аналіз АК крові після перинатальної гіпоксії-ішемії виявив найбільш часті зміни рівнів АК, залучених до енергетичного, нейротрансмітерного метаболізму, детоксикації аміаку. Серед ОК сечі найчастіше були змінені метаболіти циклу Кребса та АК, залучених до енергетичного метаболізму. Робота демонструє наявність кореляцій між АК крові та ОК сечі, доцільність їх дослідження для оцінки метаболічного статусу після перинатальної гіпоксії.

Ключові слова. Перинатальний, гіпоксично-ішемічне ураження, амінокислоти, органічні кислоти.

Вступ

Перинатальні ураження головного мозку є глобальною проблемою охорони здоров'я; їх наслідки часто стають причиною інвалідизації та дезадаптації дітей.

[1] Частота гіпоксично-ішемічного ураження мозку, за даними епідеміологічних досліджень в США, коливається від 2 до 9 на 1000 новонароджених. [2] Роль і взаємодія метаболічних шляхів у патогенезі гіпоксії-ішемії вивчені ще не до кінця, щоб бути основою для адекватної терапії. Провідним у патогенезі ГІУ є перебудження глутаматних NMDA (N-метил-D-аспартат) - рецепторів глутамату, що надмірно вивільняється з синапсів при загибелі нейронів. Це призводить до деполіризації мембрани, збільшує надходження хлоридів і кальцію в клітину, активує процеси протеолізу і апоптозу. [1, 3]

Дослідження останніх років метаболізму мозку після гіпоксії виявили цілий ряд змін: спостерігається тривала депресія метаболізму мітохондрій, порушується синтез нейротрансмітерів в астроцитах. Знижується активність пентозофосфатного шляху окиснення глюкози, що підвищує сприйнятливості мозку новонароджених до окисного стресу. [4] Тривають дослідження ролі амінокислот в процесах, що супроводжують гіпоксію. У гострому періоді ішемії виявлений дисбаланс АК у бік збільшення збуджувачих (аспарагінова і глутамі-

нова) і зменшення гальмівних (гліцин, пролін, таурин). [5] Була доведена нейротрансмітерна роль серину; зв'язуючись з NMDA - рецепторами, він бере участь в механізмах ексайтотоксичності. [6] Доведено нейропротекторні властивості таурину, який в експерименті зменшував обсяг ураження мозку. [7]

Для більш глибокого розуміння процесів, що супроводжують перинатальну гіпоксію, важлива всебічна оцінка метаболічного фону. Були виявлені статистично значущі відмінності органічних кислот (ОК) сечі у новонароджених з гіпоксичним ураженням важкого ступеню. [8] Органічні кислоти - це низкомолекулярні токсичні речовини, що є продуктами обміну АК, вуглеводів, ліпідів та ін. Noto A, Pomero G, Mussar M та соавт. вказують на зміни концентрацій метаболітів сечі новонароджених протягом певного часу після гіпоксії-ішемії; ці зміни головним чином обумовлені виснаженням енергії, що може бути «відбитком» перинатальної асфіксії. [9, 10]

Мета роботи: вивчити зміни рівнів амінокислот (АК) крові та органічних кислот (ОК) сечі при гіпоксично-ішемічному ураженні (ГІУ) головного мозку.

Матеріали та методи

Нами обстежено 152 дитини, розділених на дві групи: ОГ - діти з ГІУ, $n = 117$; КГ - діти без ознак

ГІУ, n = 35. У кожній групі виділено дві підгрупи: I - діти у віці до місяця, що відповідає гострому періоду ГІУ (ОГ (I), n = 60, і КГ (I), n = 17), і II - діти у віці від 1 до 4 місяців, або ранній відновний період ГІУ (ОГ (II), n = 57, і КГ (II), n = 18). Всім дітям проводилося комплексне обстеження. Оцінено 23 вільних амінокислоти крові: аспарагінова (АСП) і глютамінова кислоти (ГЛУ), аспарагін (АСН), глютамін (ГЛН), серин (СЕР), метіонін (МЕТ), цистин (ЦИС), таурін (ТАУ), гістидин (ГІС), аргінін (АРГ), орнітин (ОРН), цитрулін (ЦИТ), треонін (ТРЕ), аланін (АЛА), триптофан (ТРИ), гліцин (ГЛІ), пролін (ПРО), валін (ВАЛ), ізолейцин (ІЛЕ), лейцин (ЛЕЙ), фенілаланін (ФЕН), тирозин (ТИР), лізин (ЛІЗ) методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на апараті WATERS MODEL 510 HPLC PUMP.

У 98 дітей ОГ також оцінено 42 органічні сполуки сечі методом газової хроматографії - мас-спектрометрії з використанням газового хроматографа 6890N, мас-селективного детектору 5975 CVLMSD, автоінжектору 7683B. Серед ОК оцінювались ті, що переважно віддеркають зміни мітохондріального метаболізму (молочна, фумарова, бурштинова, яблучна, лимонна, ізолимонна, оксиглутарова кислоти), метаболіти нейротрансмітерів (гомованілова, ванілманделова, 5-гідроксіндолацетова кислоти), та група сполук, що утворюються в процесі катаболізму амінокислот; серед них метаболіти АК з розгалуженим ланцюгом (гідроксиізобутірова, еритронілова кислоти, 2-етилгідроксиізоглутарова, 3-метилглутарова, 3-гідроксиізоглутарова, 3-метилглутаконова, 3-гідроксиметилглутарова, 3-гідроксиізобутірова кислоти), метаболіти сірковмісних амінокислот та кобаламіну (сульфіти, цистин, метилмалонова кислота, та зниження 5-оксипроліну), також метаболіти ароматичних амінокислот ФЕН і ТИР (2-гідроксифенілоцтова, p-гідроксифенілмолочна, гідроксифенілмолочна, гіпурова кислоти), метаболіти ГЛУ та АСП (N-ацетил-L-аспарганова, аконітова кислоти, та підвищення 5-оксипроліну), ЛІЗ та ТРИ (глутарова, індолацетова, пімелінова кислоти), та маркери

кетозу (3-гідроксибутірова, ацетооцтова, етилмалонова, метилбурштинова кислоти).

Статистична обробка експериментальних даних проведена за допомогою програми статистичного аналізу Statistica 6 з використанням непараметричних методів хі-квадрат і Фішера. Відмінності вважалися значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених дітей склав в групі ОГ (I) $17,57 \pm 1,04$ доби, в групі ОГ (II) - $65,5 \pm 2,78$ доби. Стан дітей в гострому періоді ГІУ розцінювався від середнього до дуже важкого. Провідними клініко-неврологічними синдромами у гострому періоді були: синдром пригнічення ЦНС - у 67,7% дітей, судомний синдром - у 51,7%, внутрішньочерепні крововиливи - у 19,7%; 48,3% дітей перенесли набряк головного мозку.

Порівняння змін АК крові у дітей в гострому і ранньому відновному періодах гіпоксичного ураження та групи контролю (табл. 1) виявило наступні зміни: у гострому періоді достовірно частіше були змінені: глутамат ($p = 0,001$), гліцин ($p = 0,038$), аланін ($p = 0,001$), валін ($p = 0,01$), треонін ($p = 0,028$) частіше були підвищеними; триптофан - знижений ($p = 0,0001$); частіше змінювався рівень ізолейцину ($p = 0,007$). При використанні точного критерію Фішера значущі відмінності виявлені також для амінокислот: аргінін ($pFet = 0,011$), лізин ($pFet = 0,011$), метіонін ($pFet = 0,015$), лейцин ($pFet = 0,021$), гістидин ($pFet = 0,028$), тирозин ($pFet = 0,015$), цистин ($pFet = 0,035$).

Ці амінокислоти активно залучені до метаболічних процесів, які змінюються в умовах гіпоксії та впливають на функціонування ЦНС. Так, перезбудження надмірним глутаматом NMDA - рецепторів є провідним у патогенезі гіпоксичного ураження. Підвищення рівнів амінокислот-медіаторів під дією гіпоксії - збуджувачого глутамату та гальмівного гліцину - співпадають з даними багатьох дослідників; також були описані зміни рівнів гістидину та цистину, які залучені до роботи антиоксидантних систем. [5].

Таблиця 1

Зміни рівнів амінокислот крові у обстежених дітей

АК	Група А (n = 77)						Група В (n = 75)					
	ОГ (I) n = 60		КГ (I) n = 17		p	pFet	ОГ (II) n = 57		КГ (II) n = 18		p	pFet
	↓	↑	↓	↑			↓	↑	↓	↑		
АСП	5	5	0	0	0,96	0,069	10	4	0	0	0,66	0,014*
ГЛУ	3	20	0	0	0,01*	0,001*	1	21	0	0	0,007*	0,000*
АСН	5	7	0	0	0,133	0,038*	8	5	0	0	0,083	0,019*
ГЛН	1	7	0	0	0,282	0,122	10	15	0	0	0,003*	0,0002*
АЛА	4	26	0	0	0,001*	0,24	2	20	0	0	0,007*	0,030*
СЕР	3	3	0	0	0,40	0,211	14	3	0	0	0,031*	0,0047*
ГЛІ	0	10	1	0	0,038*	0,006*	1	16	0	1	0,109	0,0007*
ТРЕ	8	16	0	1	0,028*	0,001*	7	13	0	0	0,013*	0,0015*
ПРО	3	2	0	0	0,47	0,000*	3	6	0	0	0,199	0,027*
ГІС	11	2	0	0	0,11	0,021*	24	2	1	0	0,008*	0,038*
АРГ	1	15	0	0	0,057	0,001*	4	11	0	0	0,052	0,072

Продовження таблиці 1

ОРН	0	5	0	0	0,22	0,000*	9	9	0	0	0,024*	0,0015*
ЦИТ	14	1	1	0	0,227	0,015*	17	6	0	0	0,005*	0,098
ТИР	13	2	0	0	0,071	0,276	5	3	0	0	0,243	0,18
ФЕН	1	4	0	0	0,47	0,011*	4	2	0	0	0,357	0,010*
ТРИ	28	6	0	0	0,000*	0,276	20	0	0	0	0,003*	0,0032*
ЛІЗ	1	15	0	0	0,057	0,077	3	22	0	0	0,003*	0,0004*
МЕТ	1	20	0	1	0,63	0,028*	7	11	0	0	0,024*	0,0013*
ЦИС	10	8	1	0	0,113	0,015*	1	3	0	0	0,513	0,0032*
ТАУ	0	4	0	0	0,274	0,035*	1	6	0	0	0,296	0,325
ІЛЕ	13	11	0	0	0,007*	0,360	4	8	0	0	0,105	0,133
ЛЕЙ	3	11	0	0	0,089	0,011*	6	5	0	0	0,131	0,0002*
ВАЛ	5	18	0	0	0,010*	0,276	9	0	0	0	0,072	0,072

Примітка. * - статистично значуща різниця ($p < 0,05$) при порівнянні груп

Інші АК, зміни рівнів яких ми виявили, також залучені до процесів, що супроводжують гіпоксію. АЛА і амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (ВАЛ, ІЛЕ) можуть бути залучені до глікоконнеогенезу і енергетичного обміну: АЛА як складова частина коензиму А, ВАЛ в циклі лимонної кислоти. [11, 12] Метионін є універсальним донором метильних груп в синтезі активних речовин (фосфатидилхолін, катехоламіни та ін.). Окрім того, метионін-ТРНК, ініціюючи процеси трансляції, може впливати на регуляцію метаболічних процесів, що динамічно змінюються під дією гіпоксії. [13] Зниження рівнів ТРИ і ТИР може бути наслідком їх активного використання як субстратів для синтезу нейромедіаторів - серотоніну і дофаміну, а також катехоламінів. [11, 12]

У ранньому відновному періоді достовірно частіше змінювались рівні глутамату ($p = 0,007$), аланіну ($p = 0,007$), треоніну ($p = 0,013$), лізину ($p = 0,003$), триптофану ($p = 0,003$), гістидину ($p = 0,008$), глутаміну ($p = 0,003$), орнітину ($p = 0,024$), цитруліну ($p = 0,005$), метіоніну ($p = 0,024$) та серину ($p = 0,031$). При використанні точного критерію Фішера статистично значущі відмінності виявлені також для гліцину ($p_{Fet} = 0,030$), аргініну ($p_{Fet} = 0,01$), ізолейцину ($p_{Fet} = 0,027$), аспартату ($p_{Fet} = 0,014$) і аспарагіну ($p_{Fet} = 0,019$).

У порівнянні з гострим, у відновному періоді ГГУ зберігалось підвищення рівнів АК, що задіяні в енергетичному метаболізмі та глікоконнеогенезі - аланіну та треоніну. Це корелює з даними, які

свідчать, що після гіпоксії спостерігається тривала депресія метаболізму мітохондрій. [4] Ми також виявили більш виражені зміни АК, залучених до детоксикації аміаку: крім аргініну, частіше зміненими були цитрулін, орнітин, глутамін; можливо це відповідь на катаболізм при гіпоксії. Частіше були зниженими АСП і АСН, які задіяні в механізмах ексайтотоксичності, а також, в імунній відповіді й фагоцитозі. Серин залучається до нейропротекції [6], синтезу медіаторів та глутатіону.

Органічні кислоти сечі є кінцевими продуктами багатьох метаболічних шляхів. Дослідження ОК сечі у дітей основної групи (табл. 2) виявило наступні особливості: зміни мітохондріальних метаболітів мали місце у більшості дітей із гіпоксичним ураженням - в гострому періоді у 74%, у ранньому відновному періоді у 77% дітей. У 34,0 % дітей ОГ (I) та 33,4% ОГ (II) змінені метаболіти нейротрансмітерів. Серед метаболітів переважно амінокислотного походження найбільш часто були зміненими метаболіти АК з розгалуженим ланцюгом - у 62,0% дітей ОГ (I) та 67,5% ОГ (II); метаболіти ФЕН, ТИР змінені в 50,0 % ОГ(I) та 41,7 % ОГ(II). Метаболіти інших амінокислот частіше були змінені у дітей віком 1 - 4 місяці: метаболіти ГЛУ, АСП - в 36 % випадках ОГ (I) та 58,8 % випадках ОГ (II), метаболіти сірковмісних амінокислот та кобаламіну - у 26 % ОГ(I) та 43,8 % ОГ(II), метаболіти ЛІЗ та ТРИ - у 32 % та 45,8 % ОГ(I) та ОГ(II) відповідно. Ознаки кетозу мали місце у 28% дітей ОГ (I) та 42,7 % ОГ (II).

Таблиця 2

Зміни органічних сполук сечі у дітей з ГГУ

Органічні сполуки сечі, оцінені метаболіти	Змінено показників у групах			
	ОГ (I), n = 50		ОГ (II), n = 48	
	Абс.	%	Абс.	%
Мітохондріальні – 7 метаболітів, із них:	37	74	37	77
Змінені 1-3 метаболіти	25	50	33	68,7
Змінені 4 і більше метаболітів	12	24	4	8,3
Нейротрансмітерів – 3 метаболіти, із них:	17	34	16	33,4
Змінений 1 метаболіт	7	14	13	27,1
Змінені 2-3 метаболіти	10	20	3	6,3
ІЛЕ, ЛЕЙ, ВАЛ – 8 метаболітів, із них:	31	62	31	67,5
Змінені 1-3 метаболіти	25	50	25	52
Змінені 4 і більше метаболіти	6	12	6	12,5

Продовження таблиці 2

ФЕН, ТИР – 4 метаболіти, із них:	25	50	20	41,7
Змінені 1 - 2 метаболіти	23	46	18	37,5
Змінені 3 - 4 метаболіти	2	4	2	4,2
ГЛУ, АСП – 3 метаболіти, із них:	18	36	18	58,8
Змінений 1 метаболіт	15	30	18	37,5
Змінено 2 - 3 метаболіти	3	6	10	21,3
МЕТ, ЦИС, В12 – 4 метаболіти, із них:	13	26	21	43,8
Змінений 1 метаболіт	12	24	18	37,5
Змінені 2 і більше метаболіти	1	2	3	6,3
ЛІЗ, ТРИ – 3 метаболіти, із них:	16	32	22	45,8
Змінений 1 метаболіт	13	26	17	35,4
Змінені 2 - 3 метаболіти	3	6	5	10,4
Кетоз – 4 метаболіти, із них:	14	28	21	42,7
Змінені 1 - 2 метаболіти	10	20	20	41,6
Змінені 3 - 4 метаболіти	4	8	1	2,1

Ми дослідили наявність кореляцій між змінами рівнів органічних сполук в сечі та амінокислот у крові (табл. 3).

Виявлені зв'язки є відображенням шляхів катаболізму АК та їх перехрещення з іншими ланками обміну.

Таблиця 3

Амінокислоти крові, для яких виявлена сполученість із змінами ОК сечі

Органічні сполуки сечі	АК крові			
	ОГ (I), n = 50		ОГ (II), n = 48	
	АК	p	АК	p
Мітохондріальні (7 метаболітів)			ГЛУ	0,036*
Нейротрансмітерів (3 метаболіти)	АЛА	0,016*		
ІЛЕ, ЛЕЙ, ВАЛ (8 метаболітів)	ТРЕ	0,041*	АСН	0,023*
	МЕТ	0,01*	СЕР	0,021*
	ВАЛ	0,027*	ГЛІ	0,03*
			ОРН	0,01*
ФЕН, ТИР (4 метаболіти)			ТИР	0,011*
ГЛУ, АСП (3 метаболіти)	Г-ПРО	0,050*	АЛА	0,001*
			ТРЕ	0,021*
			ТИР	0,033*
			ЛІЗ	0,002*
МЕТ, ЦИС, В12 (4 метаболіти)			ГЛН	0,045*
ЛІЗ, ТРИ (3 метаболіти)	АСП	0,009*	ФЕН	0,044*
	ТРЕ	0,03*		
	ГІС	0,006*		
	ФЕН	0,027*		
	МЕТ	0,035*		
	ІЛЕ	0,013*		
Кетоз (4 метаболіти)			ФЕН	0,004*

Примітка: * - статистично значуща різниця ($p < 0,05$) при порівнянні груп.

Так, наявність залежності між підвищенням рівней АСП в крові та метаболітів ЛІЗ в сечі може бути наслідком використання АСП в синтезі лізину, а кореляція між підвищенням метаболітів ТРИ в сечі та ТРЕ крові може бути результатом перетворення треоніну в серин, з якого синтезується триптофан.

Залежність між підвищенням метаболітів ГЛУ, АСП в сечі та ТРЕ, АЛА, ЛІЗ в крові може бути наслідком залучання глутамату до синтезу цих амінокислот. Зв'язок глутамату крові із мітохондріальними метаболітами відображає задіяність

глутамату в циклі Кребса як попередника в синтезі α -глутарата в мітохондріях.

Глутамат крові, перетворюючись на аспаратат, далі може виконувати роль попередника в синтезі цистину та відновленні метіоніну, що активно використовується як донатор метильних груп; це може пояснити кореляцію між метаболітами сірковмісних АК сечі та ГЛУ в крові.

Висновки

1. У гострому періоді ГІУ достовірно частіше підвищувались рівні наступних АК: глутамат, глі-

цин, аланін, валін, метіонін і лізин, які в першу чергу залучені до енергетичного обміну та гліко-неогенезу. Знижувались рівні триптофану і тирозину, а також гістидину і цистину, які необхідні для синтезу медіаторів та антиоксидантної дії.

2. У відновному періоді частіше були змінені амінокислоти, залучені до детоксикації аміаку, енергетичного метаболізму.

3. Серед ОК сечі найчастіше були змінені метаболіти циклу Кребса та АК, залучені до енергетичного метаболізму.

Література

1. Шабалов НІ. Неонатология : учеб. пособ. В 2 т. Т. I. 3-е изд., испр. и дополн. Москва : МЕД-пресс-информ; 2004. 608 с.
2. Van Eerden P, Bernstein PS. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. Washington; 2003. 94 p.
3. Пипа ЛВ, Свістільник ТВ. Вивчення впливу ексайтотоксичних амінокислот на ступінь порушення свідомості при гнійних менінгітах у дітей. Здоров'я ребенка. 2013;4:131-4.
4. Brekke E, Berger HR, Widerøe M, Sonnewald U, Morken TS. Glucose and Intermediary Metabolism and Astrocyte-Neuron Interactions Following Neonatal Hypoxia-Ischemia in Rat. Neurochem Res. 2017 Jan;42(1):115-32. doi: 10.1007/s11064-016-2149-9.
5. Зозуля ІС, Боброва ВІ, М'ясникова МП, Сич НС. Стан нейроамінокислот у хворих у гострому періоді інфаркту мозку з когнітивними порушеннями. Міжнародний неврологічний журнал. [Інтернет]. [цитовано 2017 Сер 12];2010;7. Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14980>
6. Fuchs SA, Peeters-Scholte CM, de Barse MM, Roeleveld MW, Klomp LW, Berger R, et al. Increased concentrations of both NMDA receptor co-agonists D-serine and glycine in global ischemia: a potential novel treatment target for perinatal asphyxia. Amino Acids. 2012 Jul;43(1):355-63. doi: 10.1007/s00726-011-1086-9.
7. Zhu XY, Ma PS, Wu W, Zhou R, Hao YJ, Niu Y et al. Neuroprotective actions of taurine on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. Brain Res Bull. 2016;124:295-305. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.06.010.
8. Walker V, Mills GA. Effects of birth asphyxia on urinary organic acid excretion. Biol Neonate. 1992;61(3):162-72.
9. Noto A, Pomero G, Mussap M, Barberini L, Fattioni C, Palmas F, et al. Urinary gas chromatography mass spectrometry metabolomics in asphyxiated newborns undergoing hypothermia: from the birth to the first month of life. Ann Transl Med. 2016 Nov;4(21):417. doi: 10.21037/atm.2016.11.27.
10. Beckstrom AC, Humston EM, Snyder LR, Synovec RE, Juul SE. Application of comprehensive two-dimensional gas chromatography with time-of-flight mass spectrometry method to identify potential biomarkers of perinatal asphyxia in a non-human primate model. J Chromatogr A. 2011 Apr 8;1218(14):1899-906. doi: 10.1016/j.chroma.2011.01.086.
11. Сырoвая АО, Шаповал ЛГ, Макаров ВА, Петюнина ВН, Грабовецкая ЕР, Андреева СВ, и др. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов. В 2-х т. Т. 1. Харьков: Щедра садиба плюс; 2014. 228 с.
12. Северин СЕ, редактор. Биологическая химия: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2004. 784 с.
13. Punzo D, Errico F, Cristino L, Sacchi S, Keller S, Belardo C, et al. Age-Related Changes in D-Aspartate Oxidase Promoter Methylation Control Extracellular D-Aspartate Levels and Prevent Precocious Cell Death during Brain Aging. J Neurosci. 2016 Mar;36(10):3064-78. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3881-15.2016.

АМИНОКИСЛОТЫ КРОВИ И ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ МОЧИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

А.А. Яновская, Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина

Харьковский национальный
медицинский университет
(г. Харьков, Украина)

Резюме

Введение. Гипоксически-ишемические поражения (ГИП) головного мозга являются частой причиной инвалидизации и дезадаптации детей. Роль и взаимодействие метаболитических путей в механизмах их развития ясны еще не до конца.

4. Робота демонструє спектр змін АК при ГІУ, їх взаємозв'язок з іншими метаболічними шляхами; наявність кореляцій між АК крові та ОК сечі та доцільність їх сумісного дослідження для оцінки метаболічного статусу після перинатальної гіпоксії.

Перспективи подальших досліджень

Ми вважаємо за доцільне вивчення змін амінокислот крові та органічних кислот сечі в залежності від важкості стану та особливостей перебування ГІУ.

AMINO ACIDS OF BLOOD AND ORGANIC ACIDS OF URINE IN DETERMINING METABOLIC STATUS WITH PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN DAMAGE

A. Yanovskaya, E. Ya. Grechanina, Yu. B. Grechanina

Kharkov National
Medical University
(Kharkov, Ukraine)

Summary

Introduction. Hypoxic-ischemic lesions (HIL) of the brain are a frequent cause of disability and disadaptation of children. The role and interaction of metabolic pathways in the mechanisms of their development are not yet clear.

Цель работы: изучить изменения уровней аминокислот (АК) крови и органических кислот (ОК) мочи при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении головного мозга.

Материалы и методы: обследовано 117 новорожденных с ГИП (из них 60 в остром периоде - в возрасте до 1 месяца, и 57 в раннем восстановительном периоде - в возрасте 1 - 4 месяца), и 35 относительно здоровых новорожденных. Всем детям проведено исследование свободных АК крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. У 98 детей с ГИУ исследованы ОК мочи методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии.

Результаты. Анализ аминокислот крови выявил: в остром периоде ГИУ - повышение уровней АК, которые являются медиаторами (глутамат, $p = 0,001$, глицин, $p = 0,038$), а также метионина ($p = 0,015$) и АК, которые вовлечены в энергетический метаболизм и поддержание постоянного уровня глюкозы крови: аланин ($p = 0,001$), треонин ($p = 0,028$), валин ($p = 0,01$), лейцин ($p = 0,021$); снижение уровней триптофана ($p = 0,0001$) и тирозина ($p = 0,015$), которые являются предшественниками нейромедиаторов. В раннем восстановительном периоде более часто отмечались изменения АК цикла мочевины, снижение валина. При анализе ОК мочи наиболее часто измененными были метаболиты цикла Кребса и дыхательной цепи (более 70% случаев), а также метаболиты АК с разветвленной цепью (более 60% случаев), которые также вовлечены в энергетический обмен. Обнаружены корреляции между изменениями уровней ОК в моче и АК в крови.

Выводы. Анализ АК крови после перинатальной гипоксии-ишемии обнаружил наиболее частые изменения уровней АК, вовлеченных в энергетический, нейротрансмиттерный метаболизм, детоксикацию аммиака. Выявлены изменения ОК мочи и их корреляция с изменениями АК крови. Работа демонстрирует целесообразность этих исследований для более глубокой оценки метаболического статуса после перинатальной гипоксии.

Ключевые слова: перинатальный; гипоксически-ишемическое поражение; аминокислоты; органические кислоты.

Objective: to study changes the levels of amino acids (AA) of blood and organic acids (OA) of urine with perinatal hypoxic-ischemic brain damage.

Materials and methods: 117 infants with GUI were examined (60 of them in the acute period – up to 1 month, and 57 in the early recovery period - at the age from 1 to 4 months), and 35 relatively healthy newborns. All children underwent a study of free AA blood by high-performance liquid chromatography. In 98 children with HIL, the urine was examined by gas chromatography-mass spectrometry.

Results. Analysis of blood amino acids revealed: in the acute period of HIL, increase in the levels of AA, which are mediators (glutamate, $p = 0.001$, glycine, $p = 0.038$), and methionine ($p = 0.015$) and AA, which are involved in energy metabolism and maintenance of a constant blood glucose levels: alanine ($p = 0.001$), threonine ($p = 0.028$), valine ($p = 0.01$), leucine ($p = 0.021$); decrease in levels of tryptophan ($p = 0.0001$) and tyrosine ($p = 0.015$), which are the precursors of neurotransmitters. In the early recovery period, changes in the AA of the urea cycle, a decrease level of valine, were observed more frequently. In the analysis of urine, the most frequently altered metabolites of the Krebs cycle and the respiratory chain (more than 70% of cases), as well as branched chain metabolites (more than 60% of cases), which are also involved in energy metabolism. Correlations were found between changes in the levels of OA in urine and AA in the blood.

Conclusions. Analysis of blood AA after perinatal hypoxic-ischemic condition revealed the most frequent changes in the levels of AA involved in energy and neurotransmitter metabolism, detoxification of ammonia. Was detected changes of the level of OA in the urine and their correlation with changes in blood AA. The work demonstrates the feasibility of these studies for the deeper assessment of the metabolic status after perinatal hypoxia.

Keywords. Perinatal, hypoxic-ischemic lesions, amino acids, organic acids.

Контактна інформація:

Гречаніна Юлія Борисівна - д.мед.н., завідувач кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету (м.Харків, Україна)

Контактна адреса: м. Харків, проспект Незалежності, 13.

Контактний телефон: +380577051674.

e-mail: mgc@ukr.net

Гречаніна Олена Яківна – д. мед. н., професор, член-кореспондент АМНУ, професор кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

Контактна адреса: м. Харків, проспект Незалежності, 13.

Контактний телефон: +380577051674.

e-mail: mgc@ukr.net

Яновська Ганна Олексіївна – заочний аспірант кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету.

Контактна адреса: м. Харків, проспект Незалежності, 13

Контактний телефон: +380577003217.

e-mail: mgc@ukr.net

Контактная информация:

Гречанина Юлия Борисовна - д.мед.н., заведующий кафедрой медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина)

Контактный адрес: г.. Харьков, ул. Независимости, 13.

Контактный телефон: +380577051674.

e-mail: mgc@ukr.net

Гречанина Елена Яковлевна - д. мед. н., професор, член-кореспондент АМНУ, профессор кафедры медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина)

Контактный адрес: г.. Харьков, ул. Независимости, 13.

Контактный телефон: +380577051674.

e-mail: mgc@ukr.net

Яновская Анна Алексеевна - заочный аспирант кафедры медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина)

Контактный адрес: г.. Харьков, ул. Независимости, 13.

Контактный телефон: +380577003217.

e-mail: mgc@ukr.net

Contact Information:

Grechanina Julia Borisovna - MD, Head of the Department of Medical Genetics of Kharkiv National Medical University (Kharkov, Ukraine)

Contact address: Kharkiv, ave. Independence, 13.

Phone: +380577051674.

e-mail: mgc@ukr.net

Grechanina Elena Yakivna - Corresponding Member AMNU, MD, Professor of the Department of Medical Genetics of Kharkiv National Medical University (Kharkov, Ukraine)

Contact address: Kharkiv, ave. Independence, 13.

Phone: +380577051674.

e-mail: mgc@ukr.net

Yanovska Anna Alekseevna - correspondence postgraduate student of the department of medical genetics of Kharkiv National Medical University (Kharkov, Ukraine)

Contact address: Kharkiv, ave. Independence, 13.

Phone: +380577003217.

e-mail: mgc@ukr.net

УДК 616.83-053.3:616.9-053.1
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.2

РОЛЬ МОРФОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПОСЛІДІВ У ДІАГНОСТИЦІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ІНФЕКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

*І.І.Редько, С.М.Махончук,
Н.Т.Івахненко, О.М.Чакмазова,
Р.В.Поздняков*

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,
КУ «Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро», Дитяча лікарня №1
(м. Запоріжжя, Україна)

Резюме

Вступ. Інфекційні ураження послідів у теперішній час є частотою формою патології, яка має характерні морфологічні прояви, які суттєво впливають на перебіг вагітності, пологів, внутрішньоутробного розвитку плода та постнатальні захворювання дитини.

Мета дослідження: оптимізувати діагностику та прогнозування тяжкості перебігу внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених на підставі оцінки факторів ризику перинатального анамнезу та результатів морфологічних досліджень послідів матерів, які народили дітей з внутрішньоутробною інфекцією.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих новонароджених з підозрою на внутрішньоутробні інфекції в перші 3 доби життя. Предметом поглибленого дослідження стала група із 224 хворих новонароджених, які мали вроджені вірусні інфекції. Контрольну групу склали 30 умовно здорових новонароджених. Верифікація діагнозу внутрішньоутробної інфекції проводилась на підставі клініко-анамнестичних даних, загальноприйнятих методів дослідження та із застосуванням морфологічних досліджень послідів.

Результати досліджень. Серед загальної кількості обстежених новонароджених внутрішньоутробна інфекція верифікована у 708 (84,9%) хворих. Предметом поглибленого дослідження стала група з 224 (31,6 %) хворих новонароджених з вродженими вірусними інфекціями. Серед них доношених - 132 (58,9 %), недоношених - 92 (41,1 %). Серед 224 дітей верифіковано: у 77 (34,4 %) – мікст-вірусні інфекції, у 62 (27,7 %) – вірусно-бактеріальні інфекції, у 53 (23,6 %) – мікст-вірусно-TORCH-інфекції та моновірусні інфекції - у 32 (14,3 %). Найчастішими факторами перинатального ризику є гострі респіраторні інфекції у вагітних (45,5%), загроза переривання вагітності (43,7%), анемії вагітних (25,0%), дострокове родорозрішення (41,1%), плацентарна дисфункція (23,2%), преєклампсія (17,4%), асфіксія при народженні (40,6%). Проведений аналіз результатів гістологічного дослідження 224 послідів у жінок, які народили дітей з вродженими вірусними інфекціями, виявив, що поряд з характерними специфічними структурними змінами, які викликали респіраторні віруси, у 54 (24 %) виявлено також неспецифічні запальні реакції (децидуїт, віллузит) та різні варіанти порушення плацентарного кровообігу. Даний факт доводить, що, окрім прямої вражаючої дії вірусу, можливе виникнення вторинної гіпоксії та порушення живлення плода. Відсутність специфічних ознак ураження послідів при вірусних інфекціях у вагітних не виключає необхідності дослідження послідів при народженні дітей з групи ризику по внутрішньоутробній інфекції.

Висновки. Результати гістологічного дослідження послідів дають підставу визначити як етіологію вроджених вірусних інфекцій на підставі специфічних морфологічних ознак, так і вплив неспецифічних запальних змін (базальний децидуїт, віллузит) та різних варіантів порушення трансплацентарного кровообігу на прогнозування тяжкості перебігу вроджених вірусних інфекцій у новонароджених.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція; перинатальні фактори ризику, новонароджені, діагностика, морфологія послідів.

Вступ

З усіх проблем перинатальної патології найважливішою у теперішній час є проблема внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ) [2, 3, 8]. Інфекційні ураження послідів є частотою формою патології, яка має характерні морфологічні прояви, які суттєво впливають на перебіг вагітності, пологів, внутрішньоутробного розвитку плода та постнатальні захворювання дитини [1, 3, 4]. Одним із резервів покращання діагностики перинатальної патології плодів і новонароджених (НН) є функціональне та морфологічне дослідження посліду як під час вагітності (ультразвукове дослідження та біопсія), так і після пологів (клінічний висновок, морфоло-

гічне, бактеріологічне, вірусологічне, імунологічне та інші обстеження) [3, 4, 5].

Гістологічне дослідження послідів спрямовано, перш за все, на виявлення патологічних (дегенеративних, дистрофічних, запальних, імунологічних та ін.) змін у різних шарах посліду та позаплацентарних оболонок, а також ступеня вираженості ушкодження та наявності компенсаторних змін.

Дуже важливим є оперативне інформування клініцистів про результати дослідження послідів на всіх етапах спостереження НН для виявлення груп ризику несприятливого прогнозу серед НН та породіль. Відсутність диспансеризації дітей та жінок, які за результатами гістологічного дослі-

дження плацент належать до групи ризику реалізації ВУІ, впливає на показники підвищеної інфекційної захворюваності та смертності [1, 4, 6, 7, 8].

Реалізація чинників ризику внутрішньоутробного інфікування з погіршенням стану НН можлива протягом першого місяця життя, що потребує негайного обстеження на ВУІ та визначення лікувальної тактики.

Мета дослідження

Оптимізувати діагностику та прогнозування тяжкості перебігу внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених на підставі оцінки факторів ризику перинатального анамнезу та результатів морфологічних досліджень послідів матерів, які народили дітей з внутрішньоутробною інфекцією.

Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих новонароджених з підозрою на ВУІ в перші 3 доби життя. Предметом поглибленого дослідження стала група з 224 хворих НН з вродженими вірусними інфекціями (ВВІ). Верифікація діагнозу ВУІ здійснювалась на підставі клініко-анамнестичних даних, загальноприйнятих методів обстеження та специфічних досліджень (культуральний метод, полімеразна ланцюгова реакція, серодіагностика, люмінесцентна мікроскопія).

З метою встановлення частоти ураження послідів, у тому числі запальних уражень, було проаналізовано результати морфологічного дослідження послідів у 224 жінок, які народили дітей з ВВІ.

При дослідженні послідів застосовували класичні методи: макроскопічний, гістологічний, морфометричний, цитологічний та бактеріологічне обстеження. При гістологічному дослідженні застосовували фарбування тканин посліду азуром-еозинофіліном. При цитологічному обстеженні фарбування мазків-зіскобів послідів проводили за методикою Селера.

За допомогою гістологічного та цитологічного методів обстеження визначалася етіологія ураження послідів. За допомогою бактеріологічних досліджень визначено етіологічні чинники бактеріальних уражень послідів.

Дослідження послідів проводилося на базі Запорізького обласного патологоанатомічного бюро.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 224 дітей з ВВІ верифіковано: у 32 (14,3 %) - моновірусні інфекції (1-а група), у 77 (34,4 %) – мікст-вірусно-вірусні інфекції (2-а група), у 62 (27,7 %) – вірусно-бактеріальні інфекції (3-я група), у 53 (23,6 %) – мікст-вірусно-TORCH-інфекції (4-а група). У дітей з ВВІ при верифікації етіологічного збудника вірус грипу А визначений у 15,6 %, парагрипу – у 20,5 %, аденовірус – у 40,6 %, РС-вірус – у 27,2 % та ентеровіруси – у 48,2 %, цитомегаловірус – у 56,6 %, вірус простого герпеса – у 22,6 %.

З метою встановлення частоти ураження послідів, у тому числі запальних уражень, було проаналізовано результати морфологічного дослідження послідів у 224 жінок, які народили дітей з ВВІ (табл. 1).

Таблиця 1

Результати гістологічного дослідження послідів у жінок груп спостереження

Гістологічний висновок	1-а група n = 32		2-а група n = 77		3-я група n = 62		4-а група n = 55		Контрольна група, n = 30	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Дифузний базальний децидуїт	0	0	23	29,8	12	19,4	6	10,9	0	0
Вогнищевий базальний децидуїт	10	31,2	21	27,3	17	27,4	6	10,9	0	0
Дифузний хоріоамніоніт	0	0	0	0	16	25,8	2	3,64	0	0
Вогнищевий віллузит	0	0	14	18,2	8	12,9	17	30,9	0	0
Дифузний віллузит	0	0	6	7,8	0	0	7	12,7	0	0
Порушення кровообігу	12	37,5	13	16,9	8	12,9	13	23,6	8	27,0
Хронічна плацентарна недостатність (матково-плацентарна форма)	0	0	19	24,7	7	11,3	10	18,2	0	0
Інволютивні дистрофічні зміни	10	31,2	6	7,8	6	9,6	7	12,7	22	73,0

У послідах жінок 1-ї групи, які народили дітей із моновірусними інфекціями, при гістологічному дослідженні переважали порушення кровообігу в посліді, пуповині та оболонках у різних сполученнях у вигляді повнокров'я судин ворсин хоріону, розширення судин пуповини та міжворсинчастих просторів, крововиливи в міжворсинчастому просторі, у базальну пластинку, оболонки.

У послідах у 10 (31,2 %) жінок, які, за даними

анамнезу, хворіли на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) переважно у II триместрі вагітності, було виявлено неспецифічні запальні ураження у вигляді вогнищевих базальних децидуїтів.

У жінок 1-ї групи в разі передчасних пологів при цитологічному дослідженні послідів було виявлено морфологічні ознаки аденовірусної (АД) інфекції у вигляді базального вогнищевих децидуїту з цитоплазматичними та внутрішньоядерни-

ми базофільними вклученнями, ураженням дрібних судин ворсин.

У жінок 2-ї групи, які народили дітей з мікст-вірусно-вірусними інфекціями, ГРВІ в маніфестній формі у II половині вагітності супроводжувалося передчасними пологами у 35 (45,5 %) вагітних. В усіх зазначених випадках при гістологічному дослідженні послідів виявлено дифузний або вогнищевий базальний децидуїт, у половині випадків – 19 (24,7 %) дітей - у сполученні з хронічною плацентарною дисфункцією. При етіологічній верифікації в 7 (9,1 %) НН виявлено морфологічні ознаки РС-інфекції у сполученні з порушенням кровообігу у вигляді вогнищевих крововиливів у базальну пластинку посліду та оболонку, у 8 (10,4 %) – морфологічні ознаки парагрипозної інфекції в сполученні з розширенням судин міжворсинчастих просторів та у 5 (6,5 %) НН – морфологічні ознаки АД-інфекції.

На підставі гістологічного дослідження послідів встановлено, що особливо несприятливий прогноз для плода та НН із летальним завершенням або тяжким перебігом пов'язаний з хронічною матково-плацентарною дисфункцією.

На підставі гістологічного дослідження послідів жінок 2-ї групи встановлено, що при верифікації у хворих НН вродженого грипу або парагрипу було характерним сполучене ураження у вигляді дифузного базального децидуїту та дифузного або вогнищєвого віллузиту у 26 % послідів.

Щодо жінок 3-ї групи, які народили дітей з вірусно-бактеріальними інфекціями, при гістологічному дослідженні 53 (85,5 %) послідів виявлено патологічні зміни у вигляді запальних змін: дифузного хоріоамніоніту – у 16 (25,8 %), базального децидуїту – у 29 (46,8 %), вогнищєвого віллузиту – у 8 (12,9 %) зокрема на тлі порушення кровообігу - у 8 (12,9 %, ХПН – у 7 (11,3 %) випадках. При етіологічній верифікації в 6 випадках виявлено морфологічні ознаки РС-інфекції, у 7 – ознаки парагрипу та в 3 – ознаки АД-інфекції.

На підставі бактеріологічних досліджень послідів виявлено наступні види бактеріальних збудників: *S.hemolyticus* – 52 (83,8 %), *S. aureus* – 12 (19,3 %), *S. epidermidis* – 10 (16,1 %), *Str. hemolytic* – 48 (77,4 %), *Escherichia* – 42 (67,7 %), *Enterobacter* – 7 (11,3 %), *Candida albicans* – 5 (8,0 %). У більшості вагітних спостерігали асоціацію двох та трьох збудників. У всіх випадках летальних завершень захворювання при патоморфологічних дослідженнях виявлено дифузний хоріоамніоніт, що клінічно збігалося з генералізованими формами інфекції.

На підставі гістологічного обстеження послідів у жінок 4-ї групи, які народили дітей з мікст-вірусно-TORCH-інфекціями, встановлено, що у великій кількості породіль виявлено запальні зміни: у 24 (43,6 %) у вигляді вогнищєвого або дифузного віллузиту, у 12 (21,8 %) – базального децидуїту (вогнищєвого або дифузного). У разі передчасних пологів дані зміни послідів сполучалися з хронічною плацентарною дисфункцією – у 10 (18,2 %) випадках.

При етіологічній верифікації у 4 (7,5 %) послідах виявлено морфологічні ознаки РС-інфекції, у 5 (9,4 %) – ознаки парагрипу. У двох випадках дострокових пологів із летальним завершенням при

гістологічному дослідженні було виявлено дифузний хоріоамніоніт.

При цитологічному дослідженні типових ЦМВ-та ВПГ-уражень не виявлено. Характерним в 7 (13,2 %) послідах було виявлення кальцифікатів у базальній пластинці та ворсинчастому хоріоні. При доношених пологах у гістології послідів переважали неспецифічні вторинні зміни у вигляді порушень кровообігу.

Отже, на підставі гістологічного дослідження встановлено, що основні зміни у послідах, пов'язані з ГРВІ під час вагітності, полягають у порушенні кровообігу, дистрофічних та запальних процесах. Особливо несприятливий прогноз для плода мали порушення матково-плацентарного кровообігу. Розлади кровообігу та дистрофічні зміни могли порушувати нормальне харчування й газообмін плоду та сприяти народженню дітей передчасно або з малою масою.

Порівняння даних анамнезу жінок груп спостереження, включаючи несприятливий перебіг даної вагітності та пологів, особливості клінічного перебігу ВВІ у НН з гістологічними змінами в послідах, вказує, що основними шляхами внутрішньо-утробного інфікування плоду при мікст-вірусних інфекціях є гематогенний (трансплацентарний), при вірусно-бактеріальних інфекціях та мікст-вірусно-TORCH-інфекціях – гематогенний та висхідний. Гематогенна розповсюдженість даних інфекцій підтверджується наявністю в більшості послідів (52 %) при гістологічному дослідженні базальних децидуїтів та віллузитів. У клінічних спостереженнях висхідний шлях інфікування плода характеризується передчасним відходженням навколоплідних вод, плацентарною недостатністю, передчасним відшаруванням плаценти, а також ранніми симптомами бронхолегеневої патології (РДС, вроджені пневмонії), що може свідчити про аспірацію інфікованих навколоплідних вод легеньми не тільки в пологах, але й у антенатальному періоді. Висхідний шлях розповсюдженості інфекції підтверджується наявністю в більшості жінок груп, що спостерігалися, урогенітальних інфекцій як в анамнезі, так і при даній вагітності.

Висновки

1. Морфологічне дослідження послідів повинно бути включено до комплексу діагностики внутрішньоутробних інфекцій з метою ретроспективної оцінки інфікування вагітної та визначення прогнозу для дитини.

2. Результати гістологічного дослідження послідів дають підставу обґрунтувати як етіологію вроджених інфекцій на підставі специфічних морфологічних ознак, так і вплив неспецифічних запальних змін (базальний децидуїт, віллузит) та різних варіантів порушення трансплацентарного кровообігу на прогнозування тяжкості перебігу вроджених вірусних інфекцій у новонароджених.

3. Найчастішими факторами перинатального ризику розвитку вроджених вірусних інфекцій у новонароджених є наявність гострих респіраторних вірусних інфекцій у вагітних, загроза переривання вагітності, дострокові пологи, анемія, плацентарна дисфункція, прееклампсія, асфіксія при народженні.

Література

1. Знаменська ТК, редактор. Неонатологія: навч. посіб. Київ: Асоціація неонатологів України; 2012. с. 576-643.
2. Знаменская ТК, редактор. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии. Киев: Standart Digital Print; 2008. 200 с.
3. Долгушина НВ, Макацория АД. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. Москва: Триада-Х; 2009. 144 с.
4. Макаров ОВ, Алешкин ВА, Савченко ТН, редакторы. Инфекции в акушерстве и гинекологии. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 464 с.
5. Marino T, Laartz B, Smith SE, Gompf SG, Allabout K, Marinez JE, et al. Viral Infections and Pregnancy [Internet] Medscape Reference; 2014 [cited 2017 Aug 16]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/235213-overview>
6. Шунько ЄС, редактор. Неонатологія: національний підручник. У 2 т. 1. Київ; 2014. Т. 1. с. 80-102.
7. Boyer SG, Boyer KM. Update on TORCH Infections in the Newborn Infant [Internet]; 2004 [cited 2017 Aug 16]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/472409>
8. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. Clin Microbiol Rev. 2010 Jan;23(1):74–98. doi: 10.1128/CMR.00032-09.

**РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ ПОСЛЕДОВ
В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИУТРОБНЫХ
ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

*И.И.Редько, С.Н.Махончук, Н.Т.Ивахненко,
О.М.Чакмазова, Р.В.Поздняков*

ГУ «Запорожская медицинская академия
последипломного образования МЗ Украины»,
КУ «Запорожское областное
патологоанатомическое бюро»,
Детская больница №1
(г. Запорожье, Украина)

Резюме

Введение. Инфекционные поражения последов в настоящее время являются частой формой патологии, которая имеет характерные морфологические проявления, существенно влияющие на течение беременности, родов, внутриутробного развития плода и постнатальные заболевания ребенка.

Цель исследования. Оптимизировать диагностику и прогнозирование тяжести течения внутриутробных инфекций у новорожденных на основании оценки факторов риска перинатального анамнеза и результатов морфологических исследований последов матерей, родивших детей с внутриутробной инфекцией.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 834 матерей и их больных новорожденных с подозрением на внутриутробные инфекции на протяжении первых 3-х суток жизни. Предметом углубленного исследования стала группа из 224 больных новорожденных с врожденными вирусными инфекциями. Контрольную группу составили 30 условно здоровых новорожденных. Верификация диагноза внутриутробной инфекции проводилась на основании клинико-anamnestических данных, общепринятых методов обследования и с использованием морфологических исследований последов.

Результаты исследований. Среди общего количества обследованных новорожденных внут-

**THE ROLE OF MORPHOLOGICAL STUDIES
OF PLACENTA IN DIAGNOSIS
OF INTRAUTERINE INFECTIONS OF
NEWBORNS**

*I.I. Redko, S.N. Mahonchuk, N.T. Ivahnenko,
O.M. Chakmazova, R.V. Pozdniakov*

State Institution «Zaporozhye Medical Academy
of Postgraduate Education
Ministry of Health of Ukraine», KU «Zaporozhye
Regional Bureau of Pathology»
Children's Hospital №1
(Zaporozhye, Ukraine)

Summary

Introduction. Infectious disorders of the afterbirth (or placenta) are frequent occurrence nowadays, and have specific morphologic manifestations, which significantly affects the course of pregnancy, childbirth, intrauterine growth and development and postnatal health of the infant.

Objective. Was to optimize the diagnosis and prognosis of the severity of intrauterine infection in neonates based on an assessment of risk factors, perinatal history and the results of morphological studies of afterbirth of those mothers, who had children with intrauterine infection.

Materials and methods. Clinical and laboratory examination of 834 mothers and their diseased newborns suspected to have intrauterine infection the first 3 days of life was performed. The subject of in-depth study was a group of 224 patients with newborns with congenital infections. The control group consisted of 30 apparently healthy newborns. Confirmation of intrauterine infection was conducted based on history, physical exam data, and standard tests and using morphological studies of the born placenta.

Results of the study. Among the total number of examined newborns, intrauterine infection was verified in 708 (84.9%) patients. The subject of the in-depth study was a group of 224 (31.6%) diseased newborns with congenital viral infections. Among

риутробная инфекция верифицирована у 708 (84,9%) больных. Предметом углубленного исследования стала группа из 224 (31,6%) больных новорожденных с врожденными вирусными инфекциями. Среди них доношенных - 132 (58,9%), недоношенных - 92 (41,1%). Среди 224 детей верифицированы: в 77 (34,4%) - микст-вирусные инфекции, в 62 (27,7%) - вирусно-бактериальные инфекции, в 53 (23,6%) - микст-вирусно-TORCH-инфекции и моновирусные инфекции - у 32 (14,3%). Среди факторов перинатального риска преобладают острые респираторно-вирусные инфекции у беременных (45,5%), угроза прерывания беременности (43,7%), анемии беременных (25,0%), досрочное родоразрешение (41,1%), плацентарная дисфункция (23,2%), преэклампсия (17,4%), асфиксия при рождении (40,6%). Проведенный анализ результатов гистологического исследования 224 последов у женщин, родивших детей с врожденными вирусными инфекциями, выявил, что наряду с характерными специфическими структурными изменениями, которые вызывали респираторные вирусы, у 54 (24%) выявлены также неспецифические воспалительные реакции (децидуит, виллузит) и различные варианты нарушения плацентарного кровообращения. Данный факт доказывает, что, кроме прямого поражающего действия вируса, возможно возникновение вторичной гипоксии и нарушения питания плода. Отсутствие специфических признаков поражения последов при вирусных инфекциях у беременных не исключает необходимости исследования последов при рождении детей из группы риска по внутриутробной инфекции.

Выводы. Результаты гистологического исследования последов дают основание определить как этиологию врожденных вирусных инфекций на основании специфических морфологических признаков, так и влияние неспецифических воспалительных изменений (базальный децидуит, виллузит) и различных вариантов нарушения трансплацентарного кровообращения на прогнозирование тяжести течения врожденных вирусных инфекций у новорожденных.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, перинатальные факторы риска, новорожденные, диагностика, морфология последов.

them were term infants - 132 (58.9%) and premature babies - 92 (41.1%). Among 224 children, 77 (34.4%) mixed viral infections, 62 (27.7%) viral and bacterial infections, 53 (23.6%) mixed viral TORCH infections with monoviral infections - in 32 (14.3%). Among the risk factors, acute respiratory viral infections predominate in pregnant women (45.5%), threatening miscarriage (43.7%), anemia of pregnancy (25.0%), preterm delivery (41.1%), placental dysfunction (23.2%), preeclampsia (17.4%), asphyxia of newborns (40.6%). Analyzing the results of a histological study of 224 placentas in women who gave birth to children with congenital viral infections we revealed that in addition to specific morphologic changes caused by respiratory viruses, 54 (24%) also manifested non-specific inflammation (deciduitis, villusitis) and diverse variants of altered placental circulation. It confirms that in addition to the direct harmful effect of the virus, the secondary hypoxia and fetal supply disturbance can occur. The absence of specific signs and symptoms of viral infections in pregnant women does not exclude the need to investigate the afterbirth of children at risk to have intrauterine infection.

Conclusions. The results of the histological examination of the placentas substantiate both the etiology of congenital viral infections based on specific morphological features, as well as the effect of nonspecific inflammatory changes (basal deciduitis, vylusitis) and variations of transplacental circulation disturbances on prediction the severity of congenital viral infections in newborns.

Key words: Intrauterine infection, perinatal risk factors, newborns, diagnostics, morphology of afterbirth

Контактна інформація:

Редько Ірина Іванівна - д.мед.н., професор кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, Україна).

Контактна адреса: вул. Шкільна, 25/379, Запоріжжя, 69002, Україна.

Контактний телефон:

+380505614125

e-mail: redkoirina61@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

Махончук Сергей Миколайович - завідувач дитячим патологоанатомічним відділенням №2 КУ «Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро» (м. Запоріжжя, Україна).

Івахненко Наталія Тимофіївна - к.мед.н., доцент кафедри загальної практики-сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, Україна).

Чакмазова Олена Миколаївна – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, Україна).

E-mail: chakmazova@rambler.ru

Поздняков Роман Вікторович - лікар-стажист, дитяча лікарня №1 (м. Запоріжжя, Україна).

Контактная информация:

Редько Ирина Ивановна – д.мед.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» (г. Запорожье, Украина).

Контактный адрес: ул. Школьная, 25/379, Запорожье, 69002, Украина.

Контактный телефон:

+380505614125

e-mail: redkoirina61@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

Махончук Сергей Николаевич - заведующий детским патологоанатомическим отделением №2 КУ «Запорожское областное патологоанатомическое бюро», (г. Запорожье, Украина).

Івахненко Наталія Тимофеевна – к.мед.н., доцент кафедры общей практики-семейной медицины с курсами дерматовенерологии и психиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» (г. Запорожье, Украина).

Чакмазова Елена Николаевна – к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» (г. Запорожье, Украина).

e-mail: chakmazova@rambler.ru

Поздняков Роман Викторович - врач-стажёр, детская больница №1 (г. Запорожье, Украина).

Contact Information:

Redko Irina - MD, PhD, Dsci, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology with the course of outpatient pediatrics State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine» (Zaporizhzhia, Ukraine).

Contact address: Shkolnay, 25/379, Zaporizhzhia, 69002, Ukraine

Contact phone: +380505614125

E-mail: redkoirina61@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

Mahonchuk Sergey - Head of the children's pathoanatomical department №2 KU "Zaporozhye regional pathoanatomical bureau" (Zaporizhzhia, Ukraine).

Ivahnenko Natalia - MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice-Family Medicine with courses of dermatovenereology and psychiatry GZ "Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine" (Zaporizhzhia, Ukraine).

Chakmazova Elena - MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology with the course of outpatient pediatrics State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine» (Zaporizhzhia, Ukraine).

e-mail: chakmazova@rambler.ru

Pozdniakov Roman - Trainee Physician, Children's Hospital №1 (Zaporizhzhia, Ukraine).

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© І.І.Редько, С.М.Махончук, Н.Т.Івахненко, О.М.Чакмазова, Р.В.Поздняков, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© I.I. Redko, S.N.Mahonchuk, N.T.Ivahnenko, O.M. Chakmazova, R.V. Pozdniakov, 2017

Надійшло до редакції 14.07.2017
Підписано до друку 18.09.2017

УДК- 616-053.32:615.874.1
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.3

ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ РАНЬОГО ЕНТЕРАЛЬНОГО ГОДУВАННЯ У ДІТЕЙ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА ПРИ НАРОДЖЕННІ

I.В. Сидоренко

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

Резюме

Вступ. Оптимальні темпи збільшення ентерального годування для дітей, що народились з масою менше 1500 г, є вагомим проблемою у виходжуванні передчасно народжених дітей.

Мета дослідження. Вивчити і проаналізувати темпи збільшення об'єму ентерального годування у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при народженні.

Матеріали і методи. Проведено аналіз темпів збільшення ентерального годування 142 передчасно народжених немовлят з дуже малою масою тіла при народженні, які народилися і перебували на виходжуванні у Перинатальному центрі м. Києва.

Результати та їх обговорення. У 28 % дітей вдалося досягнути повного ентерального годування на 8-11 день шляхом середнього збільшення об'єму ентерального годування від 10 мл/кг/д до 21,3мл/кг/д. Спостерігається прямий кореляційний зв'язок між середнім збільшенням ентерального годування і прибавкою маси тіла в 1 міс ($r=0,56$). Виявлено, що середнє збільшення об'єму менше 15 мл/кг/добу значно підвищує ризик формування харчової нетолерантності після 8 доби життя ($RR=6,8$). Спостерігається прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r=0,4$) між днем початку вигодовування грудним молоком і періодами зниженої толерантності до їжі.

Висновки. Поступове збільшення об'єму ентерального годування в межах 10-20 мл/кг/д призводить до швидшого досягнення повного ентерального годування і відповідно зниження тривалості інфузійної терапії, зменшення потреби та тривалості використання антибактеріальної терапії, зниження втрати маси тіла і відповідно кращої прибавки маси тіла в 1 місяць. Низькі темпи збільшення об'єму ентерального годування менше 15 мл/кг/д на другому тижні життя, сприяють частішому виникненню пізньої харчової непереносимості.

Ключові слова: збільшення ентерального годування; новонароджений; передчасно народжені діти.

Вступ

Частота передчасних пологів в Україні за останні роки не має тенденції до зниження за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». За 2012 - 2016 роки у структурному розподілі немовлят зросла питома вага немовлят, народжених з дуже малою масою тіла (ДММТ), також наявна тенденція до збільшення виживання даної когорти дітей у перші 168 годин життя, тож у 2016 році даний показник досягнув 92,5% [1]. У зв'язку із покращенням показників виживання постає питання виходжування немовлят з ДММТ, якість, ефективність та доступність висококваліфікованої медичної допомоги.

Одним із основних завдань є забезпечення належного харчування, щоб досягнути росту, подібного до зростання плоду, із задовільним функціональним розвитком [2,8,9]. Оскільки шлунково-кишковий тракт незрілий, а запаси енергії недостатні, тому з перших годин життя розпочинається повне парентеральне харчування (ПХ). Але воно пов'язане з переокисним навантаженням, і в поєднанні з іншими факторами, може підвищувати ризик порушення функції печінки. Також у зв'язку з катетеризацією судин підвищується ризик інфекційних ускладнень. Таким чином, першочерговим завданням є якомога швидший перехід до повного ентерального годування [11].

Толерантність до годування демонструється, коли недоношена дитина здатна безпечно без ускладнень, пов'язаних з аспірацією, інфекцією та дисфункцією шлунково-кишкового тракту, перетравлювати призначене ентеральне харчування

[4]. Непереносимість харчування є однією з найбільш поширених причин для затримки прогресивного збільшення ентерального годування або для припинення годування недоношених немовлят. Проте не існує консенсусу щодо чіткого визначення та лікування зниженої толерантності до їжі. Як правило її ознаками є збільшена кількість або поява патологічного (жовч, кров) шлункового залишку або збільшення об'єму живота, незалежно від залишку в шлунку. Водночас, зазначені положення не можна трактувати однозначно, адже шлунковий залишок зеленого кольору може бути результатом дуоденогастрального рефлюксу, надмірної аспірації, або неправильного положення шлункового зонда [4,5]. Кров'янистий залишковий об'єм в шлунку також може бути результатом тривалого використання шлункового зонда, що спричиняє подразнення слизової оболонки шлунку, але в поєднанні з іншими симптомами може бути ознакою непереносимості їжі. Знижена толерантність до харчування дуже часто зустрічається у недоношених немовлят, які знаходяться на ентеральному годуванні, і може бути ознакою порушення моторики шлунково-кишкового тракту або може бути початковим проявом некротизуючого ентероколіту (НЕК) [2,10].

НЕК у недоношених немовлят зазвичай виникає через кілька тижнів після народження. Зважаючи на побоювання, що НЕК може бути пов'язаний зі швидким збільшенням ентерального харчування, початок годування відкладався і уповільнювались темпи збільшення ентерального харчування. Проте доведено, що відсутня різниця у частоті

виникнення НЕК та "ентеральним голодуванням" протягом тижня та мінімальним ентеральним харчуванням [3,10]. Мінімальне ентеральне харчування, яке інакше називається "трофічним харчуванням" (МТХ), зазвичай починається протягом 1-3 днів після народження в об'ємі 15-20 мл / кг / день молока, через кожні 2-3 години, і продовжується протягом 5- 7 днів після народження без збільшення [7,8,9,12].

Американське товариство з парентерального та ентерального харчування запропонувало у 2009 році, що дітям з надзвичайно низькою і дуже низькою масою тіла при народженні краще розпочинати з мінімального ентерального вигодовування в об'ємі 0,5-1 мл / кг / день і збільшуючи до 20 мл / кг / д [6,8]. Китайське товариство парентерального та ентерального харчування рекомендує МТХ у дозуванні 10 - 20 мл / кг / день протягом 3 - 5 днів, а прогресивне збільшення об'ємів - 20 мл / кг / день [9].

На сьогоднішній день швидкість збільшення об'єму ентерального годування у дітей з масою менше 1500 г залишається дискусійною. Дані оглядових досліджень про те, що затримка прогресивного збільшення ентерального годування від 4 до 7 днів після народження знижує ризик виникнення НЕК (Patole 2005; Нау 2008). Натомість результати рандомізованих контрольованих досліджень, наведених в огляді Cochrane, свідчать, що відтермінування введення прогресивного ентерального харчування більше чотирьох днів після народження не знижує ризик розвитку НЕК, смертність та інші захворювання серед даної категорії дітей. В огляді Cochrane проводилось порівняння повільного збільшення (15 до 20 мл/кг/добу) зі швидким щоденним збільшенням ентерального обсягу (30 до 35 мл/кг/добу) [3,10].

Мета роботи

Вивчити і проаналізувати темпи збільшення об'ємів ентерального годування у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при народженні в неонатальному періоді.

Матеріали і методи

В основу даної роботи покладено аналіз темпів збільшення ентерального годування 142 передчасно народжених немовлят з дуже малою масою тіла при народженні, які народилися і перебували на виходжуванні в Перинатальному центрі м. Києва. У І групу увійшло 112 дітей, що народилися в

період з лютого 2015 по травень 2017 року. Групу порівняння (ІІ група) склали 30 дітей, що народилися в період з лютого 2012 по лютий 2013 року. В обох групах застосовували повне парентеральне харчування з використанням амінокислот і глюкози з першої доби життя. У І групі з 3-4 доби життя додатково використовували інфузію жирової емульсії з метою забезпечення незамінних жирних кислот і додаткової енергії.

Критерій залучення новонароджених: дуже мала маса тіла при народженні 1000 – 1500 г.

Критеріями виключення були: вроджені вади, що потребували хірургічного лікування, розвиток некротизуючого ентероколіту ІІ, ІІІ (за класифікацією по M.J.Bell 1978, M. Walsh, 1986) до 4 доби життя, що не залежало від темпів збільшення ентерального годування, переведення в інший лікувальний заклад, множинні природжені аномалії розвитку, смерть дитини до моменту виписки [2]. Статистичну обробку отриманих даних виконували з допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення

Проведено аналіз темпів збільшення ентерального харчування у двох групах, після чого виявлено, що в І групі відмічалась значна варіація середнього збільшення годування від 8,1 до 19, 2 мл/кг/д, у ІІ групі застосовувались низькі темпи, відповідно 7,6 мл/кг/д. Після розподілу за тривалістю парентерального харчування І групи на 4 підгрупи (А, В, С, D) виявлено, що 54% дітей з дуже малою масою тіла з підгрупи А і В добре толерували збільшення об'єму харчування 14-16,9 мл/кг/д, що дозволило досягнути повного ентерального годування на 8-14 добу життя (табл. 2). У всіх групах застосовувалось повільне наרוшування темпів ентерального годування, з метою досягнення кращої толерантності (табл.2).

Розподіл груп за статтю неоднорідний, серед досліджуваних дітей переважали дівчатка (табл. 1). Діти від багатоплідної вагітності становили 26%. Розподіл груп за гестаційним віком був однорідним: І група- 29,3±1,9, ІІ група - 29,1±1,4. Тривалість виходжування була дещо вищою в ІІ групі - 51,8 днів, порівняно з І групою - 46,5 днів. При оцінці за шкалою Апгар на 5 хв., та рН пуповинної крові при народженні серед дітей достовірної різниці не виявлено. Шляхом операції кесарева розтину народилася значна частка дітей. Середня тривалість дихальної підтримки становила 9,1±4,1 днів у ІІ групі та 6,6±5,9 днів у І групі, значна варіація в І групі відмічалася за рахунок підгрупи D.

Таблиця 1

Загальна характеристика дітей з дуже малою масою тіла

Показники	І група				ІІ група	
	A	B	C	D		
	± SD	± SD	± SD	± SD	± SD	± SD
Тривалість ПХ, днів	7-10	11 -13	14-18	20-34		
Середня тривалість ПХ, днів	8,7	12,0	15,2	24,3	27,8	5,96
Кількість дітей, абс.(%)	31 (28%)	29 (26%)	38 (34%)	14 (12%)	30	
Хлопчики	10	15	18	10	13	
Дівчатка	21	14	20	4	17	
Кількість дітей з двійні	2	12	15	2	7	

Продовження таблиці 1

Гестаційний вік, тижнів	30,2	2,1	29,8	1,7	28,9	1,5	27,6	0,9	29,1	1,4
Постконцептуальний вік, тижнів	35,6	1,4	34,7	6,8	35,9	1,1	36,2	1,2	36,4	1,5
Тривалість виходжування, днів	38,6	7,8	44,1	12,1	49,1	8,7	61,7	9,4	51,8	9,9
Апгар на 5 хв, балів	6,2	0,9	6,2	0,7	5,8	1,1	5,5	0,9	5,8	0,7
ЗВУР	6,0		2,0		2,0		0,0		0,0	
Кесарський розтин, абс.(%)	16 (52)		22 (76)		26 (68)		14 (47)			
Тривалість дихальної підтримки Л+BiPAP+CPAP), днів	2,0	1,6	5,4	4,2	7,5	3,4	16,6	7,3	9,1	4,1
pH, пуповинна кров	7,3		7,3		7,3		7,3		7,4	

У 28 % дітей вдалося досягнути повного ентерального годування на 8-11 день шляхом середнього збільшення об'ємів ентерального годування від 10 мл/кг/д до 21,3мл/кг/д. Це пов'язано з тим, що діти даної підгрупи були більш стабільні, оскільки тривалість дихальної підтримки була найменшою і становила всього 2±1,6 днів.

Спостерігається прямий кореляційний зв'язок

між середнім збільшенням ентерального годування і прибавкою маси тіла в 1 місяць ($r=0,56$), що свідчить про позитивний вплив вищих темпів збільшення ентерального годування на прибавку маси тіла. При порівнянні тривалості антибактеріальної терапії виявлено, що в II-й групі тривалість застосування антибіотиків була в 1,5 рази вище порівняно з I групою.

Таблиця 2

Аналіз вигодовування дітей з дуже малою масою

Показники	I група								II група	
	A		B		C		D			
	M	± SD	M	± SD	M	± SD	M	± SD	M	± SD
День початку ентерального годування	1,2	0,4	1,6	1,0	1,7	0,8	2,4	1,1	1,7	1,4
Перший день грудного вигодовування	3,4	2,0	4,0	5,8	6,2	1,87	10,5	4,0	9,2	9,5
Мінімальне трофічне харчування, днів	3,8	1,0	4,7	2,0	6,5	1,7	8,1	2,9	5,6	3,5
Середнє збільшення об'єму ентерального годування, мл/кг/д	16,9	2,1	14,0	1,8	12,7	2,1	9,4	2,1	7,6	2,6
Середнє збільшення до 3-го дня, мл/кг/д	10,0	4,8	8,5	1,9	5,9	5,1	4,4	3,9	5,7	3,8
Середнє збільшення 4-7 день, мл/кг/д	17,7	4,5	11,7	1,7	8,0	4,4	7,3	4,3	6,1	5,4
Середнє збільшення з 8-го дня, мл/кг/д	21,3	4,4	18,2	2,3	14,9	3,4	10,0	2,7	8,1	2,6
Втрата маси, %	8,0	4,7	11,4	4,8	11,6	6,1	13,3	4,9	14,5	4,7
Збільшення маси за перший місяць, г/кг	396	108	330	89	333	122	195	101	153	137



Рис 1. Залежність зниженої толерантності до ентерального харчування (ЗТЕХ) від середніх темпів збільшення об'єму годування

Виявлено, що середнє збільшення об'єму менше 15 мл/кг/добу значно підвищує ризик формування харчової нетолерантності після 8 доби життя (RR-6,8).

Таким чином, результати аналізу показали, що ентеральне вигодовування у всіх дітей було розпочато якомога раніше – на 1-3 добу в залежності від клінічного стану. Початок ентерального годування проводився грудним молоком або молочними сумішами. Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r=0,4$) між днем початку вигодовування грудним молоком і періодами зниженої толерантності до їжі, що свідчить про важливість якомога швидшого початку годування саме грудним молоком.

Література

1. Знаменська ТК, Нікуліпа ЛІ, Руденко НГ, Воробйова ОВ. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходжуванні передчасно народжених дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(2): 5-11.
2. Шунько ЄС, редактор. Неонатологія: національний підручник. В 2 т. Київ; 2014. Т. 1. 958 с.
3. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2014;12:CD001970. DOI: 10.1002/14651858.CD001970.pub5.
4. Carter BM. Feeding Intolerance in Preterm Infants and Standard of Care Guidelines for Nursing Assessments. Newborn and Infant Nursing Reviews. 2012;12(4):187-201. doi: 10.1053/j.nainr.2012.09.007.
5. Crapnell TL, Rogers CE, Neil JJ, Inder TE, Woodward LJ, Pineda RG. Factors associated with feeding difficulties in the very preterm infant. Acta Paediatrica. 2013;102(12):539-45. doi: 10.1111/apa.12393.
6. Ho MY, Yen YH. Trend of Nutritional Support in Preterm Infants. Pediatr Neonatol. 2016;57(5):365-70. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.10.006.
7. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Enteral nutrition practice recommendations. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33(2):122-67. doi: 10.1177/0148607108330314.
8. Ziegler EE, Carlson SJ. Early nutrition of very low birth weight infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(3):191-7. doi: 10.1080/14767050802630169.
9. CSPA guidelines for nutrition support in neonate. Asia Pac J Clin Nutr. 2013;22(4):655-63. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.4.21.
10. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, et al. Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants. Nutrients. 2015;7(1):423-42. doi: 10.3390/nu7010423.
11. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(1):2-7. doi: 10.1016/j.siny.2016.08.002.
12. Torrazza RM, Neu J. Evidence-Based Guidelines for Optimization of Nutrition for the Very Low Birthweight Infant. NeoReviews. 2013;14(7):340-9. doi: 10.1542/neo.14-7-e340.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАННЕГО ЭНТЕРАЛЬНОГО КОРМЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

И. В. Сидоренко

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

Резюме

Введение. Оптимальные темпы увеличения энтерального кормления для детей, родившихся с весом менее 1500 г являются актуальной проблемой в выхаживании недоношенных детей.

Материалы и методы. Проведен анализ темпов увеличения объема энтерального кормления 142 недоношенных младенцев с очень низкой массой тела при рождении, которые родились и находились на выхаживании в Перинатальном центре г. Киева.

Результаты. У 28% детей удалось достичь полного энтерального кормления на 8-11 день путем среднего увеличения объемов энтерального кормления от

Висновки

Поступове збільшення об'ємів ентерального годування в межах 10-20 мл/кг/д призводить до швидшого досягнення повного ентерального годування і відповідно зниження тривалості інфузійної терапії, зменшення потреби та тривалості використання антибактеріальної терапії, зниження втрати маси тіла і відповідно кращої прибавки маси тіла у віці 1 місяця. Але даних темпів досягнути вдасться лише в третині дітей з дуже малою масою тіла. Тому фактори, що впливають на відтермінування досягнення повного об'єму ентерального годування, потребують подальшого дослідження. Низькі темпи збільшення об'єму ентерального годування менше 15 мл/кг/д на другому тижні життя сприяють частішому виникненню пізньої харчової непереносимості.

PRACTICAL FEATURES OF EARLY ENTERAL FEEDING OF VERY LOW BODY WEIGHT INFANTS

I. Sydorenko

P.L. Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Introduction. The optimal rate of advance enteral feeding for very low birth weight infants (less than 1500 g) is a significant problem in nursing of preterm.

Objective. To study the tolerance of feeding advancement in very low birth weight infants.

Materials and methods. An advancement of enteral feeding of 142 very low birth weight preterm infants, which were born in the Perinatal Center of Kyiv was investigated.

Results. Above 28% of infants has achieved the complete enteral feeding by day 8-11 (an average increase of enteral feeding started from 10 ml/kg /day up to 21,3ml /kg/day). There is a direct correlation between the average

10 мл/кг/сут. до 21,3 мл/кг/сут. Наблюдается прямая корреляционная связь между средним увеличением энтерального кормления и прибавкой массы тела в 1 месяц ($r = 0,56$). Выявлено, что среднее увеличение объема менее 15 мл/кг/сут. значительно повышает риск формирования пищевой непереносимости после 8 суток жизни ($RR=6,8$). Выявлена прямая корреляционная связь средней силы ($r = 0,4$) между днем начала вскармливания грудным молоком и периодами сниженной толерантности к пище.

Выводы. Постепенное увеличение объемов энтерального кормления в пределах 10-20 мл/кг/сут. приводит к более быстрому достижению полного энтерального кормления и соответственно снижению продолжительности инфузионной терапии, уменьшению потребности и продолжительности использования антибактериальной терапии, снижению процента потери веса и соответственно лучшей прибавки массы тела в возрасте 1 месяца. Низкие средние темпы прироста объема энтерального кормления менее 15 мл / кг / сут. на второй недели жизни способствуют более частому возникновению поздней пищевой интолерантности.

Ключевые слова: увеличение энтерального кормления; новорожденный; дети, рожденные преждевременно.

Контактна інформація:

Сидоренко Інесса Віталіївна – аспірант кафедри неонатології Національної медичної академії імені П.Л.Шупика (м. Київ, Україна).

Контактна адреса: вул. Дорогожичка 9, м. Київ, 04112, Україна.

Контактний телефон:
+380442360961.

e-mail: barnainessa@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9369-8617>

Контактная информация:

Сидоренко Инесса Витальевна - аспирант кафедры неонатологии Национальной медицинской академии имени П. Л. Шупика (г. Киев, Украина).

Контактный адрес: ул. Дорогожичская 9, г. Киев, 04112, Украина.

Контактный телефон:
+380442360961.

e-mail: barnainessa@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9369-8617>

Contact Information:

Sidorenko Inessa - post-graduate student of the Department of Neonatology of the National Medical Academy named after PLShupik (Kiev, Ukraine).

Contact address: st. Dorogozhitskaya 9, Kyiv, 04112, Ukraine.

Contact phone: +380442360961.

e-mail: barnainessa@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9369-8617>

increase of enteral feeding and weight gain in 1 month ($r=0.56$). An average increase in the volume less than 15 ml /kg /day significantly increases the risk of feeding intolerance after 8 days of life ($RR=6.8$). There is a direct correlation ($r = 0.4$) between the day of initiation of breastfeeding and periods of feeding intolerance.

Conclusions The progressive advancement of enteral feeding from 10 ml/kg/d to 20 ml/kg/d leads to the more rapid achievement of full enteral feeding, reduce the infusion therapy, decrease using of antibiotic therapy, decrease in weight loss and improve better weight gain at 1 month. The low average rate of increase of the enteral feeding volume in the second week of life contributes to the more frequent occurrence of late feeding intolerance.

Key words: an advancement of enteral feeding, newborn, premature

УДК 616-053.32-036.1
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.4

СТРУКТУРА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
З ГЕСТАЦІЙНИМ ВІКОМ
34 (0/7) – 36 (6/7) ТИЖНІВ

О. І. Сіренко

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

Резюме

Вступ. Незважаючи на незначну різницю у вазі і розмірах, передчасно народжені діти з гестаційним віком 34 (0/7) – 36 (6/7) тижнів (пізні недоношені діти (ПНД)) мають вищі показники захворюваності та смертності ніж доношені новонароджені. Пізні недоношені діти є фізіологічно і метаболічно незрілими, що обумовлює обмеженість їх адаптаційних можливостей і вразливість до розвитку захворювань.

Мета дослідження. Вивчити особливості неонатального періоду та визначити структуру перинатальної патології передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34 (0/7) – 36 (6/7) тижнів.

Матеріали та методи. Проводилося клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 97 ПНД, які були народжені матерями з високим перинатальним ризиком і потребували медичного догляду та лікування в умовах відділення спеціалізованої лікарні. Аналіз структури перинатальної патології у ПНД здійснювався за допомогою описової статистики.

Результати та їх обговорення. Виявлено, що початкових та реанімаційних заходів після народження потребували 53,6 % ПНД, народжених від матерів з високим перинатальним ризиком. У третини ПНД загальний стан погіршився протягом першої доби життя. Респіраторний дистрес-синдром однаково часто розвивався серед ПНД різного гестаційного віку. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія внаслідок перенесеної асфіксії більш ніж удвічі частіше зустрічався серед дітей з гестаційним віком 36 (0/7 – 6/7) тижнів у порівнянні з дітьми 34 (0/7) – 35 (6/7) тижнів гестації. Рання анемія передчасно народжених дітей частіше зустрічалася у дітей 34 (0/7 – 6/7) тижнів гестації. Тривалість перебування в стаціонарі обернено пропорційна гестаційному віку дитини при народженні.

Висновки. Неонатальний період ПНД, які народилися від матерів з високим перинатальним ризиком, характеризується високою частотою порушень адаптації та розвитку перинатальної патології. Більше 50 % ПНД мають поєднану патологію. Провідними у структурі захворювань ПНД у неонатальному періоді є: затримка внутрішньоутробного розвитку, неонатальні енцефалопатії (у т.ч., гіпоксично-ішемічна енцефалопатія внаслідок перенесеної асфіксії при народженні), респіраторний дистрес-синдром, вроджена пневмонія, некротизуючий ентероколіт та рання анемія передчасно народжених дітей.

Ключові слова: пізні недоношені діти; перинатальна патологія; початкова та реанімаційна допомога новонародженим; респіраторний дистрес-синдром; неонатальна енцефалопатія.

Вступ

На сьогодні в Україні публікації, присвячені проблемі передчасно народжених дітей, здебільшого стосуються глибоконедоношених дітей або дітей з дуже і екстремально малою масою тіла. Проте все більше світових і вітчизняних досліджень спрямовані на проблеми дітей, які народилися передчасно на більш пізніх термінах вагітності, оскільки питома вага передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34 (0/7) – 36 (6/7) тижнів (або пізніх недоношених дітей) серед усіх недоношених є найбільшою. За даними Національного центру статистики охорони здоров'я США у 2015 році питома вага дітей, народжених у терміні 34 (0/7) – 36 (6/7) тижнів, серед усіх передчасно народжених дітей становила близько 71%, а серед всіх новонароджених – 6,87% [1]. Хоча абсолютний ризик смерті та інших ускладнень у пізніх недоношених дітей нижчий, ніж у дуже та екстремально недоношених, велика питома вага цих дітей має значний медичний та економічний вплив на демографічний стан населення [2].

Причин народження дітей у терміні 34 (0/7) – 36 (6/7) тижнів може бути декілька. Однією з них є тенденція до зачаття у більш старшому віці і використання допоміжних репродуктивних технологій, які підвищують шанси багатоплідних ва-

гітностей, що в свою чергу підвищують ризик передчасних пологів. Іншим поясненням є розвиток сучасних технологій в акушерстві та перинатології, який дав можливість ранньої пренатальної діагностики таких небезпечних станів, як затримка внутрішньоутробного розвитку, вроджені аномалії розвитку, дистрес плода. Таким чином, індукція пологів та кесарський розтин на користь внутрішньоутробної дитини має важливу роль у зниженні перинатальної смертності [3, 4].

Згідно з даними Центру медичної статистики МОЗ України частота передчасних пологів в Україні у 2016 році становила 5,8% і не має тенденції до зниження. За 2012 – 2016 роки збільшилась питома вага новонароджених з низькою (<1500) і проміжною (1500 – 2499 г) вагою, і зменшилась питома вага новонароджених з нормальною (≥2500) вагою. Серед дітей з малою масою тіла основна частка новонароджених представлена дітьми, які народилися з масою тіла 1500 – 2499 г і становить 86,1% [5].

Незважаючи на незначну різницю у вазі і розмірах, передчасно народжені діти з гестаційним віком 34 (0/7) – 36 (6/7) тижнів мають вищі показники захворюваності та смертності, ніж доношені новонароджені. Пізні недоношені діти (у зарубіжній літературі «late preterm infants»)

є фізіологічно і метаболічно незрілими, що обумовлює обмеженість їх адаптаційних можливостей і вразливість до розвитку захворювань [6]. У порівнянні з доношеними, пізні недоношені діти мають значно вищий ризик розвитку гіпотермії, гіпоглікемії, білірубін-індукованого ураження головного мозку, пневмонії та сепсису [7,8]. Незрілість пізніх недоношених дітей асоціюється з розвитком респіраторного дистрес-синдрому, а антенатальне введення кортикостероїдів знижує ризик виникнення респіраторного дистрес-синдрому [9, 10].

Мета дослідження

Вивчити особливості неонатального періоду та визначити структуру перинатальної патології передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34 (0/7) – 36 (6/7) тижнів.

Матеріали та методи

Проводилося клініко-лабораторне та інструментальне обстеження пізніх недоношених дітей, які були народжені від матерів з високим перинатальним ризиком і потребували медичного догляду та лікування в умовах відділення інтенсивного виходжування та ранньої реабілітації дітей з перинатальною патологією НДСЛ «Охматдит». Під спостереженням знаходились 97 пізніх недоношених дітей. Серед них кількість хлопчиків (64 дітей – 66%) переважала над кількістю дівчаток (33 дитини – 34%). У досліджувану групу не входили діти з вродженими вадами розвитку та діти, які народилися від багатоплідних вагітностей.

З метою виявлення захворювань та моніторингу динаміки стану пацієнтів використовували наступні методи обстеження: клініко-анамнестичний, антропометричний, біохімічний, мікробіологічний – з метою моніторингу мікробної колонізації пацієнтів, вірусологічний, інструментальний

(рентгенологічний, ультразвуковий).

Для аналізу структури перинатальної патології та захворюваності у пізніх недоношених дітей використовувалися методи описової статистики. Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010.

Результати та їх обговорення

Перинатальну патологію було діагностовано у 69 (71,1%) пізніх недоношених дітей. У 53 (54,6%) дітей всієї досліджуваної когорти виявлено поєднану патологію. У структурі перинатальної патології були виділені наступні нозології: затримка внутрішньоутробного розвитку (18 дітей – 18,6%), неонатальні енцефалопатії (в т. ч. гіпоксично-ішемічна енцефалопатія внаслідок перенесеної асфіксії при народженні, 49 дітей – 50,5%), респіраторний дистрес-синдром (19 дітей – 19,6%), ранній неонатальний сепсис (2 дитини – 2,1%), парвовірусна інфекція (1 дитина – 1%), вроджена пневмонія (12 дітей – 12,4%), некротизуючий ентероколіт (12 дітей – 12,4%), гемолітична хвороба новонароджених (4 дитини – 4,1%), діабетична фетопатія (5 дітей – 5,15%), внутрішньозлужкові крововиливи III ступеня (2 дитини – 2,1%), геморагічна хвороба новонароджених (5 дітей – 5,15%), пологова травма (кефалогематома, субарахноїдальний крововилив, 5 дітей – 5,15%), та первинний гіпотиреоз (1 дитина – 1%). У періоді новонародженості пізні недоношені діти також розвинули наступні захворювання: рання анемія передчасно народжених (27 дітей – 27,8%), ретинопатія передчасно народжених (4 дитини – 4,1%), бронхіоліт (2 дитини – 2,1%) та остеопенія недоношених (1 дитина – 1%). Структура перинатальної патології пізніх недоношених дітей представлена на рис. 1.

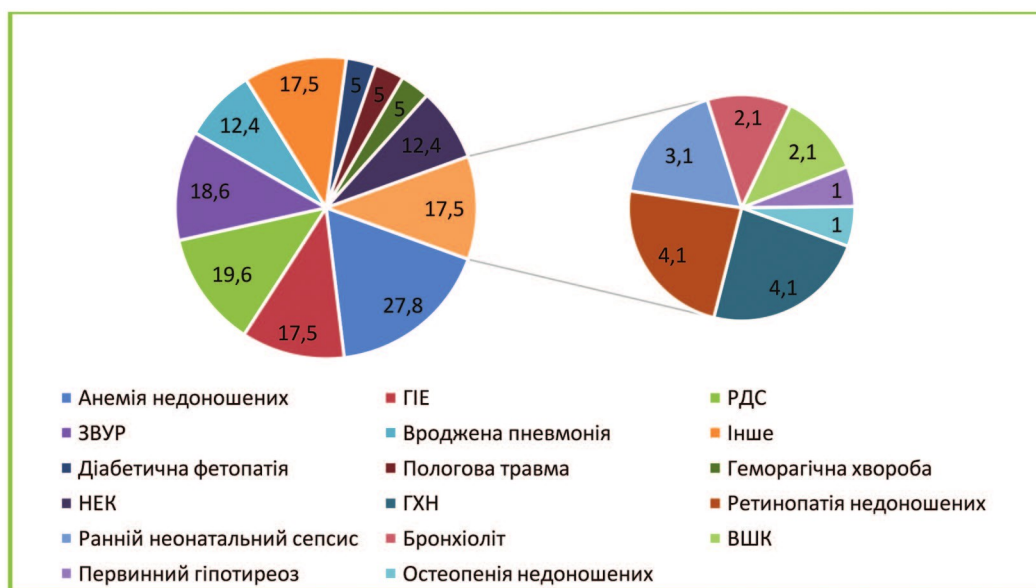


Рис. 1. Структура перинатальної патології передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34 (0/7) – 36 (6/7) тижнів, % хворих

У 28 (28,9%) дітей не було діагностовано захворювань, але вони потребували тривалого медичного спостереження і корекції порушень адаптації у неонатальному періоді: гіпоглікемія, гіпотермія, небезпечна жовтяниця, харчова інтолерантність, апное передчасно народжених дітей, транзиторне тахіпное, незрілість головного мозку.

При аналізі перебігу раннього неонатального періоду пізніх недоношених дітей виявлено, що після народження 8 (8,2%) дітей вимагали повної реанімації, 20 (20,6%) дітям проводилась штучна вентиляція легень за допомогою мішка і маски, 24 (24,7%) дитини вимагали тактильної стимуляції та санації верхніх дихальних шляхів, а решта 45 (46,4%) дітей не потребували реанімаційних заходів. Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя менше 7 балів була зафіксована у 38 (39,2%) дітей, а на п'ятій хвилині – у 17 (17,5%) пізніх недоношених. При клінічній оцінці загального стану дітей після народження стан 15 (15,5%) новонароджених був розцінений як відносно задовільний, стан 58 (59,8%) дітей – середньої тяжкості, і у 24 (24,7%) дітей – тяжкий загальний стан. Протягом першої доби життя за рахунок на-

ростання дихальних розладів та нападів апное загальний стан погіршився у 31 (32%) дитини.

Дихальні розлади були виявлені у 79 (81,4%) пізніх недоношених дітей, легкі дихальні розлади – у 31 (31,95%) дитини, помірні – у 8 (8,2%) дітей, тяжкі розлади дихання спостерігались у 30 (30,93%) дітей. Дихальна підтримка у пізніх недоношених дітей здійснювалася за допомогою СРАР-терапії (у 8 дітей – 8,2%) та штучної вентиляції легень (у 30 дітей – 30,93%). Серед усіх пізніх недоношених дітей киснева залежність спостерігалася у 28 (28,9%) дітей. Причинами дихальних розладів у ранньому неонатальному періоді були транзиторне тахіпное (11 дітей – 11,3%), респіраторний дистрес-синдром (19 дітей – 19,6%), вроджена пневмонія (12 дітей – 12,4%), ранній неонатальний сепсис, парвовірусна інфекція (3 дитини – 3,1%), а також позалегеневі причини (асфіксія, гіпоглікемія). Респіраторний дистрес-синдром однаково часто виявлявся у пізніх недоношених дітей з різним гестаційним віком (рис. 2). З анамнезу відомо, що антенатальний курс стероїдів з метою профілактики РДС отримали лише три матері пізніх недоношених дітей з гестаційним віком 34 (0/7 – 6/7) тижнів.

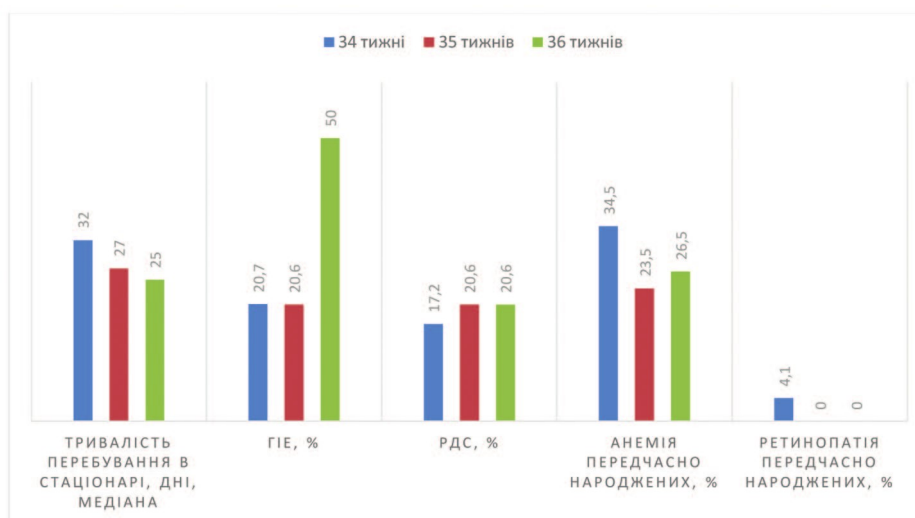


Рис. 2. Частота патології пізніх недоношених дітей в залежності від гестаційного віку

Гіпоксично-ішемічну енцефалопатію (ГІЕ) внаслідок перенесеної асфіксії при народженні діагностовано у 17 (17,5 %) дітей досліджуваної когорти. У більшості випадків ГІЕ була представлена синдромами підвищеної збудливості, пригнічення, тонусних порушень, вегето-вісцеральних дисфункцій, а у 3 (3,1 %) дітей з важкою енцефалопатією – комою та судомним синдромом. Крім того, у 32 (33 %) пізніх недоношених дітей спостерігались неврологічні симптоми неонатальної енцефалопатії іншої етіології, яка виникла в результаті важкого перебігу основного захворювання. Візуалізація за допомогою нейросонографії у дітей з клінічними ознаками енцефалопатії продемонструвала ознаки набряку головного мозку, перивентрикулярні зони підвищеної ехогенності, гіперехогенні ділянки судинних сплетень та паренхіми головного мозку. Слід відмітити, що найбільша частота випадків ГІЕ внаслідок перенесеної асфіксії при народженні зустрічалася серед

пізніх недоношених дітей з гестаційним віком 36 (0/7 – 6/7) тижнів (діаграма 2).

У 18 (18,6 %) дітей за даними нейросонографії діагностовано субепендимальні крововиливи і у 2 (2,1 %) дітей внутрішньощуночкові крововиливи III ступеня. Крім того, у 54 (55,7 %) дітей за допомогою нейросонографії було виявлено наявність порожнини прозорої перетинки та підвищену ехогенність перивентрикулярних зон, що є свідченням морфо-функціональної незрілості головного мозку. Клінічно у цих дітей спостерігались мляве смоктання, сонливість, пригнічені фізіологічні рефлекси, помірне зниження м'язового тону, знижена рухова активність. У 5 (5,15 %) дітей було діагностовано пологову травму у вигляді кефалогематоми (4 дитини – 4,1 %) та субапоневротичного крововиливу (1 дитина – 1 %).

Патологія шлунково-кишкового тракту в досліджуваній когорти дітей була представлена некротизуючим ентероколітом (12 дітей – 12,7 %),

крім того у 32 (33 %) дітей спостерігалась знижена толерантність до ентерального харчування внаслідок морфо-функціональної незрілості травної системи. У 5 (5,15 %) пізніх недоношених дітей відмічалися блювання кавовою гушею та випорожнення з домішками крові. Після виключення хірургічної патології клінічно встановлено діагноз геморагічна хвороба новонароджених, діти продовжували годуватися ентерально, а геморагічний синдром медикаментозно куповано.

Рання анемія передчасно народжених була виявлена у 27 (27,8 %) пізніх недоношених дітей. Для лікування анемії діти отримували препарат заліза, десятьом дітям з анемією (10,3 %) призначено препарат еритропоетину, одній дитині проведена гемотрансфузія. Найбільша кількість випадків анемії виявилася серед пізніх недоношених дітей з гестаційним віком 34 (0/7 – 6/7) тижнів (рис. 2).

Чотири пізніх недоношених дитини (4,1 %) потребували лазерної корекції ретинопатії передчасно народжених дітей. З анамнезу відомо, що ці діти мали дихальну підтримку і тривалу дотацію кисню. Всі 4 випадки ретинопатії передчасно народжених були виявлені у дітей з гестаційним віком 34 (0/7 – 6/7) тижнів (рис. 2).

Як зображено на діаграмі 2, тривалість перебування в лікарні була найбільшою серед пізніх недоношених дітей з гестаційним віком 34 (0/7 – 6/7) тижнів.

Висновки

Неонатальний період у пізніх недоношених дітей, які народилися від матерів з високим перинатальним ризиком, характеризується високою

частотою порушень адаптації та реалізації перинатальної патології. Встановлено, що початкових та реанімаційних заходів після народження вимагають більш ніж 50 % пізніх недоношених дітей, народжених від матерів високого перинатального ризику. У третини пізніх недоношених дітей загальний стан погіршується протягом першої доби життя. Респіраторний дистрес-синдром з однаковою частотою зустрічається серед пізніх недоношених дітей різного гестаційного віку. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія внаслідок перенесеної асфіксії більш ніж удвічі частіше зустрічається серед дітей з гестаційним віком 36 (0/7 – 6/7) тижнів у порівнянні з дітьми 34 (0/7) – 35 (6/7) тижнів гестації. Рання анемія передчасно народжених дітей частіше зустрічається серед дітей 34 (0/7 – 6/7) тижнів гестації. Тривалість перебування в стаціонарі обернено пропорційна до гестаційного віку дитини при народженні.

Провідними у структурі захворювань пізніх недоношених дітей у неонатальному періоді виявилися: неонатальні енцефалопатії (в т. ч. гіпоксично-ішемічна енцефалопатія внаслідок перенесеної асфіксії при народженні), рання анемія передчасно народжених, респіраторний дистрес-синдром, затримка внутрішньоутробного розвитку, вроджена пневмонія та некротизуючий ентеколіт.

Перспективи подальших досліджень

полягають у вивченні стану здоров'я, психомоторного та фізичного розвитку пізніх недоношених дітей протягом перших років життя.

Література

1. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: Final Data for 2015. Natl Vital Stat Rep [Internet]. 2017 Jan 5 [cited 2017 Aug 5];66(1):1- 70. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr66/nvsr66_01.pdf
2. Pira OO. Гострі питання стану здоров'я та розвитку «пізно недоношених дітей». Перинатологія і педіатрія [Інтернет]. 2015 Бер [цитовано 2017 Серп 5];1:104–7. Доступно: http://med-expert.com.ua/publishing-activity/perinatologiya-i-pediatriya/perinatologija-i-pediatrija-pip-%E2%84%961-2015/#dfli-df_4677/104/ doi: 10.15574/PP.2015.61.104.
3. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. «Late-Preterm» infants: a population at risk. Pediatrics [Internet]. 2007 Dec [cited 2017 Aug 5];120(6):1390–401. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/120/6/1390> doi: 10.1542/peds.2007-2952.
4. Engle WA, Kominiarek MA. Late Preterm Infants, Early Term Infants, and Timing of Elective Deliveries. Clin Perinatol. [Internet]. 2008 Jun [cited 2017 Aug 5]; 35(2): 325-41. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.458.2919&rep=rep1&type=pdf> doi: 10.1016/j.clp.2008.03.003.
5. Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ, Руденко НГ, Воробйова ОВ. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходженні передчасно народжених дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина [Інтернет]. 2017 [цитовано 2017 Вер 7];7(2):5-11. Доступно: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/2413-4260.VII.2.24.2017.1/104205> doi: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.1
6. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatrics [Internet]. 2006 Sep [cited 2017 Aug 5];118(3):1207-14. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/118/3/1207> doi: 10.1542/peds.2006-0018.
7. Шунько ЄЄ, Пясецька НМ, Сіренко ОІ. Особливості адаптації передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34/7 – 36/7 тижнів (огляд літератури). Современная педіатрія [Інтернет]. 2015 [цитовано 2017 Серп 17];7:35-8. Доступно: http://med-expert.com.ua/publishing-activity/sovremennaya-pediatriya/sovremennaja-pediatrija-%E2%84%967-2015/#dfli-df_11647/35/ doi: 10.15574/SP.2015.71.35.
8. Rather GN, Jan M, Rafiq W, Gattoo I, Hussain SQ, Latief M. Morbidity and Mortality Pattern in Late Preterm Infants at a Tertiary Care Hospital in Jammu & Kashmir, Northern India. J Clin Diagn Res. 2015 Dec [cited 2017 Aug 17]; 9(12):1-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717688/>

doi: 10.7860/JCDR/2015/16294.6916.

9. Jakiel G, Wilińska M, Bińkowska M, Kowal A, Rumowska S, Ciebiera M. Late preterm infants - impact of perinatal factors on neonatal results. A clinical study. *Ann Agric Environ Med*. [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 17];22(3):536-41. Available from: <http://www.aaem.pl/72325,0,2.html> doi: 10.5604/12321966.1167730.

10. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology* [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 17];111(2):107-15. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/448985> doi: 10.1159/000448985.

THE STRUCTURE OF PERINATAL MORBIDITY IN LATE PRETERM INFANTS

О.И. Сиренко

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

Резюме

Введение. Несмотря на незначительную разницу в весе и размерах, преждевременно рожденные дети с гестационным возрастом 34 (0/7) - 36 (6/7) недель (поздние недоношенные дети (ПНД)) имеют более высокие показатели заболеваемости и смертности, чем доношенные новорожденные. ПНД физиологически и метаболически незрелые, что обуславливает ограниченность их адаптационных возможностей и уязвимость к развитию заболеваний.

Цель исследования. Изучить особенности неонатального периода и определить структуру перинатальной патологии преждевременно рожденных детей с гестационным возрастом 34 (0/7) – 36 (6/7) недель.

Материалы и методы. Проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование 97 ПНД, которые были рождены матерями с высоким перинатальным риском и требовали медицинского ухода и лечения в условиях отделения специализированной больницы. Анализ структуры перинатальной патологии у ПНД осуществлялся с помощью описательной статистики.

Результаты и их обсуждение. Начальных и реанимационных мероприятий после рождения требовали 53,6% ПНД, рожденных от матерей с высоким перинатальным риском. У трети ПНД общее состояние ухудшилось в течение первых суток жизни. Респираторный дистресс-синдром одинаково часто развивался среди ПНД различного гестационного возраста. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия вследствие перенесенной асфиксии более чем вдвое чаще встречалась среди детей с гестационным возрастом 36 (0/7 - 6/7) недель, по сравнению с детьми 34 (0/7) - 35 (6/7) недель гестации. Ранняя анемия недоношенных детей чаще встречалась среди детей 34 (0/7 – 6/7) недель гестации. Продолжительность пребывания в стационаре обратно пропорциональна гестационному возрасту ребенка при рождении.

Выводы. Неонатальный период ПНД, рожденных матерями с высоким перинатальным риском, характеризуется высокой частотой нарушения адаптации и реализации перинатальной патологии. Более 50% ПНД имеют сочетанную патоло-

THE STRUCTURE OF PERINATAL MORBIDITY IN LATE PRETERM INFANTS

O. Sirenko

Shupyk National Medical Academy of
Postgraduate Education
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Introduction. Despite the small difference in weight and size, preterm infants born at 34 (0/7) - 36 (6/7) weeks of gestation (late premature infants (LPIs)) have higher morbidity and mortality rates than term infants. Physiological and metabolic immaturity of late preterm infants lead to limited adaptability and vulnerability to diseases development.

Aim. Study the features of the neonatal period and determine the structure of perinatal morbidity of preterm infants born at 34 (0/7) - 36 (6/7) weeks of gestation.

Materials and Methods. The research included 97 LPIs born from mothers with high perinatal risk and required medical and treatment care in the department of specialized hospital. Clinical, laboratory and instrumental examinations were conducted. Analysis of perinatal pathology structure in LPIs was carried out by using descriptive statistics.

Results. It has been found that 53,6% of LPI born from mothers with high perinatal risk were required primary and neonatal resuscitation after the birth. Was detected deterioration of general condition in one third of LPIs during the first day of life was detected. Respiratory distress syndrome also encountered among the different gestational age of LPIs. Hypoxic-ischemic encephalopathy as a result of asphyxia among the preterm infants born at 36 (0/7 to 6/7) weeks of gestation appeared more than twice as often as among the preterm infants born in 34 (0/7) – 35 (6/7) weeks of gestation. Anemia of prematurity was more common among preterm infants in 34 (0/7 - 6/7) weeks of gestation. The duration of staying in the hospital was inversely proportional to the gestational age at birth.

Conclusions. The neonatal period of LPIs who born from mothers with high perinatal risk is characterized by the high incidence of adaptation abnormalities and development of perinatal pathology. More than 50% of LPIs have a combined pathology. The most prevalent neonatal diseases in LPIs are: intrauterine growth retardation, neonatal encephalopathy (including hypoxic-ischemic encephalopathy as a result of postpartum asphyxia at birth),

гию. Ведущими в структуре заболеваний ПНД в неонатальном периоде являются: задержка внутриутробного развития, неонатальные энцефалопатии (в т.ч. гипоксически-ишемическая энцефалопатия вследствие перенесенной асфиксии при рождении), респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония, некротизирующий энтероколит и ранняя анемия недоношенных.

Ключевые слова: поздние недоношенные дети; перинатальная патология; начальная и реанимационная помощь новорожденным; респираторный дистресс-синдром; неонатальная энцефалопатия.

Контактна інформація:

Сиренко Оксана Іванівна – аспірант кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м.Київ, Україна).

Контактна адреса: вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна.

Контактний телефон:
+380984543352

e-mail: oksanadoc@bigmir.net

Контактная информация:

Сиренко Оксана Ивановна – аспирант кафедры неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика (г. Киев, Украина).

Контактный адрес: ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина.

Контактный телефон: +380984543352

e-mail: oksanadoc@bigmir.net

Contact Information:

Sirenko Oksana – PhD student, Postgraduate Department of Neonatology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kiev, Ukraine).

Contact address: Dorohozhytska str., 9, m. Kyiv, 04112, Ukraine

Contact phone: +380984543352

e-mail: oksanadoc@bigmir.net

respiratory distress syndrome, congenital pneumonia, necrotizing enterocolitis and anemia of prematurity.

Key words: late preterm infants; perinatal pathology; neonatal resuscitation of newborns, respiratory distress syndrome; neonatal encephalopathy.

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© О.І. Сиренко, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© O. Sirenko, 2017

Надійшло до редакції 05.07.2017
Підписано до друку 18.09.2017

УДК:606-053.31:616.98]-02-035.33:614.2(477-25)
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.5

*О. В. Барановська, О. В. Владімірова,
І. В. Харченко, А. В. Осіпова,
М. А. Шемет-Іванова*

Перинатальний центр міста Києва
(м. Київ, Україна)

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИБІОТИКІВ З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ СГВ – СТАТУСУ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ВІДДІЛЕННІ ПОСТНАТАЛЬНОГО ДОГЛЯДУ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ МІСТА КИЄВА

Резюме. Неонатальний сепсис на сьогодні є однією з провідних причин захворюваності та смертності новонароджених у всьому світі.

Метою роботи було визначити частоту позитивного стрептококового статусу матері та новонародженої дитини серед тих дітей, які отримували антибактеріальну терапію з метою лікування інфекції, специфічної для перинатального періоду, та попередження раннього неонатального сепсису за даними материнських факторів ризику на базі відділення постнатального догляду перинатального центру міста Києва.

Матеріали і методи. Проведено аналіз історій розвитку новонароджених, які народилися у перинатальному центрі в період з 01.01.2016 р. по 31.12.2016 р. Ретроспективно селективно відібрано історії 199 дітей, яким проводилася антибіотикотерапія у зв'язку з наявністю ризику розвитку неонатального сепсису. Частина дітей отримувала антибіотикотерапію через наявність факторів ризику з боку матері, частина – через клінічні прояви інфекції. Стрептококовий статус новонароджених визначався шляхом бактеріологічного дослідження крові, матерів – бактеріологічним дослідженням мазків з перианальної ділянки.

Результати дослідження. Проведено аналіз частоти колонізації новонародженого та породіллі стрептококом групи В як одного з основних етіологічних факторів ризику розвитку інфекції, специфічної для перинатального періоду, та визначено фактори ризику, які впливали на клінічну ситуацію. Зроблено акцент на менеджменті новонародженого з підозрою на сепсис та проведено аналіз тривалості призначення антибіотиків у новонароджених згідно факторів ризику та клінічних симптомів.

Висновки. Вдосконалення методів діагностики, розробка клінічних протоколів та впровадження на базі них локальних протоколів дозволяє чітко визначити порядок дій медичних працівників щодо тактики ведення новонароджених з ризиками виникнення інфекційного процесу.

Ключові слова: новонароджений; неонатальний сепсис; стрептокок групи В; позитивний стрептококовий статус.

Вступ

За даними міжнародних джерел сепсис залишається провідною причиною смерті немовлят у всіх країнах світу, навіть в економічно розвинутих [4].

Неонатальний сепсис в Україні є важким захворюванням у новонароджених та некерованою причиною їх смертності. Це обумовлено, з одного боку, недосконалістю діагностичних критеріїв та відсутністю уніфікованих підходів до профілактичних заходів, а з іншого - широким спектром неспецифічних клінічних проявів та збудників, що ускладнює ранню діагностику та призводить до відстрочення своєчасної та адекватної терапії [9].

Згідно даних літератури, стрептокок групи В (СГВ) є однією з провідних причин септичної патології новонароджених [4, 6]. До 30-50% випадків сепсису мають етіологічним чинником саме СГВ [6]. Але, незважаючи на поширеність цього мікроорганізму, відсутня настороженість акушерів-гінекологів щодо діагностики наявності СГВ у вагітних та проведення профілактики на етапі підготовки до пологів. Колонізація СГВ організму жінки несприятливо впливає на перебіг вагітності, пологів та внутрішньоутробний стан плода і може бути причиною рідкісних, проте важких бактеріальних ускладнень з боку материнського організму [2]. До того ж, СГВ є серйозною загрозою для новонародженої дитини, викликаючи генералізовані форми інфекційного процесу.

За даними різних авторів близько 10-30% вагітних жінок є колонізованими СГВ (піхва чи пряма кишка) [8].

У нашій країні немає даних щодо розповсюдженості цієї інфекції серед породіль та новонароджених, відсутні дані про рівень носійства стрептококів групи В, оскільки обстеження на СГВ не прописано в нормативних документах по веденню вагітності і відсутня обізнаність лікарів акушерів-гінекологів щодо тактики обстеження та превентивного лікування жінок з факторами ризику. Це все робить необхідним поглиблення вивчення цієї проблеми задля кращого розуміння частоти патології та можливостей попередження тяжких наслідків як для вагітної і плоду внутрішньоутробно, так і для новонародженої дитини, що має ризики виникнення несприятливих клінічних подій, що вплинуть як на прогноз її життя, так і здоров'я у період новонародженості.

Метою нашої роботи було визначити частоту позитивного стрептококового статусу матері та новонародженої дитини серед тих дітей, які отримували АБ терапію з метою лікування інфекції, специфічної для перинатального періоду, та попередження раннього неонатального сепсису за даними материнських факторів ризику на базі відділення постнатального догляду перинатального центру (ПЦ) міста Києва.

Матеріали та методи дослідження. Проведено аналіз історій розвитку новонароджених, які народилися у ПЦ в період з 01.01.2016 р. по 31.12.2016р. Ретроспективно селективно відібрано історії 199 дітей, яким проводилася антибіотикотерапія у зв'язку з наявністю ризику розвитку

неонатального сепсису. Частина дітей отримувала антибіотикотерапію через наявність факторів ризику з боку матері, частина – через клінічні прояви інфекції. Стрептококовий статус новонароджених визначався шляхом бактеріологічного дослідження крові, матерів – бактеріологічним дослідженням мазків з перианальної ділянки.

Дані про тривалість антибіотикотерапії та степотокового статусу породіллі та новонародженого внесені до таблиці, статистична обробка результатів проводилася з використаннями програми Excel 2010.

Згідно з локальним порядком стартова антибактеріальна терапія включала в себе призначення напівсинтетичних пеніцилінів у поєднанні з аміноглікозидами: амікацин 15 мг/кг 1 раз на добу та ампісульбін 150 мг/кг у 3 прийоми. Частина дітей отримувала інфузійну терапію з метою корекції метаболізму або периферичної гемодинаміки.

При цьому всі діти залишалися на ентеральному харчуванні. Всім дітям проведено загальний клінічний аналіз крові, СРБ кількісний, визначення рівня глюкози крові, за потреби – білірубіну сироватки крові, групи, резус-фактору та газового складу крові.

Результати та їх обговорення

Питома вага новонароджених, які отримували антибіотикотерапію за факторами ризику виникнення неонатального сепсису з боку матері, становила 0,6. Серед них такі стани:

* безводний період >18 годин - у 59% випадків;

* гіпертермія у матері під час пологів та/або в післяпологовому періоді >38°C - у 41% випадків.

Цим дітям проводилася антибіотикотерапія та обстеження згідно локального порядку.

Розподіл стрептококового статусу серед матерів по факторам ризику наочно продемонстровано на рис.1.

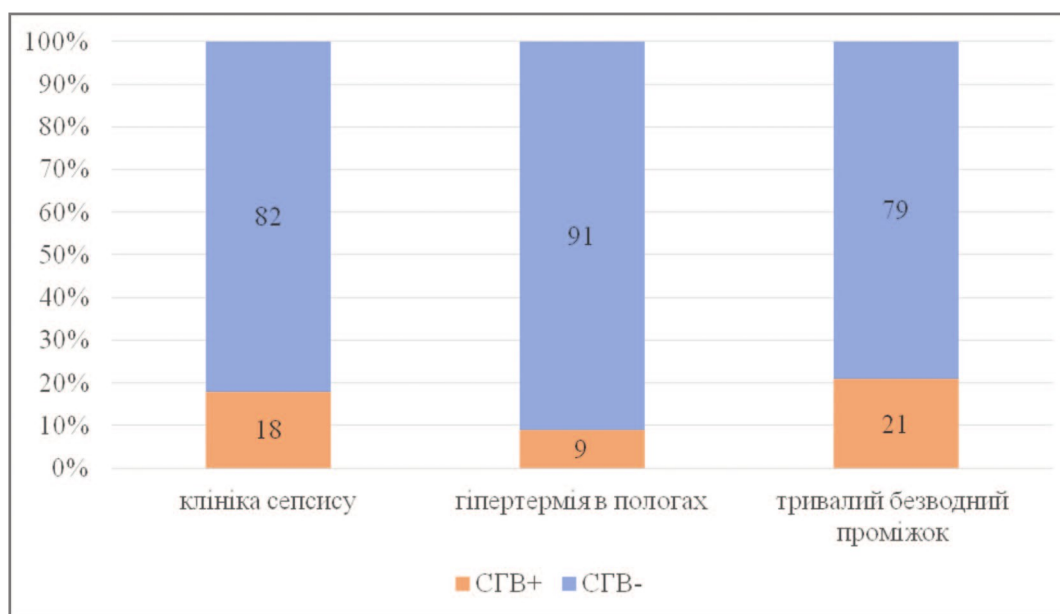


Рис. 1. Розподіл стрептококового статусу серед матерів по факторам ризику (%)

Загалом відсоток новонароджених, що мали клінічні прояви інфекції, становила 40%. Найчастіше у дітей відмічалися гемодинамічні порушення, дихальні розлади та гіпербілірубінемія. Гемодинамічні порушення у 90% випадків поєднувалися з дихальними розладами. Структура клінічних проявів у новонароджених за проаналізованими даними:

- гемодинамічні порушення – 16 %;
- гемодинамічні порушення та дихальні розлади – 24%;
- дихальні розлади (транзиторне тахіпноє та вроджена пневмонія рентгенологічно підтверджена у 2 випадках) – 15 %;
- жовтяниця – 25 %;
- вегето – вісцеральні порушення – 1,5 %;
- гіпертермія в першу добу – 12 %;
- запальні зміни в лабораторних аналізах без зміни стану дитини – 5 %;
- асфіксія в пологах, внутрішньоутробна гіпоксія – 1,5%.

При цьому 3% дітей були передчасно народженими з гестаційним віком від 34 до 36 тижнів.

Після проведення оцінки історії розвитку новонароджених визначено, що позитивний стреп-

тококовий статус мали 24 дитини, що становить 12%. Тільки 4 новонароджених мали позитивний стрептококовий статус при бактеріологічному дослідженні крові на стерильність, тобто мала місце стрептококова бактеріємія. Передача стрептококу за нашими даними мала місце у 17% випадків.

Слід відмітити, що визначення стрептококового статусу не проводилося 9 матерям, які отримували антибіотики до початку пологів, так як визначення статусу було недоцільним. Низький відсоток виділення стрептококу групи В у новонароджених можливо пов'язаний з недоліками проведення дослідження та недосконалістю поживних середовищ.

Тривалість курсу антибіотиків становила від 3 до 14 днів і визначалася клінічною ситуацією, динамікою стану новонародженого та результатами лабораторних та інструментальних досліджень. Мінімальний курс антибактеріальної терапії отримували 53% дітей; найдовше – 14 днів - діти з пневмонією. Розподіл новонароджених на групи ризику з урахуванням тривалості антибіотикотерапії відображено на рис.2.

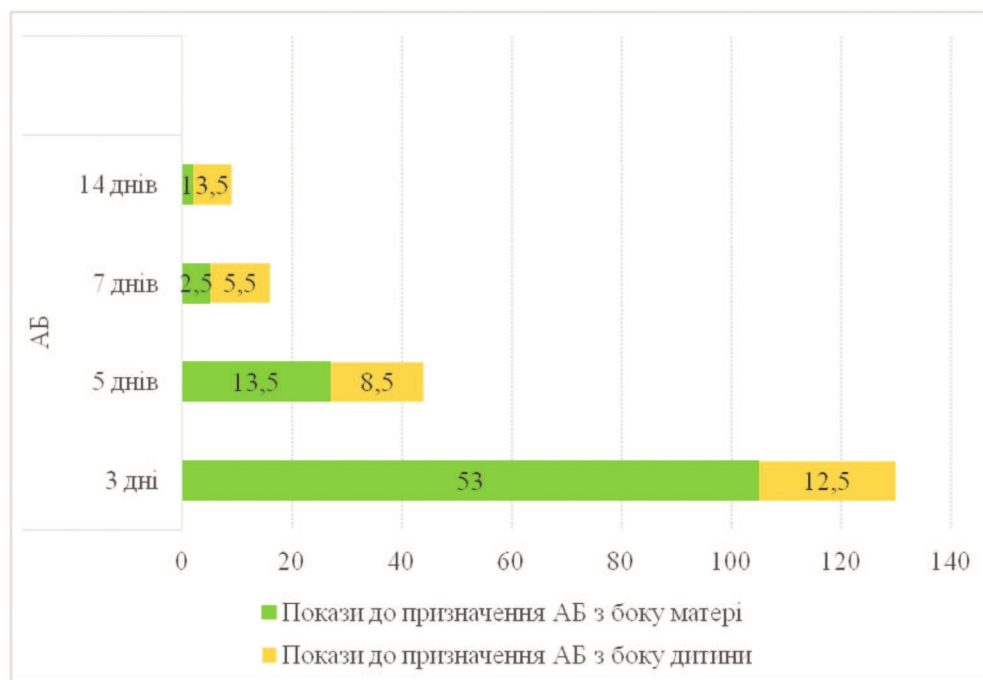


Рис. 2. Розподіл новонароджених на групи ризику з урахуванням тривалості антибіотикотерапії

Всі діти виписані з відділення постанатального догляду з одужанням у задовільному стані. Ускладнень не відмічалось.

Результати бактеріологічних досліджень у всіх випадках були отримані після закінчення лікування та одужання дітей, тому методика дослідження потребує вдосконалення для більш раннього отримання результату.

Для узагальнення пропонуємо розглянути варіант менеджменту новонародженого з підозрою на неонатальний сепсис, який використовується персоналом ПЦ (рис.3). За наявності факторів ризику з боку матері чи ознак інфекційного процесу у новонародженого ми оцінюємо проведення по-

передження СГВ-інфекції на етапі пологів. Якщо проведена повна АБ-профілактика – монітуємо клінічний стан новонародженого без проведення додаткових обстежень. Якщо ж мала місце неповна АБ-профілактика чи вона була взагалі відсутньою, або ж новонароджений має клінічні ознаки сепсису, то негайно вирішується питання про початок антибіотикотерапії та проводяться лабораторні та інструментальні методи дослідження для уточнення діагнозу. Всім новонародженим та матерям із наявними факторами ризику визначається стрептококовий статус до початку призначення антибактеріальних препаратів, що допоможе у прийнятті рішення щодо тривалості терапії антибіотиками.

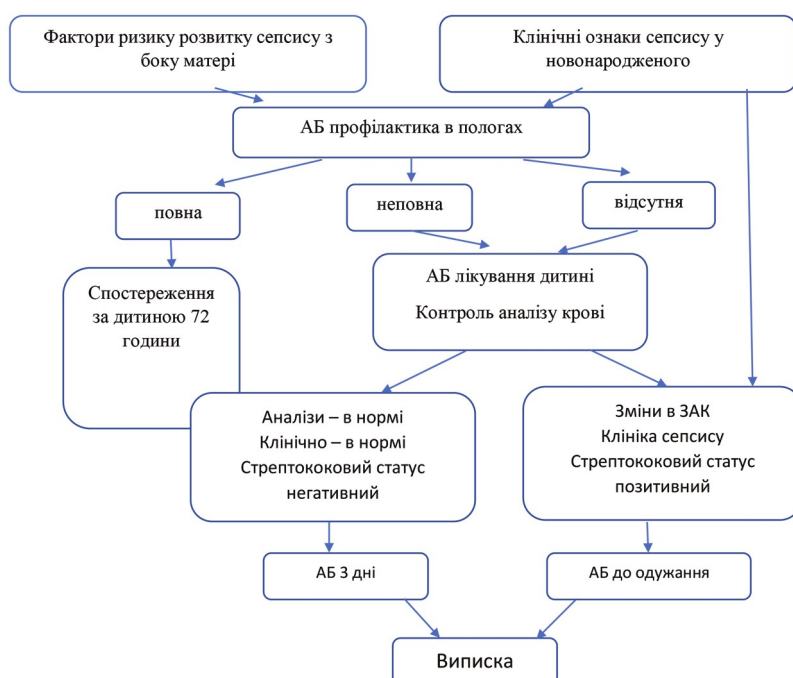


Рис. 3. Менеджмент новонародженого з підозрою на неонатальний сепсис

Висновки

За 2016 р. на базі відділення постнатального догляду ПЦ міста Києва не було зареєстровано жодного випадку смерті чи ускладнень завдяки адекватному призначенню антибіотикотерапії, що запобігала розвитку інфекції, специфічної для перинатального періоду.

Вчасна діагностика та виявлення факторів ризику дозволяє зменшити випадки необгрунтованого призначення антибіотиків.

Вдосконалення методів діагностики, розробка клінічних протоколів та впровадження на базі них

локальних протоколів дозволяє чітко визначити порядок дій медичних працівників щодо тактики ведення новонароджених з ризиками виникнення інфекційного процесу.

У випадку інфекції, спричиненої стрептококом групи В, слід пам'ятати, що мати є носієм інфекції без клінічних проявів, але колонізація новонародженого цим патогеном може мати серйозні наслідки для його здоров'я. Саме цим і обумовлюється важливість скринінгу на допологовому етапі та превентивного призначення антибіотиків новонародженим, якщо вони мають фактори ризику розвитку СГВ інфекції.

Література

1. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol*. 2016 Aug;57(4):265-73. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007.
2. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013 Aug;10(8):e1001502. doi: 10.1371/journal.pmed.1001502.
3. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig A, et al. Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B Streptococcus. *N Engl J Med*. 2009 Jun 18;360:2626-36. doi: 10.1056/NEJMoa0806820.
4. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines from CDC, 2010. *Recommendations and Reports*. 2010 Nov 19;59(RR10);1-32
5. Шунько ЄЄ, редактор. Неонатологія: національний підручник. У 2-х томах. Київ; 2015. Т. 2. с. 93–125.
6. Костюк ОО. Перинатальна інфекція, спричинена стрептококом групи В. Київ; 2010. 120 с.
7. Бережний ВВ, редактор. Педіатрія: національний підручник. У 2-х томах. Київ; 2013. Т. 1. с. 150–67.
8. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Apr;174(4):1354-60.
9. Костюк ОО, Шунько ЄЄ, Краснова ЮЮ. Ранній неонатальний сепсис. Основні напрямки діагностики та лікування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014;4(3):110-5.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ С ЦЕЛЬЮ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ СГВ-СТАТУСА НОВОРОЖДЕННЫХ В ОТДЕЛЕНИИ ПОСТНАТАЛЬНОГО УХОДА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА Г.КИЕВА

*Е. В. Барановская, О. В. Владимирова,
И. В. Харченко, А. В. Осипова,
М. А. Шемет-Иванова*

(г. Киев, Украина)

ANTIBIOTICS SETTING EFFICIENCY ANALYSIS WITH THE AIM OF WARNING OF NEONATAL SEPSIS AND STREPTOCOCCUS GROUP B STATUS DETERMINATION OF NEWBORN IN THE PERINATAL CENTER OF KYIV

*O.V. Baranovska, O.V. Vladimirova,
I.V. Harchenko, A.V. Osipova,
M.A. Shemet-Ivanova*

(Kiev, Ukraine)

Резюме. Неонатальний сепсис сьогодні являється однією з ведучих причин захворюваності і смертності новонароджених во всем мире.

Целью работы было определить частоту положительного стрептококкового статуса матери и новорожденного ребенка среди детей, получавших антибактериальную терапию с целью лечения инфекции, специфической для перинатального периода, и предупреждения раннего неонатального сепсиса по данным материнских факторов риска на базе отделения постнатального ухода перинатального центра Киева.

Материалы и методы. Проведен анализ историй развития новорожденных, родившихся в перинатальном центре в период с 01.01.2016г. по 31.12.2016 г.. Ретроспективно селективно отобраны истории 199 детей, которым прово-

Summary. Neonatal sepsis is currently the leading cause of neonatal morbidity and mortality worldwide.

Objective was to determine the frequency of mothers' positive streptococcal status and newborn child among children, who received antibacterial therapy for the treatment of perinatal-specific infection and prevention of early neonatal sepsis according to maternal risk factors based on the postnatal care of the perinatal center of Kyiv.

Materials and methods. The analysis of the stories of newborns who were born in the perinatal center during the period from 01.01.2016 to 31.12.2016 was conducted. Retrospectively, the histories of 199 children were selected selectively, which was carried out with antibiotic therapy due to the risk of developing neonatal sepsis. Some children

дилась антибіотикотерапія в зв'язі з наявністю ризику розвитку неонатального сепсису. Частина дітей отримувала антибіотикотерапію через наявність факторів ризику з боку матері, частина – в зв'язі з клінічними проявленнями інфекції. Стрептококковий статус новонароджених визначався шляхом бактеріологічного дослідження крові, матерей - бактеріологічним дослідженням мазків з періанальної області.

Результати дослідження.

Проведено аналіз частоти колонізації новонародженого і рожениці стрептококком групи В в якості одного з основних етіологічних факторів ризику розвитку інфекції, специфічної для перинатального періоду, і визначені фактори ризику, які впливали на клінічну ситуацію. Зроблено акцент на менеджменті новонародженого з підозрою на сепсис і проведено аналіз тривалості призначення антибіотиків у новонароджених згідно факторів ризику і клінічних симптомів.

Висновки.

Совершенствуючи методи діагностики, розробку клінічних протоколів і впровадження на базі них локальних протоколів дозволяє чітко визначити порядок дій медичних працівників за тактикою ведення новонароджених з ризиком виникнення інфекційного процесу.

Ключові слова: новонароджений; неонатальний сепсис; стрептокок групи В; позитивний стрептококковий статус.

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© Г. О. В. Барановська, О. В. Владімірова, І. В. Харченко,
А. В. Осіпова, М. А. Шемет-Іванова, 2017

отримувала антибіотикотерапію через наявність факторів ризику з боку матері, частково через клінічні прояви інфекції. Стрептококковий статус новонароджених визначався бактеріологічним дослідженням крові, матерей - бактеріологічним дослідженням мазків з періанальної області.

Results.

The article analyzes the frequency of newborn's and mother's group B streptococcal colonization as a major etiologic factor for infection specific to the perinatal period and identified risk factors that affect the clinical situation. The focus on the management of a newborn with suspected sepsis and the analysis of the duration of antibiotics in infants under risk factors and clinical symptoms were made in this article.

Conclusions

Improvement of diagnostic methods, development of clinical protocols and implementation of local protocols on the basis of them allows to clearly determine the procedure of medical workers' actions regarding the management of newborns with the risks of infectious process.

Keywords: Newborn; Neonatal Sepsis, Streptococcus Group B, Streptococcal Positive Status.

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© O.V. Baranovska, O.V. Vladimirova, I.V. Harchenko,
A.V. Osipova, M.A. Shemet-Ivanova, 2017

Надійшло до редакції 14.06.2017
Підписано до друку 18.09.2017

УДК 616.61/.63-008-092-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.6

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГІЇ РАНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

А.Г.Бабінцева

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

Резюме

Вступ. Формування більшості хворобливих станів у дитячому та дорослому віці пов'язано з пролонгацією патологічних процесів, які виникли у періоди антенатального розвитку та новонародженості. Основним пошкоджуючим фактором при розвитку синдромів дизадаптації у новонароджених дітей є гіпоксія. Актуальним є розширення знань щодо патогенетичних ланок постгіпоксичного пошкодження нирок у контексті цілісності організму.

Мета. Встановити патогенетичні ланки формування порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей при патології раннього неонатального періоду.

Матеріали та методи. Проведено клініко-параклінічне обстеження 80 доношених новонароджених дітей, які були розподілені на чотири групи залежно від ступеня тяжкості порушень соматичного й неврологічного статусу та ренальної дисфункції. Застосовано факторний аналіз кореляційних залежностей між основними маркерами ренальної дисфункції з використанням методу головних компонент при повороті вихідних факторних навантажень за допомогою програми Statistica (StatSoft Inc., USA). Лабораторні методи дослідження включали: визначення рівнів креатиніну, сечовини, іонів калію та натрію у сироватці крові та сечі; рівня цистатіну C у сироватці крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном та цистатіном; рівнів ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, загального білка, альбуміну, імуноглобуліну G, $\alpha 1$ -мікроглобуліну, $\beta 2$ -мікроглобуліну у сечі. Обстеження дітей також включало визначення показників прооксидантної системи (інтенсивності окисної модифікації білків у плазмі крові, рівнів малонового діальдегіду в еритроцитах і сечі) та показників антиоксидантної системи захисту (рівнів церулоплазміну та HS-груп у плазмі, активностей каталази, глюкозо-S-трансферази та γ -глутамілтрансферази у плазмі, глутатіонредуктази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах. Досліджено активність ферментів у сечі та їх співвідношення до рівня креатиніну сечі (холінестерази, аспартамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, γ -глутамілтрансферази).

Результати та їх обговорення. Методом Кеттеля з визначенням критерію «кам'янистого напугу» встановлено, що шість основних факторів мають значення для розуміння характеру кореляційних залежностей між показниками, які охоплювали 63,3% загальної дисперсії.

Встановлено, що в основі формування ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з синдромами дизадаптації полягають комплексні взаємопов'язані механізми порушення рівноваги між стрес-індукуєчими та стрес-лімітуючими системами. При цьому, за умов кисневого голодування помірного ступеня тяжкості відмічено активацію захисних сил організму, дія яких спрямована на стабілізацію гемодинамічних та нейро-ендокринних механізмів, активацію метаболічних процесів, що сприяє збереженню сталості основних вітальних функцій, у тому числі, сечовидільної системи. Умови тяжкої гіпоксії супроводжуються глибокими метаболічними розладами з виснаженням енергетичного й пластичного клітинного пулу та розвитком патологічного оксидативного стресу, які призводять до руйнування анатомічної цілісності гломерулярного та тубулярного ниркових апаратів, пошкодження клітинних структур ниркового епітелію. Враховуючи концепцію «цілісності» організму, значні порушення функціонального стану головного екскреторного органу асоційовано з подальшим розвитком синдрому ендогенної інтоксикації та накопиченням кінцевих продуктів обміну, що поглиблює наслідки постгіпоксичного пошкодження з формуванням синдрому поліорганної недостатності.

Висновки. Умови кисневої недостатності поряд з ініціацією реакцій патологічного пологового оксидативного стресу призводять до глибоких порушень взаємовідносин між прооксидантними та антиоксидантними компонентами, дисбалансу іонного гомеостазу, змін метаболічної рівноваги з порушеннями енергетичного та пластичного забезпечення клітинних функцій, з подальшим запуском процесів апоптозу та/або некрозу. Це зумовлює органічні зміни ниркових структурних елементів та втрату їх функціональної активності з порушення механізмів гломерулярної фільтрації, каналцевої реабсорбції та секреції на тлі патологічних змін ренальної гемодинаміки та дисбалансу гормонального гомеостазу. Розуміння основних патогенетичних ланок формування ренальної дисфункції у новонароджених дітей першого тижня життя сприятимуть удосконаленню шляхів терапевтичної корекції, що спрямовано на усунення патологічних проявів та попередження ускладнень у майбутньому.

Ключові слова: доношена новонароджена дитина; сечовидільна система; гостре пошкодження нирок; патогенез; багатофакторний кореляційний аналіз.

Вступ

Формування більшості хворобливих станів у дитячому та дорослому віці пов'язано з пролонгацією патологічних процесів, які виникли у періоди антенатального розвитку та новонародженості. Негативний вплив на ембріо- та фетогенез мають екстрагенітальна патологія вагітних жінок, інфекційні захворювання сечо-статевої системи, шкідливі звички, низький соціальний статус та ускладнення перебігу гестаційного періоду тощо. Порушення адаптаційних процесів також спо-

стерігається у дітей, які народилися за умов несприятливого перебігу інтранатального періоду, а також у стані асфіксії. Новонароджені з перинатальною патологією потребують тривалого та коштовного виходження, реабілітаційного лікування та спостереження у подальшому. [1]

Основним пошкоджуючим фактором при розвитку синдромів дизадаптації у новонароджених дітей є гіпоксія – типовий патологічний процес, який ускладнює перебіг різних захворювань інфекційної та неінфекційної природи. Незважаючи на чисельність ініціюючих механізмів розви-

тку гіпоксії, які призводять до розладів системної гемодинаміки, регіонального кровоплину, мікроциркуляції, змін кількісного та якісного складу крові, активності ферментів тканинного дихання, результуючими метаболічними зрушеннями є недостатність окисно-відновних процесів та енергозабезпечення тканин. [2]

Актуальними є вивчення питань патогенезу ренальних пошкоджень у новонароджених дітей, термінальна стадія яких у вигляді гострого пошкодження нирок (ГПН), є складовою частиною синдрому поліорганної недостатності (СПОН), що значно ускладнює перебіг постнатальної адаптації [3-7]. Розуміння та розширення знань щодо патогенетичних ланок постгіпоксичного пошкодження нирок у контексті цілісності організму надасть змогу удосконалити методи терапевтичної корекції синдромів дизадаптації у новонароджених дітей при патології раннього неонатального періоду, знизити показники смертності, захворюваності та інвалідності у подальшому житті.

Мета дослідження

Встановити деякі патогенетичні механізми формування порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей з проявами перинатальної патології у ранньому неонатальному періоді.

Матеріали та методи

Проведено клініко-параклінічне обстеження 80 доношених новонароджених дітей, які були розподілені на чотири групи залежно від ступеня тяжкості порушень соматичного та неврологічного статусу та ренальної дисфункції. Так, першу групу дослідження склали 20 здорових новонароджених, другу групу – 20 дітей з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості, третю групу – 20 дітей з проявами перинатальної патології важкого ступеня без ознак ГПН, четверту групу – 20 критично хворих дітей з проявами ГПН.

Ступінь тяжкості порушень загального стану у хворих дітей встановлено з використанням неонатальної шкали гострої фізіології (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension – SNAP-PE) [8]. Діагностика ГПН у новонароджених проведена згідно рекомендацій міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes з модифікацією J. G. Jetton та D. J. Askenazi [6].

Клінічне обстеження новонароджених здійснено за загальноприйнятою методикою з оцінкою стану гострої постнатальної адаптації за шкалою Апгар та визначенням клінічних симптомів перинатальної патології, а також проявів ниркової дисфункції. Лабораторні методи дослідження включали: визначення рівнів креатиніну, сечовини, іонів калію та натрію у сироватці крові та сечі; рівня цистатіну С у сироватці крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном [9] та цистатіном С [10]; рівнів ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, загального білка, альбуміну, імуноглобуліну G, α 1-мікроглобуліну (α 1-МГ), β 2-мікроглобуліну (β 2-МГ) у сечі.

Обстеження дітей також включало визна-

чення показників прооксидантної системи (інтенсивності окисної модифікації білків (ОМБ) у плазмі крові, рівнів малонового діальдегіду (МДА) в еритроцитах і сечі) та показників антиоксидантної системи захисту (рівнів церулоплазміну (ЦП) та HS-груп у плазмі, активностей каталази (КТ), глюкозо-S-трансферази (GST) та γ -глутамілтрансферази (ГТТ) у плазмі, глутатіон-редуктази (ГР) та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) в еритроцитах. Досліджено активність ферментів у сечі та їх співвідношення до рівня креатиніну сечі (холінестерази (ХЕ/креатинін), аспартатамінотрансферази (АсАТ/креатинін), аланінамінотрансферази (АлАТ/креатинін), лужної фосфатази (ЛФ/креатинін), лактатдегідрогенази (ЛДГ/креатинін), γ -глутамілтрансферази (ГТТ/креатинін)). Дослідження проведено у перші доби життя дітей, використано мікрометодику з необхідністю забору крові у кількості 0,5-1,0 мл. Забір крові та сечі проводили зранку, при олігоурічному типі ГПН – після відновлення діурезу.

Аналізи виконувалися на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету, а також німецько-української лабораторії «Букінтермед» (Чернівці, Україна) за участі лабораторії «Gemeinschaftslabor Cottbus» (Коттбус, Німеччина).

Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків з дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики Вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Для статистичного аналізу результатів використано програми Statistica (StatSoft Inc., USA), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка $> 0,05$) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (М) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Ст'юдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Для встановлення ймовірних ланок патогенезу формування порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей використано багатофакторний кореляційний аналіз параклінічних показників ренальної дисфункції з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології.

Результати та їх обговорення

У роботі представлено результати факторного аналізу (Factor Analysis) кореляційних залежностей між основними маркерами ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з проявами перинатальної патології різного ступеня тяжкості з використанням методу головних компонент (Principal Components) при повороті вихідних факторних навантажень (Varimax Row). Методом Кеттеля з визначенням критерію «кам'янистого насипу» (Screen plot) встановлено,

що шість основних факторів мають значення для розуміння характеру кореляційних залежностей між показниками, які охоплювали 63,3% загальної дисперсії.

До фактору 1, що мав найбільше значення та включав 22,4% загальної дисперсії, увійшли показники, які відображають порушення функціонального стану гломерулярної мембрани (підвищення сечової екскреції альбуміну ($r=0,65$) і пониження виділення креатиніну ($r=-0,49$) з сечею) та ниркових каналців (підвищення рівня ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів ($r=0,65$) у сечі, підвищення рівнів сечовини ($r=0,54$) та іонів натрію ($r=0,52$) у сироватці крові). Даний фактор також включав показники, зміна рівнів яких свідчить про суттєві порушення про- та антиоксидантних взаємовідносин: збільшення рівня МДА ($r=0,50$) у сечі, інтенсивності ОМБ ($r=0,62$) у плазмі, рівнів МДА ($r=0,78$) в еритроцитах при одночасному зменшенні рівнів ГР ($r=-0,81$) в еритроцитах та КТ ($r=-0,79$) у плазмі крові.

Фактор 2, що включав 13,6% загальної дисперсії, характеризував порушення процесів каналцевої реабсорбції у вигляді підвищення сечової екскреції β_2 -МГ ($r=0,53$) та сечовини ($r=0,63$), а також виснаження потужності системи антиоксидантного захисту організму, про що свідчило зниження активностей GST ($r=-0,59$) та ГГТ ($r=-0,55$) у плазмі, активності ГлбФДГ в еритроцитах, рівнів ЦП ($r=-0,77$) та HS-груп ($r=-0,64$) у плазмі крові.

Фактор 3, який становив 10,7% від загальної дисперсії, відображав порушення основних ниркових функцій на клітинному рівні у вигляді збільшення коефіцієнтів співвідношення активності сечових ферментів до рівня креатиніну сечі, а саме ХЕ/креатинін ($r=0,77$), АсАТ/креатинін ($r=0,81$), АлАТ/креатинін ($r=0,74$), ЛФ/креатинін ($r=0,79$), ЛДГ/креатинін ($r=0,71$).

Фактор 4, який включав 7,5% від загальної дисперсії, характеризував порушення процесів гломерулярної фільтрації, про що свідчив підвищений рівень цистатіну С у сироватці крові ($r=0,88$) та зменшення ШКФ за цистатином С ($r=-0,89$), а

також підвищений рівень альбуміну ($r=0,47$) та α_1 -МГ ($r=0,43$) у сечі.

Фактор 5, що становив 4,5% від загальної дисперсії, відображав зміни загальноприйнятих «класичних» маркерів ренальної дисфункції: збільшення рівня сироваткового креатиніну ($r=0,74$) та зменшення ШКФ за креатиніном ($r=-0,73$), а також зменшення виділення із сечею іонів калію ($r=-0,59$).

До фактору 6, що також включав 4,5% від загальної дисперсії, увійшли показники, зміна сечової екскреції яких свідчить про порушення як гломерулярного фільтру (підвищення рівнів білку ($r=0,72$), α_1 -МГ ($r=0,57$) та імуноглобуліну G ($r=0,74$) у сечі), так і каналцевого епітелію (підвищення рівня іонів натрію у сечі).

Результати власних досліджень, у тому числі факторного аналізу кореляційних залежностей параклінічних показників, та дані сучасної наукової літератури засвідчили, що формування порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених дітей на тлі перинатальної патології характеризується як порушеннями функцій, що пов'язані з сечоутворенням (екскреторної, осмо-, волюмо-, іонорегулюючих та підтримки кислотно-основного обміну), так й інкреторної функції (зміна секреції реніну, еритропоєтину, урокінази, вітаміну D). Патологічні зміни основних гомеостатичних функцій нирок зумовлені порушеннями погодженої взаємодії основних ниркових процесів: клубочкової фільтрації, реабсорбції та секреції [11-13]. При цьому, проведені дослідження показали, що першочергово при несприятливих умовах помірного ступеня тяжкості проходить пошкодження саме тубулярного апарату, а формування ГПН зумовлено поєднаним ураженням каналців та гломерулярної мембрани. Основні патогенетичні механізми формування порушень функціонального стану сечовидільної системи у дітей, які народилися при фізіологічному терміні гестації, але характеризувалися порушеним перебігом періоду ранньої постнатальної адаптації, представлено на рис. 1.

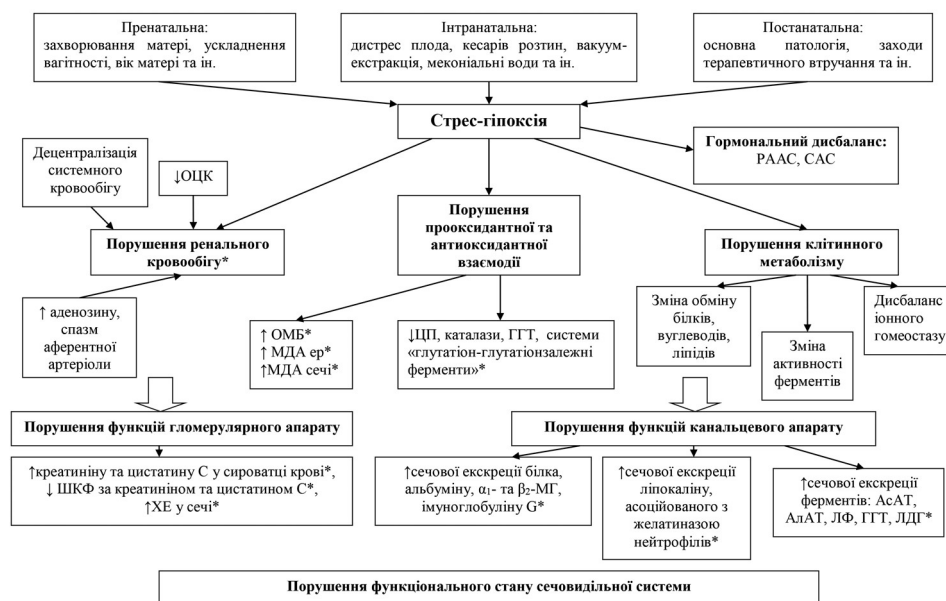


Рис. 1. Деякі ланки патогенезу порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей

* - результати власних досліджень

За даними літератури, універсальним патогенетичним фактором розвитку полісистемних пошкоджень, у тому числі ренальних, у новонароджених дітей є гіпоксія [5, 13, 14]. Характерними особливостями гіпоксичного синдрому є надлишкове накопичення проміжних продуктів гліколізу, ліполізу, протеолізу, розвиток метаболічного ацидозу з наступними вторинними неспецифічними метаболічними та функціональними зсувами, які поглиблюють ступінь тяжкості перебігу основного захворювання. Внаслідок надлишкового утворення іонів H^+ за умов кисневої недостатності виникає підвищення проникливості лізосомальних мембран та розвиток деструктивних процесів у тканинах під дією лізосомальних гідролаз. Останні ініціюють утворення ейказаноїдів та простаноїдів, у процесі взаємного перетворення яких продукуються вільні радикали [15].

Безпосередньо причиною надлишкового утворення вільних радикалів при гіпоксії є блокада кінцевої ланки дихального ланцюга у мітохондріях, втрата електронів на шляху до цитохром оксидази, що призводить до одноелектронного відновлення кисню з утворенням його активних форм. Посилюється трансформація ксантиндегірогенази у ксантиноксидазу, яка ініціює утворення супероксидного аніон-радикалу; на фоні антигенної стимуляції макро- та мікрофагами обов'язково вмикається лейкоцитарний механізм активації перекидання окиснення ліпідів (ПОЛ) [16]. Патологічний пологовий оксидативний стрес (ОС) супроводжується накопиченням значної кількості активних форм кисню, які спричинюють руйнування фосfolіпідних та білкових складових клітинних мембран, структурну деградацію білків-ферментів та запуск процесів некрозу та/або апоптозу [17, 18]. Результати власних досліджень підтвердили, що формування ренальної дисфункції у хворих новонароджених дітей супроводжується неспецифічною надмірною активацією прооксидантної системи з підвищенням інтенсивності ОМБ та накопиченням продуктів ПОЛ (МДА) поряд з виснаженням більшості компонентів АОСЗ, у тому числі системи «глутатіон-глутатіонзалежні ферменти». Надмірна сечова екскреція МДА у дітей з проявами перинатальної патології свідчить, що клітинами-мішенями для кисневих радикалів є як недостатньо структурно та функціонально зрілі клітини гломерулярної мембрани, так і каналцевий нирковий епітелій.

Одним з провідних патогенетичних факторів ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей є порушення сталості ниркового кровообігу та втрата механізмів його авторегуляції [6]. Кисневе голодування, яке розпочинається у період антенатального розвитку та триває у постнатальний період, призводить до централізації кровоплину у критично хворих новонароджених із протекцією головного мозку, серця, наднирників та обмеженням постачання кисню й поживних речовин до нирок, шкіри, кишечника. При цьому, гіпоксичні умови спричинюють накопичення значної кількості активного метаболіту аденозину, який утворюється внаслідок розпаду аденозинтрифосфату (АТФ) або аденозиндифосфату (АДФ). Аденозин належить до числа вазок-

тивних молекул, які мають дилатуючу дію щодо більшості судин, у тому числі й мезентеріальних, але він одночасно викликає аденозин-триггерну прегломерулярну вазоконстрикцію з обмеженням ниркового кровозабезпечення та є посередником зворотнього тубуло-гломерулярного ефекту (tubulo-glomerular feedback). Звуження (спазм) аферентної артеріоли та/або розширення еферентної артеріоли зумовлюють мінімальний градієнт гідростатичного тиску та, відповідно, недостатній внутрішньоклубочковий тиск, що призводить до падіння ШКФ [19, 20].

Зменшення ШКФ у критично хворих новонароджених також зумовлено зниженням гідростатичного тиску внаслідок падіння артеріального тиску на фоні шоку, недостатності кровообігу, зменшення об'єму циркулюючої крові; підвищення тиску в капсулі клубочків, що спостерігається при сповільненій реабсорбції рідини у проксимальній частині каналців нефронів, закупорці просвіту каналців циліндрами та некротичними масами [12]. Крім того, патологічний ОС призводить до зміни складу клубочкового фільтру, у тому числі зменшення кількості, площі та діаметру пор, збільшення товщини клубочкової мембрани, зміни її фізико-хімічних властивостей. При виражених гіпоксичних умовах проходить повна загибель функціонуючих клубочків, що також зумовлює критичне зменшення ШКФ у новонароджених дітей [11, 21].

Порушення структури клубочкової мембрани супроводжується розширенням пор та змінами її фізико-хімічних властивостей з втратою бар'єрної функції щодо розміру та заряду білків [11, 12]. Результати власних досліджень показали, що за умов перинатальної патології помірного ступеня у доношених дітей розвивається селективна протеїнурія зі збільшенням у сечі рівнів загального білку та альбуміну, формування ГПН супроводжується проявами неселективної протеїнурії з додатковою підвищеною сечовою екскрецією імуноглобуліну G.

Порушення фільтраційних механізмів у клубочках призводить до затримки виведення з організму продуктів азотистого обміну та підвищення їх концентрації у крові, у подальшому – розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. Гіперазотемія ниркового походження зумовлена накопиченням у крові сечовини, сечової кислоти, креатиніну, а також фенолів, індоли, скатолу. Крім того, у результаті порушення функції клубочків затримується виведення фосфатів, сульфатів та органічних кислот, які зменшують лужний резерв крові та спричинюють розвиток ацидозу (ренальної азотемічного ацидозу). У критично хворих дітей дані метаболічні порушення поєднані з респіраторним ацидозом/алкалозом, особливо на тлі дихальної недостатності тяжкого ступеня та застосування вентиляційної підтримки з додаванням кисню [12-14].

Несприятливі перинатальні умови, основними патогенетичними механізмами яких є гіпоксія та ОС, призводять до порушення функціонального стану каналців нефронів у новонароджених дітей. При цьому, найбільш чутливими до ішемії та дії прооксидантних агентів є проксимальні від-

ділі нефронів, оскільки вони містять найбільшу кількість лізосом. Тубулярні пошкодження проводяться дегенерацією та коагуляційними некрозами каналцевих епітеліальних клітин, набуханням тубулярного епітелію, відставанням епітеліоцитів від основної мембрани каналців, руйнуванням та втрагою облямівки тубулярних епітеліоцитів. Це зумовлює дилатацію каналців, інтерстиціальний набряк із відокремленням каналців один від одного. Некроз/апоптоз епітеліальних клітин, їх відшарування від базальної мембрани викликає закупорку каналців мертвими клітинами, лейкоцитами, продуктами розпаду клітин та циліндрами. Руйнування анатомічної цілісності ниркових каналців призводить до тубулярної дисфункції, яка супроводжується порушеннями процесів реабсорбції амінокислот, електролітів, води, осмотично активних речовин тощо [12].

У доношених новонароджених дітей з порушеннями процесів постнатальної адаптації продемонстровано розвиток проксимальної каналцевої протеїнурії у вигляді підвищення сечової екскреції альбуміну та дрібнодисперсних білків (α 1- та β 2-МГ). При цьому, альбуміни сечі, перебуваючи у комплексі з вільними жирними кислотами, не мають змоги транспортуватися шляхом утворення піноцитозного пухирця у середину пошкодженого нефроепітеліоциту та, відповідно, розщепитися до амінокислот під дією лізосомальних протеаз, що спричинює порушення одного з важливих шляхів оновлення білків у організмі [12]. Підвищена сечова екскреція білків посилює гіпопротеїнемію, яка є наслідком недостатнього надходження білків ззовні та порушення процесу їх ендогенного печінкового синтезу, та, відповідно, зменшення онкотичного тиску до рівня недостатнього для адекватної клубочкової фільтрації, а також розвитку гіпопротеїнемічних набряків [7, 14].

Власні результати показали, що за умов перинатальної патології у дітей, які народилися при фізіологічному терміні гестації, також порушується функціонування дистального відділу каналців, що супроводжується надмірним виділенням із сечею ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів. Гіпоксичні умови стимулюють синтез «плазменної» фракції даного білка, основним джерелом якої є печінка, легені, нейтрофіли, макрофаги та інші клітини імунної системи. Представлена білкова фракція є компонентом гострої фази запальної відповіді, має бактеріостатичну дію, гальмує розвиток інфекцій за рахунок зв'язування бактеріальних сидерофорів, які насичені залізом. «Сечова» фракція ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, зумовлена пошкодженням проксимальних каналців та зменшенням реабсорбції «плазменної» фракції, а також підвищенням синтезом *de novo*. Киснева недостатність викликає значну активацію синтезу мРНК, яка кодує даний білок, у висхідному коліні петлі Генле та збірних трубках [22, 23]. З одного боку, надмірна сечова екскреція ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, носить захисний характер. Промоторна область, яка регулює експресію гена даного білка, має ділянку зв'язування з різними факторами, у тому числі NF- κ B, який активується у ниркових ка-

налях після гострого пошкодження та відіграє центральну роль у забезпеченні виживання пошкоджених ренальних клітин, їх подальшої проліферації. З іншого боку, біологічна активність ліпокаліну опосередковується засобами облігації з конкретними поверхневими рецепторами, включаючи 24p3R, brain-type organic cation transporter та megalin multiscavenger complex, які знайдені в основному на мембрані циткової облямівки у клітинах ниркових каналців. Після взаємодії з цими рецепторами, він проникає у середину епітеліоциту як самостійний білок та здатний захоплювати клітинне залізо, експортувати його у міжклітинний простір, що призводить до виснаження клітинних пулів заліза та, за певних умов, може призвести до загибелі клітини [24]. Пошкодження епітелію дистального відділу каналців є основною причиною порушень процесів ниркової секреції, у тому числі водневих іонів, сечовини, сечової кислоти, креатину, креатиніну, медикаментозних препаратів (антибіотиків) тощо [25].

Патологічні зміни механізмів гломерулярної фільтрації та каналцевої реабсорбції й секреції призводять до порушень іонного гомеостазу, перерозподілу електролітів між поза- та внутрішньоклітинними просторами з накопиченням іонів магнію та калію у позаклітинному, а натрію та хлору – у внутрішньоклітинному просторі. Зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію призводить до втрати даного електроліту з сечею, що викликає компенсаторне зростання дистального транспорту й активацію механізму тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку внаслідок дії надлишку іонів натрію в сечі на macula dense дистального нефрону. Це зумовлює активацію ренін-альдостерон-ангіотензинової системи (РААС), як наслідок – спазм аферентної артеріоли, обмеження фільтраційної фракції іонів натрію та ШКФ, а також ішемію кіркової речовини нирок з активацією реакцій патологічного ОС із вторинним пошкодженням проксимальних каналців. Крім того, активація внутрішньониркової РААС призводить до зростання викиду ангіотензину II, який у мозковій речовині нирок стимулює вазоконстрикцію еферентної артеріоли, призводячи до порушення відтоку крові, розвитку венозної гіперемії, гіпоксії, тромбозу [12, 26]. Дані патологічні процеси супроводжуються порушенням волемічного гомеостазу, клінічним проявом якого є збільшення вмісту води у внутрішньо- та позаклітинному просторі з наступним розвитком набрякового синдрому, у тому числі, набряку мозку та легень.

На клітинному рівні киснева недостатність призводить до порушення енергетичного обміну, що супроводжується зменшенням внутрішньоклітинного АТФ з наступним пригніченням основного ферменту гліколізу – фосфофруктокінази. Активація анаеробного гліколізу частково компенсує енергетичну недостатність, але призводить до накопичення лактату, спричинює розвиток ацидозу, активацію або пригнічення ферментативних реакцій [27]. Руйнування мембран внутрішньоклітинних органел та зовнішніх клітинних мембран тубулярного епітелію зумовлює вихід ферментів у сечу. Результати власних досліджень показали,

що за несприятливих перинатальних умов у доношених новонароджених дітей відмічається підвищена екскреція як поверхневих ферментів «щиткової облямівки» (ЛФ, ГГТ), так і цитозольних (АсАТ, ЛДГ) та мітохондріальних (АсАТ) ензимів. Враховуючи механізми дії та внутрішньоклітинну локалізацію вказаних ферментів встановлено, що гіпоксичні стани призводять до порушення процесів транспортування глюкози, амінокислот та пептидів через цитоплазматичні та зовнішні клітинні мембрани епітеліоцитів на фоні виснаження гліколітичного шляху відновлення енергетичного балансу, що супроводжується глибокими порушеннями клітинного метаболізму [28, 29].

Формування ренальної дисфункції у хворих новонароджених дітей поглиблюється на тлі застосування потенційно нефротоксичних терапевтичних втручань, до яких відносяться як медикаментозні препарати (антибіотики аміноглікозидного та цефалоспоринового рядів, інотропні, сечогінні, протисудомні, препарати крові тощо), так і заходи реанімаційної допомоги (штучна вентиляція легенів). Так, аміноглікозиди спричинюють інгібування метаболізму фосфоліпідів за рахунок порушення функцій мітохондрій з наступним накопиченням реактивних метаболітів кисню, активуючи механізми вільнорадикального апоптозу, порушують синтез протеїнів у ендоплазматичному ретикулумі та функції натрій-калієвого насосу. Препарати позитивної інотропної дії (добутамін та допамін) у високих дозах призводять до розладів ренальної гемодинаміки внаслідок перерозподілу крові на фоні системної гіпотензії або спазму аферентної артеріоли з подальшим некрозом нирок. Призначення петльового діуретику – лазіксу (фуросеміду) на фоні енергетичного дефіциту та зниженої спроможності його активного транспорту до петлі Генле зумовлює феномен «рикошету» з постдіуретичною затримкою натрію, а також безпосереднє руйнування каналцевих епітеліоцитів, що опосередковано порушеннями транспорту кальцію. Проведення традиційної інвазивної штучної вентиляції легенів, застосування препаратів, які діють на центральну нервову систему (сібазон, натрію оксидутират, тіопентал натрію) також впливають як на стан центральних гемодинамічних процесів, так і локальних механізмів регуляції кровообігу нирок у критично хворих новонароджених [6, 13, 14, 30].

Таким чином, в основі формування ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з синдромами дизадаптації полягають комплексні взаємопов'язані механізми порушення рівноваги між стрес-індукуючими та стрес-лімітуючими системами. При цьому, за умов кисневого голодування помірного ступеня тяжкості відмічено активацію захисних сил організму, дія яких спрямована на стабілізацію гемодинамічних та нейро-

ендокринних механізмів, активацію метаболічних процесів, що сприяє збереженню сталості основних вітальних функцій, у тому числі, сечовидільної системи. Умови тяжкої гіпоксії супроводжуються глибокими метаболічними розладами з виснаженням енергетичного й пластичного клітинного пулу та розвитком патологічного ОС, які призводять до руйнування анатомічної цілісності гломерулярного та тубулярного ниркових апаратів, пошкодження клітинних структур ниркового епітелію. Враховуючи концепцію «цілісності» організму, значні порушення функціонального стану головного екскреторного органу асоційовано з подальшим розвитком синдрому ендогенної інтоксикації та накопиченням кінцевих продуктів обміну, що поглиблює наслідки постгіпоксичного пошкодження з формуванням синдрому поліорганної недостатності.

Висновки

1. Умови кисневої недостатності, поряд з ініціацією реакцій патологічного пологового ОС, призводять до глибоких порушень взаємовідносин між прооксидантними та антиоксидантними компонентами, дисбалансу іонного гомеостазу, змін метаболічної рівноваги з порушеннями енергетичного та пластичного забезпечення клітинних функцій, з подальшим запуском процесів апоптозу та/або некрозу, які зумовлюють втрату функціональної активності та органічні зміни ниркових структурних елементів.

2. Патологічні зміни ренальної гемодинаміки, дисбаланс гормональної ланки, зміни проникливості клубочкової мембрани та цілісності каналцевого епітелію на тлі структурно-функціональної незрілості викликають порушення механізмів гломерулярної фільтрації, каналцевої реабсорбції та секретії, які супроводжуються пониженням ШКФ, патологічною селективною або неселективною протеїнуриєю з надмірним виділенням загального білку, альбуміну, імуноглобуліну G, α 1- та β 2-мікроглобулінів, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, та внутрішньоклітинних ферментів (АсАТ, АлАТ, ЛФ, ЛДГ).

3. Розуміння основних патогенетичних ланок формування ренальної дисфункції у новонароджених дітей першого тижня життя сприятиме удосконаленню шляхів терапевтичної корекції, що спрямовано як на усунення патологічних проявів, так і попередження ускладнень у майбутньому.

Перспективи подальших досліджень

передбачають необхідність вивчення додаткових патогенетичних ланок формування ренальної дисфункції у новонароджених дітей, у тому числі, нейро-ендокринних та імунологічних, а також вивчення їх взаємозв'язків з основними стрес-індукуючими та стрес-лімітуючими механізмами.

Література

1. Знаменська ТК, Шунько ЄС, Ковальова ОМ, Похилько ВІ, Мавропуло ТК. Пріоритети національного плану дій з припинення смертей новонароджених, які можна попередити, в рамках глобальної стратегії ООН «Кожна жінка, кожна дитина». Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(1):5-11.
2. Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, Buonocore G. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2012;3:1043-50. doi: 10.4236/abb.2012.327127.
3. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, et al. Acute kidney injury is an

- independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care*. 2011 Jun 10;15(3):R146. doi: 10.1186/cc10269.
4. Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatric Nephrology*. 2013 Mar;28(3):485-92. doi: 10.1007/s00467-012-2357-8.
 5. Ottonello G, Dessi A, Neroni P, Trudu ME, Manus D, Fanos V. Acute kidney injury in neonatal age. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2014;3(2):030246. doi: 10.7363/030246.
 6. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics*. 2015 Aug;136(2):463-7. doi: 10.1542/peds.2014-3819.
 7. Libório AB, Branco C, Torres de Melo CB. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *BioMed Research International* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/601568/> doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/601568>.
 8. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993 Mar;91(3):617-23.
 9. Багдасарова ІВ, Фоміна СП. Хронічна ниркова хвороба та стан замісної терапії в Україні. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015;1:3-7.
 10. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1420-31.
 11. Shayman JA. *Renal pathophysiology*. New York: Lippincott-Raven; 2010.
 12. Гоженко АІ, Кравчук АВ, Никитенко ОП, Москоленко ОМ, Сірман ВМ. Функціональний нирковий резерв: монографія. Одеса: Фенікс; 2015. 182 с.
 13. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. *Brenner & Rector's the Kidney*. Elsevier, 2016. 3024 p.
 14. Askenazi DJ, Koralkar R, Patil N, Halloran B, Ambalavanan N, Griffin R. Acute kidney injury urine biomarkers in very low-birth-weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11.
 15. Mutinati M, Pantaleo M, Roncetti M, Piccinno M, Rizzo A, Sciorsci RL. Oxidative stress in neonatology: a review. *Report Domest Anim*. 2014 Feb;49(1):7-16. doi: 10.1111/rda.12230.
 16. Díaz-Castro J, Florido J, Kajarabille N, Prados S, de Paco C, Ocon O, et al. A New Approach to Oxidative Stress and Inflammatory Signaling during Labour in Healthy Mothers and Neonates. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/ece6/1fcc3fd3d26a3ca0274cef0e506809b9a83.pdf> doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/178536>.
 17. Шуцько ЄС, Тіщенко ВК, Омельченко ЛВ, Стрижак СК. Окисна модифікація білків плазми крові у новонароджених. *Здоров'я жінки*. 2011;2:195-201.
 18. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Arrigo T, Barberi I, Reiter RJ, et al. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/358375/> doi: 10.1155/2014/358375.
 19. Osswald H, Schnermann J. Methylxanthines and the Kidney. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;(200):391-412. doi: 10.1007/978-3-642-13443-2_15.
 20. Tumburro RF, Thomas NJ, Ceneviva GD, Dettorre MD, Brummel GL, Lucking SE. A Prospective Assessment of the Effect of Aminophylline Therapy on Urine Output and Inflammation in Critically Ill Children. *Front Pediatr*. 2014 Jun 12;2:59. doi: 10.3389/fped.2014.00059.
 21. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2013 Mar;28(3):477-84. doi: 10.1007/s00467-012-2331-5.
 22. Smertka M, Wroblewska J, Suchojad A, Majcherczyk M, Jadamus-Niebroj D, Owsianka-Podlesny T, et al. Serum and urinary NGAL in septic newborns. *BioMed Research International* [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/717318/> doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/717318>.
 23. Tabel Y, Elmas A, Ipek S, Karadag A, Elmas O, Ozyalin F. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants. *Amer J Perinatol* 2014;31(2):167-74. doi: 10.1055/s-0033-1343770.
 24. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Feb 15;50(9):1505-17. doi: 10.1515/cclm-2011-0814.
 25. Essajee F, Were F, Admani B. Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Asphyxiated Neonates: a Prospective Cohort Study. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jul;30(7):1189-96. doi: 10.1007/s00467-014-3035-9.
 26. Alge JL, Karakala N, Neely BA, Janech MG, Tumlin JA, Chawla LS, et al. Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb 7;8(2):184-93. doi: 10.2215/CJN.06280612.
 27. Шуцькіна ГЛ. Біохімічні аспекти діагностики порушень функцій почек у новонароджених дітей, перенеслих гіпоксію [дисертація]. Нижній Новгород; 2011. 24 с.
 28. Lisowska-Mujak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010;29(4):357-65. doi: 10.1159/000309421.
 29. Spasovski D. Renal markers for assessment of renal tubular and glomerular dysfunction. *J Nephropharmacol*. 2013;2(2):23-5.
 30. Davidovic-Plavic B, Vujic T, Uletilovic S, Predojevic-Samardzic J, Malcic D, Sanicanin Z. Urinary activities of proximal tubule enzymes in neonates treated with gentamicin. *JMB*. 2010;29(1):44-7. doi: 10.2478/v10011-010-0002-2.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ
СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ
РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА**

А.Г.Бабинцева

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

Резюме

Введение. Формирование большинства болезненных состояний в детском и взрослом возрасте связано с пролонгацией патологических процессов, возникших в периоды антенатального развития и новорожденности. Основным повреждающим фактором при развитии синдромов дизадаптации у новорожденных детей является гипоксия. Актуальным является расширение знаний о патогенетических звеньях постгипоксического повреждения почек в контексте целостности организма.

Цель. Установить патогенетические звенья формирования нарушений функционального состояния мочевыделительной системы у доношенных новорожденных детей при патологии раннего неонатального периода.

Материалы и методы. Проведено клинко-параклиническое обследование 80 доношенных новорожденных детей, которые были распределены на четыре группы в зависимости от степени тяжести нарушений соматического и неврологического статусов, а также ренальной дисфункции. Использовано факторный анализ корреляционных зависимостей между основными маркерами ренальной дисфункции с использованием метода главных компонент при повороте исходных факторных нагрузок с помощью программы Statistica. Лабораторные методы исследования включали: определение уровней креатинина, мочевины, ионов калия и натрия в сыворотке крови и моче; уровня цистатина C в сыворотке крови с расчётом скорости клубочковой фильтрации по креатинину и цистатину C; уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, общего белка, альбумина, иммуноглобулина G, α 1-микроглобулина, β 2-микроглобулина в моче. Обследование детей также включало определение показателей прооксидантной системы (интенсивности окислительной модификации белков, уровня малонового диальдегида в эритроцитах и моче) и показателей антиоксидантной системы защиты (уровней церулоплазмينا и HS-групп в плазме, активности каталазы, глюкозо-S-трансферазы и γ -глутамилтрансферазы в плазме, глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах). Исследована активность ферментов в моче и их отношение к уровню креатинина мочи (холинэстеразы, аспартаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы).

Результаты и их обсуждение. Методом Кеттеля с определением критерия «каменистой насыпи» установлено шесть основных факторов, имеющих значение для понимания характера корреляционных зависимостей между показателями с обхватом 63,3% общей дисперсии.

Установлено, что в основе формирования ренальной дисфункции у доношенных новорожденных детей с синдромами дизадаптации находятся комплексные взаимосвязанные механизмы нарушений равновесия между стресс-индуцирующими и стресс-лимитирующими системами. При этом, при кислородном голодании умеренной степени отмечена активация защитных сил организма, действие которых направлено на стабилизацию гемодинамических и нейро-эндокринных механизмов, активацию метаболических процессов, что способствует

**PATHOGENIC ASPECTS
OF FUNCTIONAL DISORDERS
OF THE URINARY SYSTEM
IN TERM NEONATES
WITH PATHOLOGY
OF EARLY NEONATAL PERIOD**

A.G. Babintseva

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

Summary

Introduction. Formation of the majority of disease conditions in childhood and adulthood is associated with prolongation of pathological processes occurring in the periods of antenatal development and neonatal period. The main damaging factor in the development of disadaptation syndrome in neonates is hypoxia. Increase of knowledge concerning pathogenic links of post-hypoxic damage of the kidneys in the context of the body integrity is rather topical.

Objective: to determine pathogenic links promoting formation of functional disorders of the urinary system condition in term neonates with pathology of early neonatal period.

Materials and methods. Clinical-paraclinical examination of 80 term neonates has been carried out. The infants divided into four groups depending on the severity degree of disorders of the somatic and neurologic status and renal dysfunction. We used factor analysis of correlation dependences between the main markers of renal dysfunction was applied using the method of principal components in case of a turn of the primary varimax row by means of Statistica Program. Laboratory methods of examination included detection of the levels of creatinine, urea, potassium, sodium in the blood serum and urine; the level of cystatin C in the blood serum with calculation of glomerular filtration rate by creatinine and cystatin C; neutrophil gelatinase-associated lipocalin, total protein, albumin, immunoglobulin G, α 1-microglobulin, β 2-microglobulin in urine. Examination of infants included also detection of indices of the pro-oxidant system (intensity of oxidative modification of proteins in the blood, malonic dialdehyde in erythrocytes and urine), and antioxidant defense system (ceruloplasmin, HS-groups in plasma, catalase, glucose-S-transferase and γ -glutamyl transferase in plasma, glutathione reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase in erythrocytes. Activity of enzymes in urine was investigated and their ratio to the level of creatinine in urine (cholinesterase, aspartate aminopeptidase, alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, γ -glutamyl transpeptidase).

Results and discussion. By means of Kettel method with detection of «Screen plot» criterion it determined six major factors which are important in understanding the character of correlation dependences between the indices involving 63.3% of general dispersion.

Complex interrelated mechanisms of equilibrium disorders between stress-induced and stress-limited systems were found to be in the basis of formation of renal dysfunction in term neonates with disadaptation syndrome. At the same time, under conditions of moderate oxygen starvation activation of defense mechanisms of the body is detected, their action is directed to stabilization of hemodynamic and neuro-endocrine mechanisms, activation of metabolic processes promoting maintenance of the stability of the major vital functions including those of the urinary system. Severe hypoxia is associated with deep metabolic disorders with exhaustion of energy and plastic cellular pool and development of pathologic oxidative stress resulting in to destruction of anatomical integrity of the glomerular and tubular renal apparatus, damage of the

ет стабільності основних життєвих функцій, в том числі, мочевидільної системи. Умови тяжкої гіпоксії супроводжуються глибокими метаболічними розладами з истощенням енергетичного і пластичного клітинного пула і розвитком патологічного оксидативного стресу, які призводять до руйнування анатомічної цілості гломерулярного і тубулярного ниркового апарату, пошкодженню клітинних структур ниркового епітелію. Ураховуючи концепцію «цілості» організму, значительні порушення функціонального стану головного екскреторного органу асоційовані з подальшим розвитком синдрому ендогенної інтоксикації і накопленням кінцевих продуктів обміну, що посилює наслідки постгіпоксичного пошкодження з формуванням синдрому поліорганної недостатності.

Висновки. Умови кислородної недостатності, разом з ініціацією реакцій патологічного оксидативного стресу, призводять до глибоким порушенням взаємозв'язку між прооксидантними і антиоксидантними компонентами, дисбалансу іонного гомеостазу, змін у метаболічному рівновазі з порушенням енергетичного і пластичного забезпечення клітинних функцій з подальшим запуском процесів некрозу/апоптозу. Це обумовлює органічні зміни ниркових структурних елементів і втрату їх функціональної активності з порушенням механізмів гломерулярної фільтрації, каналцевої реабсорбції і секреції на фоні патологічних змін ренальної гемодинаміки і дисбалансу гормонального гомеостазу. Розуміння основних патогенетичних ланок формування ренальної дисфункції у новонароджених в першу тиждень життя буде сприяти удосконаленню методів терапевтичної корекції, спрямованих на лікування патологічних проявів і запобігання ускладнень в майбутньому.

Ключові слова: доношений новонароджений дитина; мочевидільна система; гостре пошкодження нирок; патогенез; багаторічний кореляційний аналіз.

Контактна інформація:

Бабінцева Анастасія Генадіївна - к.мед.н., асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

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

Контактний телефон:

+380506662230

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Контактная информация:

Бабинцева Анастасия Геннадьевна - к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

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

Контактный телефон:

+380506662230

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Contact Information:

Babintseva A. - Ph.D., Assistant Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Contact address: 2 Teatralna Square, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

Contact phone:

+380506662230

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

cellular structures of the kidney epithelium. Considering the conception of the body «integrity» considerable disorders of the functional state of the main excretory organ are associated with further development of endogenous intoxication syndrome and accumulation of final metabolic products, which intensifies the consequences of port-hypoxia lesion with the formation of syndrome of multiple organ failure.

Conclusions. Conditions of oxygen starvation together with initiation of reaction of pathologic delivery oxidative stress result in deep disorders of interrelations between pro-oxidant and anti-oxidant components, imbalance of ionic homeostasis, changes of metabolic equilibrium with disorders of energy and plastic supply of the cellular functions, further initiation of the processes of apoptosis and/or necrosis. These stipulate organic changes of the renal structural elements and loss of their functional activity with disorders of the mechanisms of glomerular filtration, tubular reabsorption and secretion against the ground of pathological changes of the renal hemodynamics and imbalance of hormonal homeostasis. Understanding of the main pathogenic links of renal dysfunction formation in neonates of the first week of their life can enable to improve the ways of therapeutic correction directed to the elimination of pathological signs and prevention of complications in future.

Key words: Term Neonate; Urinary System; Acute Kidney Injury, Pathogenesis, Multi-Factorial Correlation Analysis.

УДК: 618.396-008.9-085.275
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.7

ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ЗА УМОВ ПОЛОГОВОГО ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ

О.С. Годованець

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

Резюме

Вступ. Універсальною реакцією, яка супроводжує стресові ситуації в організмі, є реакція оксидативного стресу. Зокрема подібний стан є характерним під час народження дитини у зв'язку з кардинальною зміною умов існування – переходу від внутрішньоутробного до зовнішньоутробного існування. Адаптація новонародженого за умов пологового оксидативного стресу залежить від балансу ланок прооксидантної та антиоксидантної систем, які при фізіологічному перебігу вагітності та пологів працюють за принципом зворотнього зв'язку. Цей механізм може бути як фізіологічним, так і руйнівним за умов гіпоксії та при передчасному народженні внаслідок морфо-функціональної незрілості організму.

Мета. Дослідити особливості функціонування ланок прооксидантної та антиоксидантної системи захисту організму у передчасно народжених дітей з урахуванням тяжкості перебігу перинатальної патології.

Матеріали і методи. І групу склали 100 передчасно народжених дітей, які мали клінічні прояви порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді на фоні морфо-функціональної незрілості. Зокрема, ІА підгрупу склали діти, які мали клінічні ознаки неонатальної патології середнього ступеня тяжкості (49 осіб); ІВ підгрупу – діти, що мали тяжкий стан при народженні (51 особа). ІІ групу склали умовно здорові передчасно народжені діти (27 осіб). Загальна кількість обстежених новонароджених дітей – 127 осіб.

Тяжкість стану новонароджених визначалася з урахуванням особливостей адаптації при народженні та динаміки перебігу захворювань. Оскільки патологія, що вивчалася, була досить неоднорідною, для уникнення непослідовності в трактуванні отриманих результатів і додаткових статистичних похибок був використаний загальний методологічний підхід, який передбачав розподіл дітей в підгрупах не за нозологічними формами, а за ступенем тяжкості загального стану, що визначався за клінічними ознаками та з використанням стандартизованої оцінки за «Шкалою гострої фізіології новонародженого» та «Бальною оцінкою ступеня важкості новонародженого».

Проведено дослідження показників про- та антиоксидантної систем організму: ступеня окислювальної модифікації білків, вмісту HS-груп у крові, рівня церулоплазміну та активності каталази. Дослідження проводилися впродовж 2013 - 2016 рр. на базі відділень інтенсивної терапії новонароджених міських клінічних пологових будинків №1 та №2 м. Чернівці, з використанням можливостей бохімічної лабораторії кафедри біоорганічної та біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Медико - соціальні дані анамнезу матерів, інформацію про особливості перебігу вагітності та пологів, результати клінічного обстеження новонароджених, а також дані додаткових параклінічних методів дослідження вносили в комп'ютерний банк даних. Аналіз статистичних даних проведений з використанням пакету прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень «STATGRAPHICS» (2001; 2005).

Результати дослідження. Вивчено показники вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту організму за умов пологового оксидативного стресу у новонароджених з урахуванням гестаційного віку та тяжкості стану за умов перинатальної патології. Виявлено підвищення активності показників прооксидантної системи при недостатності ланок антиоксидантного захисту організму при тяжких формах перинатальної патології у передчасно народжених дітей. Неконтрольоване підсилення процесів вільнорадикального окиснення у перші доби життя при недостатній активності антиоксидантної системи захисту порушує структуру і функції клітинних мембран, зумовлюючи цитолітичний синдром, що призводить до зростання ризику розвитку різноманітних патологічних станів, зменшуючи можливість адаптації організму новонародженого до позаутробних умов існування. Зроблено висновки про доцільність використання вище зазначених показників для оцінки ступеня тяжкості анте-/інтранатальної гіпоксії, прогнозування її шкідливих наслідків для здоров'я й збереження якості життя.

Висновки.

1. При переході новонародженого до самостійного дихання зростає активність окисно-відновних процесів в організмі, що спричиняє швидке утворення активних форм кисню.

2. Неконтрольоване підсилення процесів вільнорадикального окиснення у перші доби життя дитини при недостатній активності антиоксидантної системи захисту у передчасно народжених дітей знижує резерви адаптації новонародженого до нових умов існування, спричиняючи розвиток різноманітних патологічних станів.

3. Для оцінки глибини та тяжкості гіпоксичного ушкодження організму дітей у випадку їх передчасного народження доцільно використовувати дослідження показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту для визначення ризику порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді.

Ключові слова: новонароджений, передчасне народження, пологовий оксидативний стрес, гіпоксія, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система захисту, реактивні форми кисню.

Вступ

Універсальною реакцією, яка супроводжує стресові ситуації організму, є реакція оксидативного стресу (ОС). Для запуску реакцій, необхідних для пристосування за умов екстремальної ситуації при передачі сигналів від первинних посередників беруть участь реактивні форми кисню (reactive oxygen species (ROS)). Зокрема ROS

утворюються як побічні продукти нормальної активності клітинних метаболітів. [1]

В організмі існують два шляхи утилізації кисню: оксидантний, який пов'язаний з окисненням енергетичних субстратів, що реалізується кінцевою ланкою – цитохромоксидазою, та оксигеназний, що передбачає включення одного, двох або трьох атомів кисню у молекулу субстрату. При

цьому проходить утворення високотоксичних продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО), серед яких - супероксид-аніон радикал O_2^- , пергідроксильний радикал HO_2^- , гідроксильний радикал O_2 , пероксидний аніон O_2^{2-} , пероксид H_2O_2 тощо. [2, 3, 4] У захисті клітин від руйнівних ефектів ROS беруть участь такі ферменти, як супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза і каталаза та ін. [1, 5, 6] Виділено сім провідних чинників, які сприяють переключенню оксидазного шляху на оксигеназний, серед яких: надлишок катехоламінів і продуктів неповного окиснення за умов ОС; надлишок донорів електронів при ішемії, гіпоксії, реоксигенації (відновлюючих піридиннуклеотидів); інактивація ферментних і неферментних антиокиснювальних продуктів; накопичення ненасичених полієнових ліпідів, що легко піддаються впливу ROS; накопичення металовмісних комплексів перемінної валентності; інфільтрація поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) в осередках ушкодження та медіаторний вибух. [7, 8, 9, 10]

При переході від внутрішньоутробного до зовнішньоутробного існування під час народження в організмі новонародженої дитини характерним є розвиток реакцій пологового ОС внаслідок кардинальної зміни умов існування організму, що супроводжується надходженням великої концентрації кисню, впливом чисельних зовнішніх подразників, а також, значною перебудовою метаболічних процесів, що підтверджено багатьма науковими працями, зокрема експериментальних та клінічних досліджень. [11, 12, 13, 14, 15] Таким чином, адаптація новонародженого за умов пологового ОС залежить від балансу ланок прооксидантної системи (ПОС) та антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), що за умов фізіологічного перебігу вагітності та пологів працюють за принципом зворотнього зв'язку [10, 13]. Цей механізм є одним з провідних, що забезпечує адаптацію організму дитини після народження, та, відповідно, може стати руйнівним при реалізації факторів анте- та перинатального ризику, зокрема у передчасно народжених дітей.

Метою роботи було дослідити особливості функціонування ланок прооксидантної та антиоксидантної системи захисту організму у передчасно народжених дітей з урахуванням тяжкості перебігу перинатальної патології.

Матеріал і методи дослідження

Згідно до запланованих мети і завдань наукової роботи, з урахуванням гестаційного віку, ступеня зрілості, особливостей адаптації новонароджених на першому тижні життя було сформовано наступні групи спостереження:

I групу склали 100 передчасно народжених дітей, які мали клінічні прояви порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді на фоні морфофункціональної незрілості. Зокрема, IA підгрупу склали діти, які мали клінічні ознаки неонатальної патології середнього ступеня тяжкості (49 осіб); IB підгрупу – діти, що мали тяжкий стан при народженні (51 особа). II групу склали умовно здорові передчасно народжені діти (27 осіб). Загальна кількість обстежених новонароджених дітей - 127 осіб.

Перелік захворювань раннього неонатального періоду в дітей груп спостереження включав клінічні діагнози згідно МКХ 10. Оцінка відповідності ознак ступеня морфо – функціональної зрілості дітей гестаційному віку при народженні проводилася за шкалою Баллард та таблицями перцентилів. Перебіг раннього неонатального періоду у дітей вивчався, враховуючи дані анамнезу вагітності та пологів, соматичного статусу в матерів груп спостереження. Для узагальнення даних, відповідно до груп спостереження, проведений аналіз обмінних карт вагітних (Ф № 113/о), історій пологів (Ф № 096/о) та карт розвитку новонароджених (Ф № 097/о).

Для оцінки стану здоров'я дітей в динаміці використовувалися загальноприйняті методики, зокрема проводилася оцінка адаптації при народженні за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя, а також, клініко-параклінічне спостереження в неонатальному періоді. Тяжкість стану новонароджених визначалася з урахуванням особливостей адаптації та перебігу захворювань. Оскільки патологія, що вивчалася, була досить неоднорідною, для уникнення непослідовності в трактуванні отриманих результатів і додаткових статистичних похибок був використаний загальний методологічний підхід, який передбачав розподіл дітей в підгрупах не за нозологічними формами, а за ступенем тяжкості загального стану, що визначався за клінічними ознаками та з використанням стандартизованої оцінки за «Шкалою гострої фізіології новонародженого» (ШГФН) [15] та «Бальною оцінкою ступеня важкості новонародженого» (БОСВН). [16]

Дослідження показників про- та антиоксидантної систем організму включали: ступінь ОМБ за методикою Є.Є. Дубініної, С.О. Бурмістрова та спів. [17] у модифікації І.Ф. Мещишена [18, 19, 20]; вміст NS-груп у крові за методикою І.Ф. Мещишена, Н.Г. Григор'євої [21]; рівень церулоплазміну (ЦП) за методикою В.Г. Колб, В.С. Кавишнікова [22]; активність каталази (КТ) за методикою М.А. Королюк та спів. [23]. При обстеженні дітей використовувалися мікрометоди, що дозволяло проводити дослідження із застосуванням невеликих об'ємів крові. Відбір крові здійснювався у кількості 1,0 мл з периферичної вени, при цьому додавали 0,1 мл (500 Од) гепарину, розведеного на 0,4 мл 0,9% NaCl. Шляхом центрифугування гепаринізованої крові при 3 тис. об./хв. відокремлювали плазму, яку заморожували в пробірках при температурі -120С.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 - 2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.)

Дослідження проводилися впродовж 2013 - 2016 рр. на базі відділень інтенсивної терапії новонароджених міських клінічних пологових будинків №1 та №2 м.Чернівці, з використанням

можливостей біохімічної лабораторії кафедри біо-органічної та біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Медико - соціальні дані анамнезу матерів, інформацію про особливості перебігу вагітності та пологів, результати клінічного обстеження новонароджених, а також дані додаткових параклінічних методів дослідження вносили в комп'ютерний банк даних з використанням пакету прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень «STATGRAPHICS» (2001; 2005) на персональному комп'ютері Pentium MMX CPU та методів клінічної епідеміології. Вірогідна відмінність статистичних показників визначалася за допомогою критерія Стьюдента «t» (оцінка відмінностей між абсолютними величинами) та методом кутового перетворення Фішера «φ» (оцінка відмінностей між відносними величинами).

Результати та їх обговорення

Наукові публікації різних років свідчать про суттєву роль у розвитку плода та адаптації новонародженого соматичної патології, особливостей перебігу антенатального періоду та пологів у матері [24, 25, 26]. Порушення структури та функцій фетоплацентарної системи на фоні погіршення якості здоров'я материнського організму створює стресорні умови для плода, які викликають початкову стимуляцію його адаптаційних систем з подальшим їх виснаженням, що може спричинити як народження дитини раніше фізіологічного терміну гестації.

Аналіз даних анамнезу, соматичного та акушерсько-гінекологічного статусу жінок (I група), а саме тих, що народили передчасно, надав змогу визначити певні характерні фактори ризику, що умовляють порушення адаптації у дітей за умов морфо-функціональної незрілості. Найбільш часто вказана патологія спостерігалася при народженні дітей від повторної вагітності (46,9%) та пологів (37,2%) матерями віком старше 30 років (15,2%), які мали поєднану соматичну та гінекологічну патологію: інфекції TORCH-комплексу (22,8%), кольпіт (20,7%), хронічний аднексит (16,6%), хронічний пієлонефрит (15,7%), гострі респіраторні вірусні захворювання (11,8%), вегето-судинну дистонію (13,8%). Ризик гіпоксичного ураження ЦНС зростає на фоні обтяженого акушерського анамнезу матері, а саме наявності самовільних викиднів (11,7%) та штучного переривання вагітності (14,5%). Ускладнення перебігу гестаційного періоду, які мали особливо несприятливий вплив на формування неврологічних функцій у недоношених дітей, представлені хронічною ПН у 38,6% випадків та анемією вагітних II-III ступеня у 11,0% випадків. Зростання ризику гіпоксичного ураження ЦНС відмічалось при народженні дітей шляхом кесарського розтину за ургентними показами (13,8%).

Отримані результати свідчать, що порушення адаптації новонароджених у ранньому неонатальному періоді можуть бути спричинені як несприятливим фоном соматичної патології у матері, так і реалізацією шкідливого впливу анте- та/або

перинатальних факторів ризику. Адаптація материнського організму, його природній фізіологічний зв'язок із внутрішньоутробним плодом або навпаки, наявність порушень взаємовідносин, має суттєвий вплив на характер імунобіологічної реакції організму дитини в ранньому неонатальному періоді.

Тому профілактика синдромів дизадаптації та тяжкої нозологічної патології у дітей в ранньому неонатальному періоді повинна передбачати своєчасне лікування у жінок соматичної патології, санацію осередків хронічної інфекції та лікування ускладнень гестаційного періоду. Основним положенням при цьому повинно бути «відношення до внутрішньоутробного плода, як до пацієнта». Суттєву роль в адаптації новонародженого відіграє адекватність плану ведення пологів клінічній ситуації, відповідність обраного методу стану роділлі та функціональним можливостям дитини, яка народжується.

Визначення показників здоров'я для дитини будь-якого віку включає відповідність розвитку віковим нормам та можливість адекватно переборювати граничні та патологічні стани, характерні для організму впродовж росту та розвитку. Концепція «здоров'я новонародженої дитини» на наш погляд повинна включати поняття його оптимальної адаптації до зміни умов зовнішнього середовища та оцінку резервів адаптаційних механізмів на та віддалену перспективу.

Проблеми адаптації новонароджених I групи були зумовлені морфо-функціональною незрілістю організму при народженні внаслідок передчасного народження, а також, реалізацією анте- / перинатальних факторів ризику. Так, гестаційний вік 36 дітей I A підгрупи спостереження (73,5%) склав 35-37 тижнів, 11 дітей (22,5%) - 32-34 тижня, 2 дітей (4,1%) - 29-31 тижень. Середня маса тіла при народженні у дітей даної групи склала 2091,6±48,09 г, довжина тіла - 43,4±0,15 см, обвід голови - 30,6±0,30 см, обвід огруддя - 28,2±0,31 см.

Оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя у дітей I A підгрупи складала відповідно 6,2±0,13 та 7,0±0,05 балів. Вивчення соматичного статусу новонароджених дітей I A підгрупи спостереження виявило клінічні прояви респіраторного дистресу у 44 дітей (89,7%). Оцінка дихальних розладів за шкалою Downes 1-3 бали відмічена у 24 дітей (49,0%). У 20 дітей даної підгрупи спостереження (40,7%) оцінка дихальної недостатності склала 4-7 балів. Прояви кон'югаційної жовтяниці встановлені у 39 дітей (79,6%).

У 34 дітей I A підгрупи спостереження (69,3%) були встановлені клінічні прояви неонатальної енцефалопатії. При цьому, відмічалися виражені ознаки тяжких форм гіпоксичного ураження: у 12 дітей (24,5%) - геморагічного, у 3 дітей (6,1%) - метаболічного ушкодження ЦНС. У дітей даної підгрупи спостерігалися стійкі неврологічні розлади: летаргія (77,6%) або виражений неспокій (22,4%), значно знижена реакція на огляд та зовнішні подразники (85,7%), значно послаблений (77,6%) або болісно високий крик (24,4%), виражена дистальна флексія (61,2%), значно знижений м'язевий тонус (65,3%). Відмічалось значне по-

слаблення смоктального рефлексу (65,3%), відсутність другої фази рефлекса Моро (61,5%), значне послаблення рефлексу Робінсона (57,1%), міоз (38,5%), індукований крупнорозмашистий тремор підборіддя та кінцівок (24,5%), еквіваленти судом (26,9%). У 3 дітей (6,1%) відзначалися прояви вегето-вісцеральних розладів (ціаноз, мармуровість, зригування), у 1 дитини (2,0%) більш стійкі прояви гемодинамічних, у 20 дітей (40,8%) - дихальних, у 7 дітей (14,3%) - гастро-інтестинальних розладів впродовж раннього неонатального періоду. Поряд з неврологічними розладами, у дітей ІА підгрупи відмічалися екстраневральні прояви неонатальної енцефалопатії: зниження перистальтики – у 7 дітей (14,3%), збільшення розмірів печінки – у 18 дітей (36,7%), набряки – у 16 дітей (32,7%).

Загальний стан дітей І В підгрупи спостереження впродовж раннього неонатального періоду був оцінений як тяжкий за рахунок основних захворювань, зокрема, у 35,3% новонароджених були діагностовані різні форми геморагічного ураження ЦНС, у 31,4% - синдром дихальних розладів важкого ступеня, у 23,5% - неонатальна енцефалопатія, у 9,8% - тяжка асфіксія в пологах. 9 дітей даної групи обстеження (17,7%) померли впродовж неонатального періоду, з них 5 новонароджених (9,8%) – на першому тижні життя. Основним клінічним діагнозом у 7 дітей (13,7%) були пневмопатії, які супроводжувалися клінічними ознаками тяжкої неонатальної енцефалопатії, у 2 дітей (3,9%) були виявлені внутрішньочеревочкові крововиливи.

У ІВ підгрупі спостереження 19 дітей (37,3%) народилися у терміні гестації 35-37 тижнів. Гестаційний вік 20 дітей (39,2%) склав 32-34 тижні, 10 дітей (19,6%) - 29-31 тиждень, 2 дітей (3,9%) - 28 тижнів. Середня маса тіла при народженні у дітей даної групи склала $1821,1 \pm 51,85$ г, довжина тіла – $42,2 \pm 0,33$ см, обвід голови – $29,7 \pm 0,26$ см, обвід груддя – $27,6 \pm 0,24$ см.

Результати оцінки стану новонароджених дітей за шкалою Апгар показали тяжкі порушення процесів гострої адаптації у дітей ІВ підгрупи спостереження. Так, середня оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя складала $5,4 \pm 0,20$ бала, на 5 хвилині життя - $7,0 \pm 0,06$ бала. При цьому, з оцінкою за шкалою Апгар на 1 хвилині життя 4-6 балів народилося 24 дитини (47,1%), 7 дітей (13,7%) народилися з оцінкою за шкалою Апгар на 1 хвилині життя 0-3 бали. Слід відмітити, що 13 дітей даної групи (25,5%) народилися з задовільною оцінкою за шкалою Апгар на 1 хвилині життя, але впродовж перших днів їх стан значно погіршився, зокрема з розвитком (ПОН).

Результати спостереження новонароджених впродовж раннього неонатального періоду показали, що у 100,0% дітей ІВ підгрупи (51 особа) були прояви респіраторного дистресу. Оцінка за шкалою Downes 1-3 бали була відповідно у 21,6% випадків (11 осіб), 4-7 балів – відповідно у 47,1% випадків (24 особи), більше 7 балів – відповідно у 31,4% випадків (16 дітей). У 1 дитини даної групи (2,0%) були діагностовані ознаки діабетичної фетопатії. У 4 дітей (7,8%) перебіг ранньої неонатальної адаптації ускладнився розвитком постранімаційного ендобронхіту та пнев-

монії. Аналіз даних клінічних проявів ураження ЦНС у дітей ІВ підгрупи показав, що у 16 дітей (31,4%) відмічалися прояви гіпоксично-ішемічного ураження. Геморагічне ураження ЦНС спостерігалось у 31 дитини даної групи (60,8%), у 4 дітей (7,8%) виявлені ознаки метаболічного ураження ЦНС. Клінічна симптоматика у новонароджених ІВ підгрупи характеризувалася стійкими тяжкими неврологічними розладами: ступором (66,7%) або комою (29,4%), відсутністю (19,5%) або значно зниженою реакцією на огляд та зовнішні подразники (81,5%), відсутністю (29,4%) або слабким криком (71,6%), значно вираженою дистальною флексією (90,2%) або атонією (9,8%). Відмічалися відсутність (19,5%) або значно ослаблений смоктальний рефлекс (81,5%), рефлекси Моро (57,7%) та Робінсона (57,7%), зниження (34,4%) або відсутність фотореакції (9,8%), постійний вертикальний ністагм (29,4%) та спонтанний крупнорозмашистий тремор підборіддя та кінцівок (36,7%). У 4 дітей (7,8%) спостерігалися судоми. Відмічалися тяжкі прояви вегето-вісцеральних (13,7%), гемодинамічних (42,3%), дихальних (31,4%) та гастро-інтестинальних (33,3%) розладів. У новонароджених даної підгрупи частіше, ніж в попередній, були діагностовані екстраневральні прояви гіпоксичного ураження ЦНС: зниження перистальтики кишківника (21 дитина (41,2%)), збільшення розмірів печінки (31 дитина (60,8%)), набряки (18 дітей (35,3%)), пригнічення серцевих тонів (16 дітей (31,4%)). У 4 дітей даної групи спостереження (7,8%) відмічалися ознаки геморагічного синдрому.

Загальний стан 27 дітей ІІ (контрольної) групи характеризувався відносно задовільним перебігом періоду ранньої неонатальної адаптації. Гестаційний вік 24 дітей даної групи (88,9%) склав 35-37 тижнів, 3 дітей (11,1%) – 32-34 тижня. Середня маса тіла при народженні у дітей групи порівняння склала $2243,0 \pm 39,55$ см, довжина тіла – $43,9 \pm 0,07$ см, обвід голови – $30,6 \pm 0,25$ см, обвід груддя – $29,9 \pm 0,22$ см. Середня оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя у новонароджених складала $6,8 \pm 0,08$ балів, на 5 хвилині – відповідно $7,2 \pm 0,09$ балів.

Узагальнюючи дані клінічної характеристики обстежених передчасно народжених дітей необхідно відмітити, що формування тяжкості стану на фоні перинатальної патології корелює з більш вираженими проявами МФН систем органів. Зокрема це підтверджено нами встановленими високою рівня зворотніми кореляційними залежностями між ступенем тяжкості клінічних проявів гіпоксичної енцефалопатії у передчасно народжених дітей та гестаційним віком ($r = -0,83$, $p < 0,05$), масою тіла при народженні ($r = -0,77$, $p < 0,05$). Результати неврологічного обстеження передчасно народжених дітей показали, що прояви гіпоксичної енцефалопатії більш тяжкого ступеня супроводжуються збільшенням частоти ознак геморагічного та метаболічного ураження ЦНС, а також поглибленням тяжкості порушень як загально клінічних (свідомості, комунікабельності, крику, серцебиття, дихання, перистальтики), так і специфічних неврологічних симптомів (пози, м'язового тону, рефлексів, очної симптоматики, наявність судом).

Як побічні продукти нормальної активності клітинних метаболітів за умов гіпоксії утворюються реактивні види кисню (reactive oxygen species (ROS)). Генерація ROS в організмі внаслідок окисно-відновних реакцій (ОВР) проходить постійно. Однак за патологічних умов, зокрема пологового ОС, гіпоксії відмічається підвищення їх реактогенної активності в організмі, що спричиняє окисну модифікацію біополімерів - білків, ліпідів, нуклеїнових кислот та вуглеводів [12, 13]. Продукти ПОЛ та ОМБ мають безпосередній шкідливий вплив на клітини. ROS та інші вільні радикали пошкоджують зовнішню та внутрішню клітинні мембрани, у тому числі мембрани лізосом, чому сприяє й розвиток ацидозу. Внаслідок впливу на лізосоми проходить вивільнення гід-

ролітичних ферментів, які саме й спричиняють ураження клітинних мембран [14, 15]. Гіпоксія та стресові ситуації призводять до порушення балансу у бік підвищення активації вільнорадикального окиснення. Це пов'язано зі швидким виснаженням системи антиоксидантного захисту організму.

Нами проведено визначення рівня показників системи вільнорадикального окиснення (ВРО) у дітей груп спостереження відповідно тяжкості стану та гестаційному віку при народженні. Визначено ступінь ОМБ та деякі показники АОСЗ, у тому числі, активність каталази, рівень церулоплазміну, HS-груп еритроцитів і плазми крові. Показники ступеня ОМБ та АОСЗ у крові новонароджених дітей контрольної групи спостереження представлені у табл.1.

Таблиця 1

Показники ступеня ОМБ та АОСЗ у крові новонароджених дітей у перші Здоби життя

Показники	I група		II група
	IA підгрупа	IB підгрупа	
	M ±m	M ±m	M ±m
Ступінь ОМБ (Е/1г білка)	79,9 ±3,32 ¹	104,1 ±2,91 ^{1,2}	62,5 ±1,59
Церулоплазмін (Е/1г білка)	36,9 ±3,12 ¹	26,7 ±1,59 ^{1,2}	61,8 ±2,87
Каталаза плазми крові (Е/хв.1г білка)	2,6 ±0,29 ¹	1,0 ±0,12 ^{1,2}	5,0 ±0,22
HS групи плазми крові (мкмоль / 1г білка)	1,2 ±0,08 ¹	0,8 ±0,06 ^{1,2}	1,4 ±0,06
HS групи еритроцитів (МкМSH/1мл ер.маси)	0,9 ±0,06	0,8 ±0,04	1,0 ±0,04

Примітка: ¹ - вірогідна відмінність показників підгруп IA, IB з показниками II групи, p <0,05;

² - вірогідна відмінність показників між підгрупами IA, IB, p <0,05;

Результати досліджень показали, що у новонароджених I групи відмічалася вірогідна різниця показників ВРО та АОСЗ порівняно з умовно здоровими передчасно народженими дітьми. Відмічено помірне підвищення інтенсивності ОМБ у новонароджених, які мали середню тяжкість стану та значне підвищення у дітей при тяжкому загальному стані – відповідно 79,9±3,32 та 104,1±2,91 Е/г білка при нормі у дітей II групи 62,5±1,59 Е/г білка, p<0,05. Отримані дані вказують на те, що тяжкі форми перинатальної патології у передчасно народжених дітей супроводжується більш значною інтенсифікацією процесів ОМБ, що спричиняє суттєві порушення білкового обміну в організмі.

Рівень ЦП у крові новонароджених IA підгрупи складав 36,9 ±3,12 Е/г білка, IB підгрупи - 26,7±1,59 Е/г білка при показнику у дітей II групи - 61,8±2,87 Е/г білка, p<0,05. Зниження рівня ЦП свідчить за недостатність його продукції та відповідно – активності у випадках значної тяжкого стану новонародженого. Низький рівень ЦП у плазмі крові новонароджених дітей зумовлює підвищену чутливість мембран еритроцитів до пероксидного впливу, що сприяє цитолітичному синдрому.

Активність КТ у плазмі крові новонароджених складала відповідно 2,6 ±0,29 та 1,0 ±0,12 Е/хв.г білка при показнику у контрольній групі 5,0±0,22 Е/хв.г білка, p<0,05. За даними літератури КТ інгібує передачу сигналів від первинних посередників у ланках ОС. Недостатній рівень КТ може свідчити про порушення даного механізму у передчасно народжених дітей.

Рівень HS-груп в еритроцитах новонароджених складав відповідно 0,9±0,06 та 0,8±0,04 МкМSH/1мл ер.маси при показнику в контрольній групі 1,0±0,04 МкМSH/1мл ер.маси, p<0,05. Рівень HS-груп у плазмі крові новонароджених сягав у підгрупах спостереження - 1,2 ±0,08 та 0,8 ±0,06 мкмоль/г білка при нормі в контролі - 1,4±0,06 мкмоль/г білка, p<0,05. За даними літератури, HS-групи є важливими компонентами функціональної активності білків, їх каталітичної та рецепторної активності, функціонування мембранних структур та взаємодії зі зовнішнім середовищем клітин (ефекти гормонів, токсинів), різноманітних видів активного транспорту, діяльності цитоскелету та поділу клітин. Прогресивне зменшення рівня показника HS-груп при зростанні тяжкості стану новонароджених мабуть свідчить про те, що за умов гіпоксії на фоні морфо-функціональної незрілості організму є певна недостатність функції даної ланки антиоксидантного захисту організму, що поглиблює комплексні порушення білкового обміну в організмі.

Вивчення характеру кореляційної залежності між компонентами ВРО та АОСЗ показало, що однією з причин розвитку важких порушень адаптації організму у недоношених дітей є поєднана недостатність антиоксидантного впливу ЦП та КТ плазми крові. Нами встановлена зворотня кореляційна залежність між гестаційним віком дітей та інтенсивністю ОМБ (r=-0,52, p<0,001) та позитивна кореляційна залежність між гестаційним віком активністю КТ плазми крові (r=0,55, p<0,001),

Таким чином, встановлені зміни вивчених показників вільнорадикального окиснення та

антиоксидантного захисту організму свідчать про суттєві зміни прооксидантних та антиоксидантних механізмів за умов пологового оксидативного стресу у передчасно народжених дітей, які розвивалися за умов внутрішньоутробної гіпоксії, що зумовлює порушення білкового обміну в організмі, наслідком чого є порушення структури і функції клітинних мембран та цитолітичний синдром, наслідком чого є формування тяжких форм захворювань у ранньому неонатальному періоді.

Висновки

1. При переході новонародженого до самостійного дихання зростає активність окисно-відновних процесів в організмі, що спричиняє швидке утворення активних форм кисню.

2. Неконтрольоване підсилення процесів вільнорадикального окиснення у перші доби життя дитини при недостатній активності антиоксидант-

ної системи захисту у передчасно народжених дітей знижує резерви адаптації новонародженого до нових умов існування, спричиняючи розвиток різноманітних патологічних станів.

3. Для оцінки глибини та тяжкості гіпоксичного ушкодження організму дітей у випадку їх передчасного народження доцільно використовувати дослідження показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту для визначення ризику порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші комплексні клініко-експериментальні дослідження процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту організму новонароджених для визначення їх ролі у розвитку патологічних станів, що виникають у перші дні життя дитини, а також можливостей використання засобів метаболічної корекції.

Література

1. Bhattacharyya, Asima, et al. "Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases." *Physiological reviews* 94.2 (2014): 329-354
2. Gallardo, Juan Manuel, et al. "Maternal obesity increases oxidative stress in the newborn." *Obesity* 23.8 (2015): 1650-1654.
3. Malti, N., et al. "Oxidative stress and maternal obesity: feto-placental unit interaction." *Placenta* 35.6 (2014): 411-416.
4. Yin, Jie, et al. "Birth oxidative stress and the development of an antioxidant system in newborn piglets." *Free radical research* 47.12 (2013): 1027-1035.
5. Schieber, Michael, and Navdeep S. Chandel. "ROS function in redox signaling and oxidative stress." *Current biology* 24.10 (2014): R453-R462.
6. Хиженва, О. А., М. А. Дерхо, and Т. И. Середа. "Ферменты крови животных, подвергнутых комбинированному воздействию сульфата кадмия и вибрации." *Актуальные проблемы научной мысли: сб. ст. между. науч.-практ. конф.* (2014).
7. Sies, Helmut. "Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine." *Redox biology* 4 (2015): 180-183.
8. Sies, Helmut. "Role of metabolic H₂O₂ generation Redox signaling and oxidative stress." *Journal of Biological Chemistry* 289.13 (2014): 8735-8741.
9. Li, Huige, Sven Horke, and Ulrich Förstermann. "Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis." *Atherosclerosis* 237.1 (2014): 208-219.
10. Yin, Jie, et al. "Birth oxidative stress and the development of an antioxidant system in newborn piglets." *Free radical research* 47.12 (2013): 1027-1035.
11. Marchetto, Nicole M., et al. "Prenatal stress and newborn telomere length." *American journal of obstetrics and gynecology* 215.1 (2016): 94-e1.
12. Vidal, Adriana C., et al. "Maternal stress, preterm birth, and DNA methylation at imprint regulatory sequences in humans." *Genetics & epigenetics* 6 (2014): 37.
13. Кулакова, Валерия Андреевна, et al. "Прогнозирование гипоксически-ишемических поражений мозга плода при оценке оксиданто-антиоксидантного статуса беременных накануне родов." *Современные проблемы науки и образования* 1-1 (2015).
14. Plotnikov, Egor Y., et al. "The Role of Oxidative Stress in Acute Renal Injury of Newborn Rats Exposed to Hypoxia and Endotoxin." *The FEBS Journal* (2017).
15. D.K. Richardson, J.E. Gray, M.C. McCormick et al. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 91 (1993): 617-623.
16. Мельникова Н.И., Долецкий А.С., Острейков И.Ф. Оценка тяжести и интенсивная терапия новорождённых в отделении реанимации. *Анестезиология и реаниматология* 1 (2004): 8-12.
17. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и др. Окислительная модификация белка сыворотки крови человека. Метод её определения. *Вопросы медицинской химии* 41:1 (1995): 24-26.
18. Мещишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки крові) Буковинський медичний вісник 2.1 (1998): 156-158.
19. Мещишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків Буковинський медичний вісник 3.1 (1999) 196-204.
20. Мещишен І.Ф., Яремій І.М. Особливості обміну речовин у дітей. Чернівці: БДМА (2003): 108.
21. Мещишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення HS-груп у крові Буковинський медичний вісник 6.2 (2002) 190-192.
22. Колб В.Г., Кавышников В.С. *Справочник по клинической биохимии.* -Минск, (1982): 311.
23. Королук М.А., Иванова Л.И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело* 1 (1988):16-19.
24. Скрипниченко, Ю. П., et al. "Статистика преждевременных родов." *Проблемы репродукции* 4 (2014): 11-14.
25. Азарова, Ева Владимировна, et al. "Ранняя неонатальная адаптация: этиологические, патогенетические и клинические аспекты." *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН* 1 (2015).
26. Попова, А. С., et al. "Состояние энергетического обмена у новорожденных в норме и при развитии нарушений адаптации в раннем постнатальном периоде." *Клиническая лабораторная диагностика* 1 (2013).

**ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ
АНТИОКСИДАНТНОЇ ЗАЩИТИ
У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕНИХ ДІТЕЙ
В УМОВАХ РОДОВОГО
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА**

A.C. Годованец

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

Резюме

Введение. Универсальной реакцией, сопровождающей стрессовые ситуации в организме, является реакция оксидативного стресса. В частности, подобное состояние характерно при рождении ребенка в связи с кардинальным изменением условий существования – переходе от внутриутробного к внеутробному существованию. Адаптация новорожденного в условиях родового оксидативного стресса зависит от баланса звеньев прооксидантной и антиоксидантной систем, которые при физиологическом течении беременности и родов работают по принципу обратной связи. Этот механизм может быть как физиологическим, так и разрушительным в условиях гипоксии и при преждевременном рождении вследствие морфо-функциональной незрелости организма.

Цель. Исследовать особенности функционирования звеньев прооксидантной и антиоксидантной системы защиты организма у преждевременно рожденных детей с учетом тяжести перинатальной патологии.

Материалы и методы. I группу составили 100 недоношенных детей, имевших клинические проявления нарушений адаптации в раннем неонатальном периоде на фоне морфо-функциональной незрелости. В частности, IA подгруппу составили дети, которые имели клинические признаки неонатальной патологии средней степени тяжести (49 человек) IB подгруппу - дети, имевшие тяжелое состояние при рождении (51 человек). II группу составили условно здоровые преждевременно рожденные дети (27 человек). Общее количество обследованных новорожденных детей - 127 человек.

Тяжесть состояния новорожденных определялась с учетом особенностей адаптации при рождении и динамики течения заболеваний. Поскольку изучавшаяся патология была достаточно неоднородной, во избежание непоследовательности в трактовке полученных результатов и дополнительных статистических погрешностей был использован общий методологический подход, который предусматривал распределение детей в подгруппах не по нозологическим формам, а по степени тяжести общего состояния, которая определялась по клиническим признакам, а также, с использованием стандартизированной оценки "Шкалы острой физиологии новорожденного" и "Бальной оценки степени тяжести новорожденного".

Проведено исследование показателей про- и антиоксидантной систем организма: степени окислительной модификации белков, содержания HS-групп в крови, уровня церулоплазмينا и активности каталазы. Исследования проводились в течение 2013 - 2016 гг. на базе отделения интенсивной терапии новорожденных городских клинических родильных домов №1 и №2 Черновцы, с использованием возможностей биохимической лаборатории кафедры биоорганической и биологической химии и клинической биохимии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет" (г. Черновцы, Украина).

Медико-социальные данные анамнеза матерей, информацию об особенностях течения беременности и родов, результаты клинического обследования новорожденных, а также данные дополнительных

**FEATURES OF THE MECHANISMS
OF ANTIOXIDANT PROTECTION
IN PREMATURELY BORN CHILDREN
IN CONDITIONS OF GENERIC
OXIDATIVE STRESS**

O. Godovanets

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

Summary

Introduction. A universal reaction which accompanying stressful situations in the body is the reaction of oxidative stress. In particular, this condition is typical for the childbirth in connection with a cardinal change of the conditions of existence - the transition from intrauterine to extrauterine existence. Adaptation of the newborn in terms of generic oxidative stress depends from the balance of the pro-oxidant and antioxidant systems, which, in the physiological course of pregnancy and childbirth, works on the principle of feedback. This mechanism can be both physiological and destructive in conditions of hypoxia and premature birth due to the morpho-functional immaturity of the organism.

Goal. To investigate the features of the functioning of the pro-oxidant and antioxidant defense systems in prematurely born children, taking into account the severity of perinatal pathology.

Materials and methods.

The 1st group comprised 100 premature infants who had clinical manifestations of adaptation disorders in the early neonatal period against the background of morpho-functional immaturity. In particular, IA subgroups were children who had clinical signs of neonatal pathology of moderate severity (49 people). IB subgroup - children who had a difficult birth condition (51 people). Group II consisted of conditionally healthy prematurely born children (27 people). The total number of examined newborns was 127.

The severity of the condition of newborns was determined taking into account the peculiarities of adaptation at birth and the dynamics of the course of diseases. Since the pathology studied it was rather heterogeneous, in order to avoid inconsistency in the interpretation of the results and additional statistical errors, a general methodological approach was used, which provided for the distribution of children in subgroups not in terms of nosological forms but in terms of the severity of the general condition, which determined by clinical signs, and , using a standardized assessment of the "Scale of Acute Physiology of the Newborn" and "Ball evaluation of the severity of newborns th. "

The parameters of the pro and antioxidant systems of the organism examined: the degree of oxidative modification of proteins, the content of HS-groups in the blood, the level of ceruloplasmin, and the activity of catalase. The research was conducted during 2013 - 2016. on the basis of intensive care unit of neonatal city clinical maternity hospitals №1 and №2 Chernivtsi, using the possibilities of the biochemical laboratory of the department of bioorganic and biological chemistry and clinical biochemistry of the Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovina State Medical University" (Chernovtsy, Ukraine).

Medico-social data of the mother's history, information on the features of the course of pregnancy and childbirth, the results of a clinical examination of newborns, as well as data from additional paraclinical methods of research added to a computer data bank. The analysis of statistical data was carried out using a package of applied programs for conducting biomedical research "STATGRAPHICS" (2001, 2005).

Results of the study. The parameters of free radical oxidation and antioxidant protection of the organism under

параclinical methods of research were entered into a computer database. Analysis of statistical data was conducted using the application programs for the conduct of medico-biological research "STATGRAPHICS" (2001; 2005).

Results of research. Indicators of free radical oxidation and antioxidant protection of the organism in conditions of gestational stress in newborns taking into account gestational age and severity of the condition of perinatal pathology. An increase in the activity of indicators of the prooxidant system in case of deficiency of antioxidant defense units in severe forms of perinatal pathology in premature infants has been revealed. Uncontrolled enhancement of the processes of free radical oxidation in the first day of life with insufficient activity of the antioxidant defense system disrupts the structure and function of cell membranes, causing a cytolytic syndrome, leading to an increased risk of various pathological conditions, reducing the ability of the newborn to adapt to extruterine conditions of life. The conclusion is made about the expediency of using the above indicators to assess the severity of ante / intranatal hypoxia, predicting its harmful effects on health and preserving the quality of life.

Conclusions

1. During the transition of the newborn to independent breathing, the activity of oxidation-reduction processes in the body increases, which leads to an enhanced formation of reactive oxygen species.

2. Uncontrolled strengthening of processes of free radical oxidation in the first day of life of a child with insufficient activity of the antioxidant defense system in prematurely born children reduces the reserves of adaptation of the organism to new conditions of existence, causes the development of various pathological conditions.

3. To assess the depth and severity of hypoxic damage to children in case of premature birth, it is advisable to use the study of free radical oxidation and antioxidant protection systems to determine the risk of adaptation disorders in the early neonatal period.

Key words: Newborn; Premature Birth; Generic Oxidative Stress; Hypoxia; Free Radical Oxidation; Antioxidant Defense System; Reactive Oxygen Species (ROS).

Контактна інформація:

Годованець Олексій Сергійович - к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

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

Контактний телефон:

+380505606138

e-mail: godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

Контактная информация:

Годованец Алексей Сергеевич - к.мед.н., доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

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

Контактный телефон: +380505606138

e-mail: godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

Contact Information:

Godovanets O. - Ph.D., Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Contact address: 2 Teatralna Square, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

Contact phone: +380505606138

e-mail: godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

УДК: 616.345-053.2-07-089
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.8

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ГІРШПРУНГА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

О.М. Горбатюк

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

Резюме

Мета – вивчити діагностичну значущість інструментальних, морфологічних і гістохімічних методів дослідження при вроджених вадах розвитку товстої кишки у дітей та їх роль у визначенні хірургічної тактики.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 847 пацієнтів з хронічними закрепками і іншими розладами ШКТ в період з 2007 до 2016 року. З них 119 (14,05%) дітей мали вроджені вади розвитку, серед яких хвороба Гіршпрунга склала 36,13%. Для контролю ефективності діагностики та лікування дітей з ХГ визначали клінічні, інструментальні, морфологічні і гістохімічні показники до і після лікування.

Результати та їх обговорення. За результатами проведеного діагностичного пошуку було виявлено 36,13% пацієнтів з ХГ, 45,38% - з іншими дисгангліозами товстої кишки (інтестинальна дисплазія типу А і В, гіпогангліоз, незрілість гангліонарних клітин), 2,52% муковісцидозів і 15,97% дітей з іншою вродженою патологією. Визначено, що точність діагностики ВВР товстої кишки у дітей підвищується завдяки проведенню гістологічних і гістохімічних досліджень біопсійного клінічного матеріалу ураженої кишки. Іригографія і інтраопераційна візуальна оцінка ураженого кишкового сегменту є не точними діагностичними заходами і нерідко призводять до помилок у визначенні меж резекції кишки.

Висновки

1. Попередній діагноз ВВР товстої кишки, зокрема хвороби Гіршпрунга, встановлюється за результатами контрастної іригографії, яка не завжди є достовірною, особливо у новонароджених і немовлят.

2. Основним методом діагностики ХГ, крім анамнезу, клініки, іригографії, є гістологічне дослідження біопсійного матеріалу ураженого сегменту кишки. 3. Ефективність хірургічної допомоги дітям з ХГ підвищується завдяки своєчасній верифікації діагнозу на морфологічному і гістохімічному рівнях. Патоморфологами має бути верифікована і транзитна зона.

4. Комплексне застосування рентгенологічного, морфологічного і гістохімічного методів обстеження дозволяє своєчасно встановити діагноз ХГ у дітей майже зі 100% достовірністю і застосувати адекватну хірургічну тактику, включаючи визначення меж зони резекції.

Ключові слова: хвороба Гіршпрунга; діагностика; лікування.

Вступ

Хвороба Гіршпрунга (ХГ) – це одна з найтяжчих і складних вроджених вад розвитку (ВВР) товстої кишки, що обумовлена відсутністю гангліонарних клітин в її стінці (агангліозом). Ембріогенез цієї вродженої патології полягає у порушенні міграції і заселення гангліонарними клітинами кишкової трубки на етапах внутрішньоутробного розвитку [1]. Оскільки агангліонарна ділянка кишки є ригідним сегментом, який не має перистальтики, такі пацієнти страждають насамперед на вроджені закрепи. Останні роки були досягнуті значні успіхи в розумінні етіопатогенезу патології, хірургічне лікування стало первинно-радикальним після тривалого періоду двох- і трьох- етапних корекцій. Проте функціональні результати лікування мають бути кращими. Пріоритети в якісному лікуванні ХГ у дітей полягають у трьох головних напрямках – ранній діагностиці патології, адекватній хірургічній корекції, включаючи розробку і впровадження в клінічну практику мінімально інвазивних хірургічних методик, та у коректному аналізі ускладнень і результатів лікування [2, 3].

Рання діагностика ХГ базується на застосуванні інформативних діагностичних методик, у тому числі, у новонароджених і немовлят, проведенні диференційної діагностики ХГ з іншою вродженою патологією, визначенні анатомічної форми

ХГ з візуалізацією протяжності ураженої зони та вивченням її гістологічної будови. Вивчення літератури і власний досвід показали, що впровадження методик ранньої діагностики патології і адекватного хірургічного лікування є можливим в основному у великих медичних центрах та спеціалізованих хірургічних відділеннях, а найбільші труднощі в діагностиці і лікуванні виникають у новонароджених і дітей раннього віку. Крім того, на сьогодні нема чіткого уявлення про стан перехідної (транзитної) зони товстої кишки при ХГ.

У цілому комплекс діагностичних заходів при ХГ у дітей включає:

- виявлення у новонароджених і немовлят факторів ризику захворювання за даними сімейного і акушерсько-гінекологічного анамнезу;
- клінічну оцінку стану пацієнта і перебігу захворювання;
- проведення клініко-лабораторного обстеження;
- аналіз результатів інструментальних методів дослідження;
- морфологічну діагностику вади;
- гістохімічні дослідження біопсійних зразків ураженої кишки.

Не дивлячись на збільшення знань про ХГ на основі рентгенологічних, манометричних, ендоскопічних та морфологічних досліджень, здійснених протягом останніх десятиріч, діагности-

ка ХГ у багатьох випадках залишається не точною, а найцінніша інформація носить лише описувальний характер. На думку багатьох дослідників високий рівень точності діагностики ХГ забезпечують гістохімічні дослідження ураженого сегменту товстої кишки (7). На сьогоднішній день для гістохімічного дослідження ураженої кишки широко застосовується визначення активності тканинної ацетилхолінестерази (АХЕ) в слизовій оболонці товстої кишки, янтарної дегідрогенази (ЯДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) (10). В останні роки найбільш інформативною і точною гістохімічною реакцією для діагностики ХГ вважається дослідження з метою визначення кальретініну.

Таким чином, актуальність проблеми ефективного лікування ХГ у дітей обумовлена тим, що рання і точна діагностика ХГ та інших вроджених вод розвитку товстої кишки викликає труднощі, особливо в період новонародженості і у немовлят. Сучасна дитяча хірургія потребує подальших науково-практичних розробок в питаннях ранньої діагностики ХГ у дітей, включаючи новонароджених, шляхом підвищення інформативності інструментального обстеження даного контингенту пацієнтів та діагностичного значення морфологічних і гістохімічних досліджень ураженої кишки.

Мета роботи – вивчити діагностичну значущість інструментальних, морфологічних і гістохімічних методів дослідження при ХГ у дітей та їх роль у визначенні хірургічної тактики при даній патології.

Об'єкт і методи дослідження

У роботі проаналізовано результати діагностики і лікування 119 пацієнтів з вродженими вадами розвитку, що проявлялися розладами функції ШКТ, які були госпіталізовані в клінічні відділення кафедри дитячої хірургії НМАПО імені П.Л.Шупика за останні 10 років - з 2007 по 2016 роки. Пацієнти з виявленими ВВР склали 14,05% від загальної групи обстежених хворих з хронічними закрепамі і іншими розладами ШКТ (всього 847 дітей). В їх числі було 5 дітей грудного віку, яким в період новонародженості були виведені товстокишкові стоми в зв'язку з декомпенсованими станами на тлі кишкової непрохідності, а іншим 114 дітям призначались курси консервативної терапії з тимчасовим клінічним ефектом з приводу рецидивуючих закрепів, каломазання та/або явищ ентероколіту. Нами був проведений аналіз результатів діагностики і лікування пацієнтів в залежності від застосованих діагностичних методик.

За віком всі досліджувані пацієнти були розподілені наступним чином:

- 3 - 6 міс. - 9 (7,56%);
- 7 міс. - 1 рік - 9 (7,56%);
- 2 - 6 років - 41 (34,45%);
- 7 - 10 років - 33 (27,73%);
- старше 10 років - 27 (22,69%).

Основною скаргою і ведучою клінічною ознакою захворювання були закрепи, у 31 (26,05%) дитини - закрепи з каломазанням.

Виходячи з анамнестичних даних та клінічного перебігу, у 25 дітей діагноз ХГ був запідозрений

у пологовому будинку. Симптомами ХГ у новонароджених були: затримка відходження меконію протягом перших 24 - 48 год. життя, здуття живота, розлади ентерального харчування.

До діагностичного пошуку був включений комплекс діагностичних заходів:

- клініко-лабораторне обстеження;
- рентгенологічні методи діагностики (пасаж контрастної речовини по ШКТ, іригографія);
- УЗД органів черевної порожнини;
- ендоскопічні діагностичні методики;
- КТ і МРТ дітям, у яких на іригографії виявлена spina bifida;
- гістологічне дослідження ректальних біопатів;
- діагностична лапароскопія з отриманням серо-мускулярних біопатних зразків ураженої кишки з морфологічним дослідженням останніх;
- копрограма і бактеріологічний посів калу;
- потова проба;
- консультації суміжних спеціалістів.

У ході виконання роботи нами був проведений аналіз даних гістологічного обстеження видалених сегментів товстої кишки у співставленні з візуальною інтраопераційною оцінкою агангліонарної зони і дилатованої ділянки товстої кишки.

З метою підвищення діагностичної точності у діагностичний пошук були включені гістологічні і гістохімічні дослідження біопсійного клінічного матеріалу товстої кишки, які ми вважаємо на сьогоднішній день необхідними і обов'язковими при проведенні діагностичного пошуку і верифікації діагнозу. Треба зазначити, що до біопсії кишки та вивчення гістологічної будови та отримання гістохімічних результатів вимушує звертатись також і так звана перехідна (або транзитна) зона товстої кишки, яка завжди варіює і простягається від ураженого кишкового сегменту до нормально іннервованої і функціонуючої кишки.

На сьогодні діагноз ХГ підтверджується шляхом біопсії слизового шару товстої кишки в ректальній її частині і виявлення рівня ацетилхолінестеразної (АХЕ) активності в парасимпатичних нервових волокнах lamina propria і м'язовому шарі слизової оболонки. Кусочки слизової оболонки брались біопсійними щипцями. Першу біопсію необхідно брати на 2 см вище анального каналу, другу - на 2-2,5см вище першої, а третю - на 2-2,см вище другої. У дітей, які мали стому, зразки біопсійного матеріалу забирались з ділянки стоми. Активність тканинної АХЕ оцінюється наступним чином: а) негативна - в м'язовому шарі слизової оболонки невелика кількість АХЕ-позитивних волоконцець; б) слабо позитивна - в м'язовому шарі слизової оболонки невелика кількість АХЕ-позитивних волокон; в) позитивна - АХЕ-позитивні волокна чітко простежуються у слизовій оболонці; г) різко позитивна - в м'язовому шарі слизової оболонки велика кількість АХЕ-позитивних волокон, які проникають в слизову оболонку і утворюють щільну сітку серед залоз. Велике значення має місце взяття біопсії, крім того доцільним є забирання матеріалу з декількох ділянок. Першу біопсію необхідно брати на 2 см вище анального каналу, другу - на 2-2,5см вище першої, а третю - на 2-2,см вище другої. У всіх дітей з ХГ був виявлений високий рівень тка-

нинної АХС.

Оптимальним діагностичним заходом є ректальна біопсія до хірургічного втручання. Треба зазначити, що на сьогодні інтраопераційну експрес-діагностику провести не можливо.

Щодо діагностичної лапароскопії, то вона застосовувалась нами з метою проведення диференційної діагностики ХГ з іншими ВВР товстої кишки. Спочатку ідентифікувалася макроскопічно, шляхом візуальної оцінки уражена зона кишки, потім здійснювалася серо - мускулярна біопсія від межі припустимо здорової кишки до зміненої дистальної кишки. Біоптати відправлялися на гістологічне і гістохімічне дослідження. Біоптат забирався таким чином, щоб не травмувати слизовий шар, що може бути причиною бактеріального обміненія черевної порожнини.

При потовій пробі визначали вміст електролітів у потовій рідині. Нормальним вмістом хлоридів і натрію є рівень до 30 мекв/л хлору і до 50 мекв/л натрію.

Результати та їх обговорення

У 119 досліджуваних дітей нами діагностовано наступну вроджену патологію:

- ХГ – 43 (36,13%)
- дисгангліози товстої кишки – 54 (45,38%)
- муковісцидоз – 3 (2,52%)
- інші захворювання – 19 (15,97%).

ХГ була представлена такими формами: ректальна – 18 (41,86%), ректо-сигмоїдна – 21 (48,84%), субтотальна – 4 (9,30%).

Симптоми ХГ (ознаки товстокишкової непрохідності) були виявлені у пологовому будинку у 8 (19,51%) новонароджених. Трьом дітям 3-х і 4-х місячного віку, які були госпіталізовані в наше відділення, була виведена кишкова стома у періоді новонародженості на тлі гострої кишкової непрохідності. Інші 5 дітей лікувались консервативно з тимчасовим клінічним ефектом і за рекомендаціями педіатрів були обстежені на можливість ХГ у віці старше 1 року.

Симптомами ХГ у новонароджених була затримка відходження меконію протягом перших 24-48 год. життя, здуття живота, розлади ентерального харчування. Класична клінічна картина ХГ у новонароджених дітей і немовлят містить триаду симптомів: блювота з домішками жовчі, затримка стільця і збільшення живота. Метеоризм, як і закреп, спостерігається з перших тижнів життя новонародженого. Затримка відходження меконію або відходження скудного меконіального вмісту після клізми в перші 2 доби життя відмічалось у значної більшості досліджуваних дітей. Досить часто після клізми були отримані тільки слизові пробки або слиз. Здуття живота у пологовому будинку спостерігалось у всіх дітей відразу ж після народження і прогресувало в наступні дні життя. Зміщення розтягнутої кишки у будь-який бік надавало животу асиметричну форму. Із вторинних змін виявлялися анемія і гіпотрофія як ознаки калової інтоксикації. Пупок згладжений і розташований нижче, ніж звичайно. Можуть мати місце явища ентероколіту – діарея, парадоксальний пронос. Рідкий стілець мав місце приблизно у 1/3 випадків ХГ у дітей раннього віку. Якщо даний

стан залишити без уваги, у подальшому розвивається хронічна затримка стільця, дисбіоз, ентероколіт, трансмуральна бактеріальна транслокація і сепсис. Дуже важливою є висока настороженість лікарів відносно ХГ у випадках вроджених закрепів. При ретельно зібраному анамнезі можливо запідозрити ХГ у 80% новонароджених вже на етапі пологового будинку [2, 3]. Необхідно також пам'ятати, що перитоніт у доношених новонароджених з перфорацією в термінальному відділі здухвинної або товстий кишки, стенози здухвинної або товстої кишки, токсична дилатація товстої кишки в перші дні життя можуть бути проявами ускладненої ХГ.

Відомо, що важливу роль в етіології ХГ грає генетичний компонент. Випадки сімейної хвороби доводять її генетичну детермінованість [4]. Ми маємо досвід лікування і спостереження за 2-ма дітьми з ХГ, у яких матері були прооперовані в дитинстві з приводу цієї хвороби та 2 випадки захворювання ХГ у 2 дітей в одній родині. На сьогодні виявлено декілька генів (RET, GDNF, GER, NRTN, SHN тощо), що відповідають за розвиток ХГ [5]. Прямий зв'язок виявлено між виникненням ХГ та патологією вагітності у матері – раннім гестозом, загрозою переривання вагітності, перенесеними під час вагітності хворобам.

Рентгенологічне дослідження у дітей з функціональними розладами ШКТ починали з оглядової рентгенографії черевної порожнини. Розширені кишкові петлі з наявністю або без горизонтальних рівнів рідини у сполученні з клінічними даними дозволяють запідозрити ХГ вже на початковому етапі діагностики. Первинний діагноз ХГ встановлюється на основі даних контрастної іригографії, яка виявляє дистальну звужену частину товстої кишки з тунелеподібною транзитною зоною, що переходить у дилатовану кишку. Крім того спостерігається ненормальний ректо-сигмоїдний індекс, який більше виражений у дітей старшого віку. Рентгенологічна діагностика ХГ у новонароджених утруднена, оскільки в перші дні і тижні життя різниця в діаметрі агангліонарної зони і вище розташованої кишки незначна, або навіть відсутня. Крім того відомо, що кінцеве дозрівання нейробластів продовжується і після народження. Метод контрастного дослідження ШКТ є неточним для визначення довжини агангліонарної ділянки та транзитної зони, тому необхідним для точного встановлення діагнозу ХГ і визначення її форми є гістологічне дослідження клінічного біопсійного матеріалу.

Що стосується аноректальної манометрії, то вона може демонструвати відсутність розслаблення сфінктера, проте точне кількісне вимірювання утруднено, особливо у маленьких дітей [8].

УЗД ОЧП застосовується для дослідження стану нирок та сечовивідної системи з причини того, що у дітей з ХГ та іншими ВВР товстої кишки частота виникнення сполучених вад розвитку з боку сечової системи досить висока [9].

При здійсненні ректоромано- та колоноскопії відчувається утруднення при проходженні через дистальні (ригідні) відділи прямої кишки, відсутність калових мас, різкий перехід від звуженої дистальної частини кишки у розширені прокси-

мальні відділи, можливі калові камені. При колоноскопії виявляються характерні зміни рельєфу слизової оболонки у вигляді грубої складчастості.

При проведенні диференційної діагностики серйозної уваги потребує проблема інтестинальних дисгангліозів [5], які призводять до повного або часткового порушення прохідності ШКТ на різних його рівнях і дуже подібні до ХГ. Інтестинальні дисгангліози бувають різних форм (інтестинальна дисплазія типу А і В, гіпогангліоз, гіпергангліоз, незрілість гангліозних клітин), високий рівень точності діагностики яких забезпечує гістохімічне та гістологічне дослідження біопсійного матеріалу з ураженої товстої кишки [6].

Із 43 дітей з ХГ високий рівень тканинної АХЕ був виявлений у 34, що склало 79,07%. Позитивна активність тканинної АХЕ була виявлена також у 9 і слабо позитивна у 10 випадках товстокишкових дисгангліозів (всього 19 випадків), що говорить про неспецифічність цього гістохімічного дослідження стосовно ХГ.

До групи виявлених нами дисгангліозів увійшли:

- інтестинальна дисплазія типу А – 7 (12,96%)
- інтестинальна дисплазія типу В – 13 (24,07%)
- гіпогангліоз – 28 (51,85%)
- незрілість гангліозних клітин – 6 (11,11%).

У новонароджених і немовлят необхідною є диференційна діагностика шлунково-кишкових розладів з муковісцидозом. Так, у 1 дитини із досліджуваних нами, яка лікувалась від муковісцидозу без позитивного клінічного ефекту, у 2 – річному віці була діагностована ректо - сигмоїдна форма ХГ, з приводу чого була здійснена операція Соаве-Болея.

Враховуючи вид виявленої ВВР товстої кишки, супутню соматичну патологію, спадковість визначається індивідуальна лікувальна тактика для кожного пацієнта. Так, при незрілості гангліозних клітин, незалежно від висоти ураження товстої кишки, показано консервативне лікування та спостереження у динаміці [10].

Щодо транзитної зони, то спочатку вона ідентифікується макроскопічно шляхом візуальної оцінки переходу розширеної проксимальної кишки в її звужену дистальну ділянку. Потім здійснюється серо - мускулярна біопсія від межі припустимо здорової кишки до зміненої дистальної кишки. Біоптати відправлялися на гістологічне і гістохімічне дослідження. Необхідно ділянку кишки відсекти таким чином, щоб не травмувати слизовий шар, що може бути причиною бактеріального обсіменіння черевної порожнини. Наші дослідження виявили, що вище зони агангліозу також спостерігаються дегенеративні зміни в стінці кишки, що є дуже суттєвим при вирішенні питання протяжності зони резекції.

Спектр хірургічних втручань при ХГ (всього 43 операції):

- Операція Соаве-Болея – 20 (46,51%)
- Операція Ребейна – 2 (4,65%)

Література

1. Okamoto EU, Ueda T. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery*. 1967 Oct;2(5):437-43. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(67\)80085-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(67)80085-X).
2. Говорухина ОА, Махлин АМ. Еще раз о диагностике болезни Гиршпрунга у новорожденных и детей грудного возраста. Материалы VIII Республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Актуальные

- Операція Лінна – 9 (20,93%)

- ТЕРТ – 12 (27,91%).

Операція ТЕРТ була здійснена у 12 дітей віком 6 міс. – 3р. При оцінці результатів хірургічного втручання при ХГ були діагностовано 8 (18,60%) ускладнень, з яких неспроможність кишкового анастомозу на тлі післяопераційного ентероколіту - у 3 випадках та рецидив закріпів - у 5 пацієнті (з них у 2 випадках – після операції сфінктермієктомії за Лінном). Дані післяопераційні ускладнення були усунуті операціями рестомування (3 випадки), ТЕРТ (2 випадки) та бужуванням (3 випадки).

Із 54 пацієнтів з діагностованими дисгангліозами було прооперовано 11 (20,37%) дітей: виконано 5 оперативних втручань за Соаве-Болеєм і 6 операцій ТЕРТ. Інші діти лікувались консервативно з позитивним клінічним ефектом при динамічному спостереженні за ними. З групи оперованих пацієнтів у 1 дитини мав місце рецидив закріпів, у 2 дітей – каломазання, що потребувало консервативних заходів лікування.

Нами був проведений аналіз даних гістологічного дослідження видалених сегментів товстої кишки і співставлення отриманих результатів з інтраопераційною візуальною оцінкою стану ураженої товстої кишки. У 6 випадках візуальна оцінка агангліонарної і транзитної зон товстої кишки була помилковою. Так, у 3 дітей проксимальна межа резекції ураженої кишки прийшла на рівні ділятованої гіпогангліонарної кишки, що викликало рецидив закріпу в післяопераційному періоді, з яким вдалося впоратися за допомогою консервативного лікування, у інших 3 дітей залишилась не видаленою частина агангліонарної зони, що явилось причиною закріпів.

Висновки

1. Попередній діагноз ВВР товстої кишки, зокрема хвороби Гіршпрунга, встановлюється за результатами контрастної іригографії, яка не завжди є достовірною, особливо у новонароджених і немовлят.

2. Основним методом діагностики ХГ, крім анамнезу, клініки, іригографії, є гістологічне дослідження біопсійного матеріалу ураженого сегменту кишки.

3. Ефективність хірургічної допомоги дітям з ХГ підвищується завдяки своєчасній верифікації діагнозу на морфологічному і гістохімічному рівнях. Патоморфологами має бути верифікована і транзитна зона.

4. Комплексне застосування рентгенологічного, морфологічного і гістохімічного методів обстеження дозволяє своєчасно встановити діагноз ХГ у дітей майже зі 100% достовірністю і застосувати адекватну хірургічно тактику, включаючи визначення протяжності зони резекції.

5. Операцією вибору при ХГ у дітей раннього віку є операція транс- ректального низведення товстої кишки (ТЕРТ).

вопросы детской хирургии; 2017 Май 25-26; Гомель. Гомель; 2017. с. 74-6.

3. Puri P, Hollwarth ME. Pediatric Surgery. Springer; 2006. 632 p.

4. Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung's disease. Am J Hum Genet. 1990 Mar;46(3):568-80.

5. Qin KW, Shi H, Zhang L, Liu PF, Cai WL, Wu KH, et al. The research on screening differentially expressed genes in Hirschsprung's disease by using Microarray. J Ped Surg. 2013 Nov;48(11):2281-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.06.024.

6. Yamataka A. Localization of intestinal pacemaker cells and synapses in the muscle layers of a patient with colonic hypoganglionosis. J Ped Surg. 1996;31:584-7.

7. Teitelbaum DH, Caniano DA, Qualman SJ. The pathophysiology of Hirschsprung's – associated enterocolitis: importance of histologic correlates. J Ped Surg. 1989 Dec;24(12):1271-7.

8. Pensabene L, Youssef NN, Griffiths JM, Di Lorenzo C. Colonic manometry in children with defecatory disorders, role in diagnosis and management. Am J Gastroenterol. 2003 May;98(5):1052-7.

9. Ленюшкин АИ, Баранов КН, Саруханян ОО, Кабанова ИИ. Современные критерии диагностики и показаний к хирургическому лечению хронического колостазы у детей. Детская хирургия. 2002;1:4-7.

10. Курило ГВ. Диагностика та хірургічна тактика при вроджених вадах розвитку товстої кишки у новонароджених та дітей раннього віку [автореферат]. Київ; 2012. 20 с.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

О.М. Горбатюк

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

Резюме

Цель – изучить диагностическое значение инструментальных, морфологических и гистохимических методов обследования при БГ у детей и их роль в определении хирургической тактики.

Объект и методы исследования. Обследовано 847 пациентов с хроническими запорами и другими расстройствами ЖКТ в период с 2007 до 2016 год. Среди них 119 (14,05%) детей имели врожденные пороки развития, из которых болезнь Гиршпрунга составила 36,13%. Для контроля эффективности диагностики и лечения детей с БГ определяли клинические, инструментальные, морфологические и гистохимические показатели до и после лечения.

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенного диагностического поиска было выявлено 36,13% пациентов с БГ, 45,38% - с другими дисгангиозами толстой кишки (интестинальные дисплазии типа А и В, гипоганглиоз, незрелость ганглионарных клеток), 2,52% муковисцидозов и 15,97% детей с другой врожденной патологией. Установлено, что точность диагностики ВПР толстой кишки у детей повышается благодаря проведению гистологических и гистохимических исследований биопсийного клинического материала пораженной кишки. Ирригография и интраоперационная визуальная оценка пораженного сегмента являются не точными диагностическими приемами и нередко приводят к ошибкам при определении границ резекции кишки.

Выводы

1. Первичный диагноз ВПР толстой кишки, в том числе, болезни Гиршпрунга, устанавливается по результатам контрастной ирригографии, которая не всегда является достоверной, особенно у новорожденных и детей грудного возраста.

2. Основным методом диагностики БГ, кроме анамнеза, клиники, ирригографии, является гистологическое исследование биопсийного материала пораженного сегмента кишки.

3. Эффективность хирургической помощи детям с БГ повышится благодаря своевременной верификации диагноза на морфологическом и гистохимическом уровнях. Патоморфологами должна быть верифицирована и транзитная зона.

MODERN APPROACH TO DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN INFANTS

O.M. Gorbatyuk

National Medical Academy
of Postgraduate Education
named after PL Shupyk
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Objective – to study diagnostic meaning of instrumental, morphological and histochemical methods of research of Hirschsprung's disease in children and their role in determination of surgical tactic.

Materials and methods. 847 patients with constipations and other gastrointestinal dysfunction have been followed up in period 2007 – 2016 years. 119 (14,05%) children had congenital anomalies, among them Hirschsprung's disease (HD) have been formed 36, 13%. Clinical, instrumental, morphological and histochemical indexes have been determined for monitoring of diagnostic and treatment children before and after treatment.

Results. There were founded 36, 13% patients with HD, 45, 38% - with other dysganglionosis of gut (intestinal dysplasia A and B, hypoganglionosis, immaturity of ganglionar cells), 2, 52% of mucoviscidosis and 15, 97% children with other congenital pathologies. It has been establish that histological and histochemical researches of biopsy materials of damage gut increase accuracy of diagnostic of congenital anomalies of gut in children. Irrigography and intraoperation visual assessment of damage gut segment are not accurate diagnostic measures and often provoke mistakes in determination of resection boundary.

Conclusions

1. First diagnosis of congenital anomalies of gut establishes for help contrast irrigography, which is not reliable always, particularly in newborns and babies.

2. Histological research of biopsy material of damage gut is a main diagnostic method of HD.

3. The effectiveness of surgical treatment of children with HD increase thanks to timely verification diagnosis on morphological and histochemical level. Transition zone must be verification by pathomorphologes.

4. The complex use of X-ray, morphological and histochemical methods of research allow timely to set diagnosis of HD in children nearly in 100% cases and to use adequate surgical tactic including determination of resection zone.

Key words: Hirschsprung's disease; diagnostic, treatment.

4. Комплексное применение рентгенологического, морфологического и гистохимического методов обследования позволяет своевременно установить диагноз БГ у детей почти со 100% достоверностью и применить адекватную хирургическую тактику, включая определение границ кишечной резекции.

5. Операцией выбора при ХГ у детей раннего возраста является операция транс- ректального низведения толстой кишки (ТЕРТ).

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга; диагностика; лечение.

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.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 616.72-053.2:577.161.2
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.9

ВІТАМІН D ТА ЙОГО РОЛЬ У ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ У ДІТЕЙ

Г.С. Сенаторова, К.А Пугачова

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

Резюме

Вступ. Дослідження останніх десятиліть з'ясували, що вітамін D здійснює імунорегулюючу дію, впливаючи практично на всі механізми неспецифічного захисту від інфекційних агентів, а також на систему специфічної імунної відповіді. Ряд досліджень вказує на зв'язок між недостатністю вітаміну D та виникненнями автоімунних захворювань.

Мета: вдосконалення діагностики ювенільного ревматоїдного артриту та реактивних артритів у дітей шляхом вивчення впливу 25-гідроксिवітаміну D на активність захворювання.

Матеріали та методи. Обстеження 80 дітей віком від 2 до 16 років. Першу групу склали 20 дітей, хворих на суглобову форму ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА), другу групу – 40 дітей, хворих на реактивний артрит (РА). До контрольної групи увійшло 20 практично здорових дітей. Поряд із загальноприйнятими методами обстеження проведено визначення рівню 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Результати дослідження. Визначено достовірне зниження 25-гідроксивітаміну D серед дітей, хворих на ЮРА 19,53 [12,34; 27,50] ммоль/л та РА 22,77 [12,39; 36,33] порівняно з дітьми контрольної групи, показник в якій складав 27,08 [19,87; 50,90] ммоль/л ($p < 0,05$). Зареєстровано зворотні кореляційні зв'язки між рівнем 25-гідроксивітаміну D та кількістю уражених суглобів у дітей з ЮРА ($p < 0,02$), а також між рівнем 25-гідроксивітаміну D та показниками лабораторної активності у дітей хворих на РА та ЮРА ($p < 0,05$).

Висновки. Проведений аналіз вказує на наявність достовірного взаємозв'язку активності перебігу реактивного артриту та ювенільного ревматоїдного артриту та рівню 25-гідроксивітаміну D в сироватці крові. Тобто рівень 25-гідроксивітаміну D можливо використовувати в якості маркера важкості перебігу захворювання та для прогнозування перебігу запальних захворювань суглобів у дітей.

Ключові слова: 25-гідроксивітамін D; ювенільний ревматоїдний артрит; реактивний артрит; діти.

Вступ

Вітамін D являється жиророзчинною сполукою - циклічним ненасиченим високомолекулярним спиртом ергостерином, що має багатогранні ефекти на організм людини. Вітамін D, порівняно з іншими вітамінами, не є вітаміном у класичному розумінні та вважається гормоном, оскільки він біологічно не активний, має двохступінчасту активацію, після чого перетворюється в активну гормональну форму, що здійснює різноманітні біологічні ефекти за допомогою взаємодії зі специфічними рецепторами вітаміну D у тканинах та органах [1].

Традиційно роль вітаміну D пов'язували з регуляцією мінерального обміну. В останні роки було відкрито додаткові ефекти вітаміну D, що не пов'язані з регуляцією кальцієво-фосфорного гомеостазу [1,2,3,4].

Поряд з надходженням вітаміну D₃ продуктами харчування, джерелом є також ендогенний його синтез. Після зв'язування з вітамін-D-зв'язуючим протеїном вітамін D транспортується до печінки. Під дією ферменту 25-гідроксилази (CYP27A1) відбувається перетворення його в біологічно активний гормон – гідроксильований у 25-му положенні. Рівень 25-гідроксивітаміну D відображає як утворення вітаміну D у шкірі, так і його надходження з продуктами харчування. Рівень його концентрації використовують для визначення забезпеченості вітаміном D [4].

Депонування цієї форми вітаміну відбувається у жировій та м'язовій тканинах. У подальшому 25-гідроксисолекальциферол у комплексі з

вітамін-зв'язуючим протеїном потрапляє з током крові до нирок, де в проксимальних каналцях нирок під дією мітохондріального ферменту сімейства цитохрому P450 1 α -гідроксилази (CYP27B1) відбувається наступна фаза перетворення 25-гідроксивітаміну D в 1,25-дигідроксивітамін D, який є біологічно високоактивною речовиною, так званим D-гормоном, а також менш активного 24,25-дигідроксивітаміну D. Окрім ниркової продукції основного метаболіту вітаміну D, існує також позаниркова продукція клітинами лімфогемопоетичної системи, кісткової тканини та деякими іншими тканинами, що містять 1 α – гідроксилазу [5,6].

Утворення 1,25(OH)₂D у нирках відбувається за принципом негативного зворотнього зв'язку - при зниженні рівня іонів кальцію в сироватці крові відбувається активація виділення паратиреоїдного гормону паращитоподібними залозами, який, у свою чергу, підвищує експресію 1 α -гідроксилази в клітинах ниркових каналців. Естрогени, андрогени, кальцитонін, пролактин, соматотропний гормон підвищують експресію 1 α -гідроксилази, тоді як фактор росту фібробластів, 1,25-гідроксивітамін D, глюкокортикостероїдні гормони пригнічують активність 1 α -гідроксилази. Підвищення рівню 1,25-гідроксивітаміну D активує експресію каталаз, що перетворюють 25-гідроксивітамін D до біологічно неактивної кальцитроєвої кислоти, що виділяється з жовчю. До компонентів ендокринної системи вітаміну D, також відносяться рецептори вітаміну D, що налічуються у десятках тканин-мішенів [2,7].

Протягом останніх десятиліть доведено, що вітамін D здійснює імунорегулюючу та проти-запальну дію, впливаючи практично на всі механізми неспецифічного захисту від інфекційних агентів, а також на систему специфічної імунної відповіді [8]. Відомо, що рецептори вітаміну D розташовані майже у всіх тканинах організму, зокрема в первинних лімфоїдних органах - кістковому мозку та тимусі, моноцитах, макрофагах, В-клітинах, дендритних клітинах, CD4 клітинах та нейтрофілах. Вітамін D здійснює індукцію диференціювання моноцитів, активує процеси фагоцитозу макрофагів та посилює продукцію та експресію антимікробних пептидів [7,8].

Велика кількість досліджень останніх років встановила, що активна форма вітаміну D активує імунну відповідь вродженого імунітету, регулює взаємодію між лімфоцитами та антигенпрезентуючими клітинами, а також регулює ефektorні механізми [3,7,8,9].

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ модулює проліферацію Т-лімфоцитів, пригнічує розвиток Th1 клітин, гальмує продукцію цитокінів, селективно пригнічує розвиток Th1, а також IL-2 та IL-12, інтерферону γ та ФНП- α , макрофагів. Поряд з цим, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулює Th2 через вплив на CD4 клітини продукцію Th2-асоційованих інтерлейкінів IL-4, IL-5, IL-10, що веде, в свою чергу, до пригнічення продукції Th1 та гальмування утворення IL-17. Такі ефекти вітаміну D ведуть до сповільнення автозапальних захворювань суглобів [10]. Активна форма вітаміну D пригнічує диференціювання дендритних клітин та їх перетворення у антигенпрезентуючі клітини, які грають важливу роль в індукції Т-опосередкованій імунній відповіді при запальних захворюваннях суглобів [10,11,12,13].

Недостатня забезпеченість вітаміном D асоціюється з розвитком автоімунних захворювань. Велика кількість досліджень, присвячена вивченню ролі у розвитку ревматоїдного артриту у різних вікових категоріях. На моделях тварин доведено, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ пригнічує розвиток таких автоімунних захворювань, як колаген-індуковані артрити, системний червоний вовчак, дерматоміозит, тиреоїдит, запальні захворювання кишківника, цукровий діабет 1 типу тощо [14-23]. Крім того, встановлена наявність зворотного кореляційного зв'язку між рівнем концентрації 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові та захворюваністю гострими респіраторними та кишковими захворюваннями [24], які, в свою чергу, являються головними тригерами реактивних артритів (РА) у дітей.

Останнім часом проведено багато досліджень, що доводять зворотній взаємозв'язок між рівнем 25-гідроксивітаміну D та активністю хвороби у пацієнтів з ревматоїдним артритом та ризиком погіршення перебігу хвороби. [25-30].

На сьогоднішній день відсутні дослідження щодо вивчення рівню забезпеченості 25-гідроксивітаміном D хворих на реактивні артрити.

Перелічені властивості 25-гідроксивітаміну D обумовлюють актуальність проведення вивчення взаємозв'язків між рівнем вітаміну D та активністю перебігу захворювання.

Мета і завдання дослідження.

Удосконалення діагностики ювенільного ревматоїдного артриту та реактивних артритів у дітей шляхом вивчення впливу 25-гідроксивітаміну D на активність захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 80 дітей віком від 2 до 16 років. Першу групу склали 20 дітей, хворих на суглобову форму ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА), другу групу – 40 дітей, хворих на реактивний артрит. До контрольної групи увійшло 20 практично здорових дітей. Обстеження включало клінічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження, що передбачені протоколами діагностики, рекомендованими МОЗ України. Поряд із загальноприйнятими методами обстеження проведено визначення у дітей методом імуноферментного аналізу рівню 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові. Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми Statistica 7.0 з використанням непараметричних методів аналізу.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених дітей першої групи 75,0 \pm 9,9% склали дівчатка, 25,0 \pm 9,9% - хлопчики. В II групі превалювали хлопчики – 77,5 \pm 6,8%, тоді як дівчаток налічувалося лише 22,5 \pm 6,8%. Середній вік обстежених дітей склав у I групі 9,0 (3,5; 13,5) [1,5; 16,0] років та 9,0 (6,0; 15,0) [2,0; 16,0] років у II групі.

Середня кількість уражених суглобів у I групі склала 4,9 (3,0; 7,0) [2,0; 12,0], тоді як у II групі вона складала 1,0(1,0;3,0) [1,0;5,0] суглоб.

Лабораторні показники були неспецифічними та проявлялися в підвищенні рівню швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), лейкоцитозі, підвищенні гострозапальних показників, таких як гаптоглобін, серомукоїд, С-реактивний протеїн. Так, середній показник ШОЕ склав 23,0 (8,0; 40,5) [4,0; 57,0] у дітей, хворих на ЮРА, та 15,0 (3,0;15,0) [2,0;43,0] – дітей з реактивним артритом.

Рівень лейкоцитів дорівнював 9,0*10⁹/л (6,4; 10,5) [4,9;22,5] та 5,8*10⁹/л (5,1;6,5) [4,2;10,9], рівень гаптоглобіну 1,4 од. (0,9; 1,8) [0,4; 1,9] та 1,0 од. (0,8;1,3) [0,7;1,8] відповідно. Рівень С-реактивного протеїну був підвищений до одного «+» у 20,0 \pm 9,2% пацієнтів, до двох «+» - у 30,0 \pm 10,5% та до трьох «+» у 15,0 \pm 8,2% пацієнтів I групи, тоді як у пацієнтів II групи відповідні показники зареєстровано лише у 7,5 \pm 4,2%, 10,0 \pm 4,8% та 10,0 \pm 4,8% дітей.

Проведене вивчення рівню 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові у дітей виявило достовірні відмінності його рівню по групам (таб.1).

Статистичні характеристики показників 25-гідроксिवітаміну D сироватки крові у дітей, хворих на ЮРА та РА

Показник, одиниці вимірювання	Стат. показник	Групи обстежених дітей		
		I група (n=15)	II група (n=30)	Контрольна група (n=20)
25-гідрокси вітамін D, нмоль/л	Me (Lq; Uq) [min; max]	19,53 (18,40;20,08) [12,34; 27,50] p1-3<0,05	22,77 (19,30;23,92) [12,39; 36,33] p2-3<0,05	27,08 (22,36; 30,12) [19,87; 50,90] P1,2-3<0,05
p1-3<0,05; p2-3<0,05				

Рівень сироваткового 25-гідроксивітаміну D дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, був найнижчим серед обстежених груп і склав 19,53 [12,34;27,50] нмоль/л. Визначено достовірне його зниження в сироватці крові порівняно з рівнями 25-гідроксивітаміну D у дітей контрольної групи, показник в якій складав 27,08 [19,87; 50,90] нмоль/л ($p<0,05$). Достовірне зниження рівню 25-гідроксивітаміну D відмічалось також у дітей, що хворіли на реактивний артрит 22,77 [12,39; 36,33] нмоль/л порівняно з дітьми контрольної групи ($p<0,05$) (рис.1).

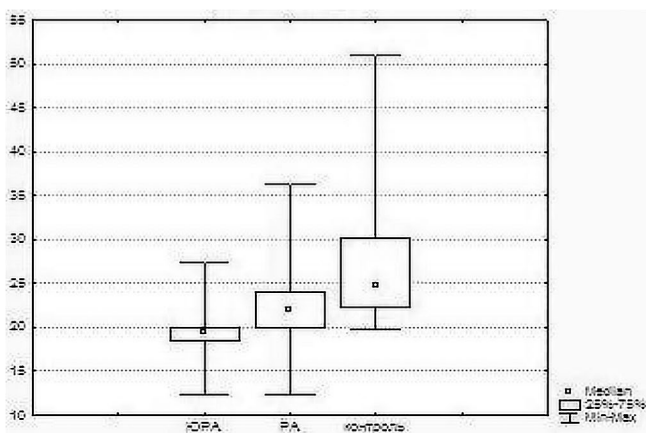


Рис. 1. Показники рівня 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові (нмоль/л) по групам

У I групі аналіз показників виявив наявність достовірного зворотнього кореляційного зв'язку між рівнем 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові та кількістю залучених у запальний процес суглобів ($p<0,02$), тоді як у пацієнтів II групи достовірного зв'язку виявлено не було. У пацієнтів I групи зареєстровано достовірні зворотні кореляційні зв'язки між рівнем 25-гідроксивітаміну D та рівнем ШОЕ ($p<0,05$). Прямий кореляційний зв'язок спостері-

гався між рівнем гаптоглобіну та кількістю залучених суглобів з наявністю синовітів при проведенні ультразвукографії суглобів ($p<0,02$).

У II групі зареєстровано зворотній кореляційний зв'язок між рівнем 25-гідроксивітаміну D та рівнем гаптоглобіну ($p<0,05$), що свідчить про наявність також і в II групі зворотньої залежності активності захворювання від рівня вітаміну D.

Перелічені кореляційні зв'язки говорять про чітку пов'язаність сироваткового 25-гідроксивітаміну D та важкістю і активністю перебігу артритів у дітей.

Висновки

1. Визначено достовірне зниження рівня 25-гідроксивітаміну D в сироватці крові у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит та на реактивні артрити, порівняно зі здоровими дітьми ($p<0,05$).

2. Зареєстровано достовірні зворотні кореляційні зв'язки між рівнем 25-гідроксивітаміну D та кількістю залучених у процес суглобів ($p<0,02$) у хворих на ЮРА дітей.

3. Зворотній кореляційний зв'язок встановлено також між рівнем 25-гідроксивітаміну D та показниками гострої фази запалення як у пацієнтів з ЮРА ($p<0,04$), так і в дітей з реактивними артритами ($p<0,05$).

4. Рівень 25-гідроксивітаміну D можливо використовувати в якості маркера важкості перебігу захворювання та для прогнозування перебігу запальних захворювань у дітей.

Перспективи подальших досліджень

Виявлені зміни вмісту 25-гідроксивітаміну D обґрунтовують актуальність вивчення у подальшому терапевтичного впливу препаратів вітаміну D в комплексному лікуванні запальних захворювань у дітей, а також їх прийому з метою запобігання тяжкого перебігу захворювання.

Література

1. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013 Feb;92(2):77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
2. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:92-102. doi: 10.3109/00365513.2012.682862.
3. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Feb;4(2):80-90. doi: 10.1038/ncpendmet0716.
4. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology.* 2011 Oct;134(2):123-39. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
5. Bikle D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014 Mar 20;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.

6. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med.* 2008 Dec;29(6):361-8. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.008.
7. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):471-8. doi: 10.1210/jc.2009-1773.
8. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013 Jul;5(7):2502–21. doi: 10.3390/nu5072502.
9. Абатуров АЕ, Загородняя НЮ. Витамин - D - зависима продукция антимикробных пептидов. Здоровье ребенка. 2012;1:105-12.
10. Mora R, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take center stage. *Nat Rev Immunol.* 2008 Sep;8(9):685-98. doi: 10.1038/nri2378.
11. Vojinovic J. Vitamin D, receptor agonists' anti-inflammatory properties. *Ann N Y Acad Sci* 2014 May;1317:47-56. doi: 10.1111/nyas.12429.
12. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clin Pract Rheumatol.* 2008 Aug;4(8):404-12. doi: 10.1038/ncprheum0855.
13. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Feb;38(1):125-39. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.012.
14. Vojinovic J, Cimaz R. Vitamin D - update for the pediatric rheumatologists. *Pediatric Rheumatology.* 2015 May;13(18):2-9. doi: 10.1186/s12969-015-0017-9.
15. Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Ostör AJ. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Clin Rheumatol.* 2013 Jun;32(6):729-34. doi: 10.1007/s10067-012-2159-1.
16. Wen H., Baker JF. Vitamin D, immunoregulation and rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2011 Mar;17(2):102-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e31820edd18.
17. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res.* 2014 May 29;7:69-87. doi: 10.2147/JIR.S63898.
18. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls. *J Rheumatol.* 2011 Sep;38(9):2000-4. doi: 10.3899/jrheum.110123.
19. Топорцова НВ, Аникин СГ. Витамин D и ревматоидный артрит: что мы знаем сегодня? Научно-практическая ревматология. 2011;3:46-51.
20. Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and nonautoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2010 Oct 14;12:191. doi: 10.1186/ar3161.
21. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Mar;25(2):184-91. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835cfc16.
22. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011 Dec;11(2):84-7. doi: 10.1016/j.autrev.2011.08.003.
23. Cutolo M, Plebani M, Shoenfeld Y, Adorini L, Tincani A. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. *Vitam Horm.* 2011;86:327-51. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00014-9.
24. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective *Eur J Med Res.* 2016 Mar 24;21:14. doi: 10.1186/s40001-016-0208-y.
25. Поворознюк ВВ, Синенький ОВ. Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артриту. Біль. Суглоби. Хребет. 2016;3:15-21. doi: 10.22141/2224-1507.3.23.2016.85001.
26. Поворознюк ВВ, Синенький ОВ. Влияние уровня 25-гидрокси-витамина D в сыворотке крови на активность заболевания у пациентов с ревматоидным артритом. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016;2:98-101.
27. Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28:745–7.
28. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol* 2011 Jan;38(1):53-9. doi: 10.3899/jrheum.100516.
29. Mellethine L, Wallaschofski H, Grotevendt A, Völzke H, Nauck M, Hannemann A. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. *Metabolism.* 2014 Aug;63(8):1056-62. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.002.
30. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther.* 2010 Nov 29;12:216. doi: 10.1186/ar3195.

ВИТАМИН D И ЕГО РОЛЬ В ТЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ

A.C. Сенаторова, Е.А Пугачева

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

Резюме

Введение. Исследования последних десятилетий показали, что витамин D осуществляет иммунорегулирующие действия, влияя практически на все механизмы неспецифической защиты от инфекционных агентов, а также на систему специфического иммунного ответа. Ряд исследований указывают на связь между недостаточностью витамина D и возникновением аутоиммунных заболеваний.

Цель исследования. Совершенствование диагностики ювенильного ревматоидного артрита и реактивных артритов у детей путем изучения влияния 25-гидроксивитамина D на активность заболевания.

Материалы и методы обследования. Обследовано 80 детей в возрасте от 2 до 16 лет. Первую группу составили 20 детей с суставной формой ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), вторую группу - 40 детей с реактивными артритами (РА). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей. Наряду с общепринятыми методами обследования проведено определение уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлено достоверное снижение 25-гидроксивитамина D среди детей, больных ЮРА 19,53 [12,34; 27,50] ммоль/л и РА 22,77 [12,39; 36,33] по сравнению с детьми контрольной группы, показатель в которой составил 27,08 [19,87; 50,90] ммоль/л ($p < 0,05$). Зарегистрированы обратные корреляционные связи между уровнем 25-гидроксивитамина D и количеством пораженных суставов у детей с ЮРА ($p < 0,02$), а также между уровнем 25-гидроксивитамина D и показателями лабораторной активности у детей больных РА и ЮРА ($p < 0,05$).

Выводы. Проведенный анализ указывает на наличие достоверной связи между активностью течения реактивного артрита и ювенильного ревматоидного артрита и уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Таким образом, уровень 25-гидроксивитамина D можно использовать в качестве маркера тяжести течения заболевания, а также для прогнозирования течения воспалительных заболеваний суставов у детей.

Ключевые слова: 25-гидроксивитамин D; ювенильный ревматоидный артрит; реактивный артрит; дети.

VITAMIN D AND ITS ROLE IN COURSE OF INFLAMMATORY DISEASES OF JOINTS IN CHILDREN

G.S. Senatorova, K.A. Puhachova

Kharkiv National Medical University,
Department of Pediatrics №1 and Neonatology
Ukraine, Kharkiv

Summary

Introduction. Researches of recent decades have found that vitamin D performs immunoregulatory effects by influence on mechanisms of nonspecific protection from infectious agents, as well as on a system of a specific immune response. A number of researches indicate a relationship between vitamin D deficiency and the autoimmune diseases onset.

Objective. To improve diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis and reactive arthritis in children by studying the influence of 25-hydroxyvitamin D to the disease activity.

Materials and methods. 80 children aged from 2 to 16 years were observed. First group included 20 children with articular form of juvenile rheumatoid arthritis (JRA), second group - 40 children with reactive arthritis (RA). The control group consisted of 20 healthy children. All children were examined the level of serum 25-hydroxyvitamin D by enzyme immunoassay.

Results. A significant 25-hydroxyvitamin D decrease was found among children with JRA 19.53 [12.34;27.50] mmol/L and RA 22.77 [12.39;36.33] in comparison with the children of control group 27.08 [19.87;50.90] mmol/l ($p < 0,05$). Inverse correlation was found between serum 25-hydroxyvitamin D and number of affected joints in children with JRA ($p < 0,02$), as well as between 25-hydroxyvitamin D and indicators of laboratory activity in RA and JRA patients ($p < 0,05$).

Conclusion. This study indicates a reliable relationship between the disease activity and serum 25-hydroxyvitamin in reactive arthritis and juvenile rheumatoid arthritis patients. Thus, serum 25-hydroxyvitamin D can be used as a marker of disease severity, as well as for predicting the course of inflammatory joint disease in children.

Key words: 25-hydroxyvitamin D; Juvenile rheumatoid arthritis; Reactive arthritis; children.

Контактна інформація:

Сенаторова Ганна Сергіївна - д.мед.н., професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

Контактна адреса: вул. Озерянська, 5, м. Харків, 61093, Україна.

Контактний телефон: +38067723 9227

e-mail: ganna.senatorova@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

Контактная информация:

Сенаторова Анна Сергеевна - д.мед.н., профессор кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина).

Контактный адрес: ул. Озерянская, 5, г. Харьков, 61093, Украина.

Контактный телефон: +38067723 9227

e-mail: ganna.senatorova@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

Contact Information:

Senatorova Ganna - MD, Professor of Pediatrics Department №1 and Neonatology of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

Contact address: Ozerianskaya str., 5, Kharkiv, 61093, Ukraine.

Contact phone: +38067723 9227

e-mail: ganna.senatorova@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© Г.С. Сенаторова, К.А. Пугачова, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© G. Senatorova, K. Puhachova, 2017

Надійшло до редакції 14.05.2017
Підписано до друку 18.08.2017

УДК: 616.233-002-007.272-036-071-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.10

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

С.Дж. Боконбаева, Н.М. Ансаматова

Кыргызско – Российский Славянский
Университет им. Б.Н.Ельцина
(г. Бишкек, Кыргызстан)

Резюме

Введение. У детей раннего возраста одной из самых частых форм поражения дыхательных путей являются острые обструктивные бронхиты. В структуре заболеваемости органов дыхания они определяются в 30 – 50% случаев. Из них 90% больных составляют дети первых 2 лет жизни. Перенесенный обструктивный бронхит в раннем возрасте опасен из-за возможности рецидивирующего течения, а в 47–57% случаев - трансформации в бронхиальную астму. Актуальность изучения острого обструктивного бронхита обуславливается ростом частоты, региональных особенностей клиники, тяжести течения и прогноза заболевания, угрожаемого жизни детей раннего возраста, что и обусловило проведение данных исследований.

Цель исследования. Изучить особенности клинического течения острого обструктивного бронхита у детей-кыргызов в раннем возрасте.

Материал и методы. Представлены результаты клинического наблюдения и обследования 138 детей с острым обструктивным бронхитом в возрасте от 2 месяцев до 3 лет. Согласно возрастной периодизации все больные дети были разделены на 2 группы. Первую группу составили дети от 2-х месяцев до 1-го года (89 детей), вторую – от 1-го года до 3-х лет (49 детей).

Проводилось полное клиническое обследование больного ребёнка по общепринятым стандартам с оценкой тяжести заболевания. Тяжесть состояния оценивалась по наличию опасных признаков, степени дыхательной недостаточности и интоксикации согласно руководству «Карманный справочник. Оказание стационарной помощи детям» (ВОЗ, 2012).

Все полученные нами результаты подвергнуты статистической обработке методом программного обеспечения SPSS 16.0.

Результаты и их обсуждение. Ведущими клиническими синдромами, отмечающимися при остром обструктивном бронхите у детей раннего возраста, являются: обструктивный синдром, синдром интоксикации и синдром дыхательной недостаточности. У мальчиков заболевание встречается чаще и протекает в более тяжёлой форме. Локальная симптоматика заболевания проявляется экспираторной, или смешанной одышкой, локальным или распространённым коробочным оттенком перкуторного звука, дистанционными сухими свистящими и разнокалиберными влажными хрипами на фоне жёсткого дыхания с удлинённым выдохом. При тяжёлой форме острого обструктивного бронхита у детей обеих возрастных групп достоверно чаще отмечаются симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности ($p < 0,01$), более выраженные у детей грудного возраста ($p < 0,05$). При нарастании степени тяжести заболевания беспокойство детей сменяется вялостью, акроцианоз - диффузным цианозом. Третья степень бронхиальной обструкции и длительный сухой, мучительный малопродуктивный кашель, смешанный характер экспираторной одышки, втяжение всех податливых участков, вплоть до западения грудины, наблюдаются при тяжёлой форме острого обструктивного бронхита ($p < 0,05$). Физикальные патологические отклонения в виде распространённого выраженного коробочного звука при перкуссии, жёсткого дыхания с обилием сухих и разнокалиберных влажных хрипов при аускультации лёгких также более характерны для тяжёлой степени заболевания ($p < 0,001$).

Выводы. Особенности клинического течения острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы в связи с высоким риском развития хронических бронхо-лёгочных заболеваний в последующие годы жизни.

Ключевые слова: острый обструктивный бронхит; дети раннего возраста; особенности клиники.

Введение

Одной из самых частых форм поражения дыхательных путей у детей раннего возраста являются острые обструктивные бронхиты. В структуре заболеваемости органов дыхания они определяются в 30 – 50% случаев [1]. Из них 90% больных составляют дети первых 2 лет жизни [2], а первый эпизод обструкции бронхов в 72% случаев развивается у детей на первом году жизни [3]. Даже однократно перенесенный обструктивный бронхит в раннем возрасте опасен из-за возможности рецидивирующего течения, а в 47–57% случаев - трансформации в бронхиальную астму [2]. Актуальность изучения острого обструктивного бронхита обуславливается ростом частоты, региональных особенностей клиники, тяжести те-

чения и прогноза заболевания, угрожаемого жизни детей раннего возраста, что и обусловило проведение данных исследований.

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения острого обструктивного бронхита у детей-кыргызов в раннем возрасте.

Материал и методы исследования

Представлены результаты клинического наблюдения и обследования 138 детей с острым обструктивным бронхитом в возрасте от 2 месяцев до 3 лет. Согласно возрастной периодизации все больные дети были разделены на 2 группы. Первую группу составили дети от 2-х месяцев до

1-го года (89 детей), вторую – от 1-го года до 3-х лет (49 детей).

Проводилось полное клиническое обследование больного ребёнка по общепринятым стандартам с оценкой тяжести заболевания. Тяжесть состояния оценивалась по наличию опасных признаков, степени дыхательной недостаточности и интоксикации. Согласно руководству «Карманный справочник. Оказание стационарной помощи детям» (ВОЗ, 2012), к опасным признакам, указывающим на крайне тяжелое заболевание, нами отнесены неспособность сосания груди матери, судороги, сонливость

или отсутствие сознания, частота дыхания менее 30 в 1 мин. или апноэ, частота дыхания свыше 60 в 1 мин, кряхтящее дыхание, сильное втяжение грудной клетки, центральный цианоз. К симптомам тяжелой дыхательной недостаточности отнесены: затруднённое дыхание, вовлечение вспомогательной дыхательной мускулатуры, тахипноэ или брадипноэ, ребёнок не сосет, не глотает [4].

Степень клинической тяжести обструктивного синдрома определяли по шкале, предложенной в 1983 г Tal. et all., модифицированной в 2007 г. Быковой Г. В. (табл. 1).

Таблица 1

Шкала оценки тяжести обструктивного синдрома

Баллы	Частота дыхания	Свистящие хрипы	Степень выраженности эмфиземы	Участие вспомогательно мускулатуры
1	2	3	4	5
0	соответствует возрастной норме	нет	нет	нет
1	2мес.< 50 12мес.<50 1-5лет <30 6-8лет < 25	терминальные на выдохе аускультативно	грудная клетка визуально не вздута, локальный коробочный перкуторный звук	+
2	1-2 мес. 50-60 2-12 мес. 40-50 1-5лет.30-40 6-8лет. 25-30	на выдохе и на вдохе аускультативно	грудная клетка визуально умеренно вздута, умеренный коробочный перкуторный звук над всей поверхностью	++
3	1-2мес >60 2-12мес.>50 1-5лет.> 40 6-8лет >30	слышны на расстоянии	грудная клетка визуально резко вздута, выраженный коробочный перкуторный звук	+++

Оценку степени выраженности обструктивного синдрома проводили в баллах:

- бронхиальная обструкция отсутствует — 0-1 балл;
- бронхиальная обструкция I степени – 2-4 балла;
- бронхиальная обструкция II степени – 5-8 баллов;
- бронхиальная обструкция III степени – 9-12 баллов.

Все полученные нами результаты подвергнуты статистической обработке методом программного обеспечения SPSS 16.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении особенностей клинического течения ООБ установлено, что в целом у обследованных нами детей заболевание достоверно чаще протекает в средней степени тяжести ($p<0,001$). Однако в возрастном аспекте у детей грудного возраста заболевание встречается достоверно чаще и протекает в более тяжелой форме ($p<0,01$), чем у более старших детей (табл.2).

Таблица 2

Частота степеней тяжести обструктивного синдрома у детей 2-х возрастных групп

Группа	Всего			1-ая			2-ая		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Количество	138 (100%)			89 (64,49%)			49 (35,51%)		
Баллы	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Частота дыхания: 2-12 мес.< 50 1-5лет < 30	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-12 мес. = 40-50 1-5лет = 30-40	-	85		-	53			32	
2-12мес.> 50 1-5лет.> 40	-		53			36			17
Ит Всего баллов:		2	3		2	3		2	3
Свистящие хрипы: 1. Терминальные на выдохе	-			-			-		

Продолжение таблицы 2

2. На вдохе и на выдохе	-	85		-	53		-	32	
3. Слышны на расстоянии			53			36			17
Всего баллов:		2	3		2	3		2	3
Степень эмфиземы:									
1. Грудная клетка не вздута, локальный коробочный звук,									
2. Грудная клетка умеренно вздута и умеренный, коробочный звук над всей поверхностью лёгких	-	85		-	53		-	32	
3. Грудная клетка резко вздута, выраженный коробочный звук			53			36			17
Всего баллов:		2	3		2	3		2	3
Участие вспомогательной мускулатуры: 1.1.+									
2.2.++	-	85		-	53		-	32	
3.+++			53	-		36	-		17
Всего баллов:		2	3		2	3		2	3
Итого баллов: - 8 баллов		85***		-	53**		-	32**	
- 12 баллов			53			36			17

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Наиболее характерными клиническими симптомами являются: сухой, мучительный кашель (у 84,06%), экспираторная одышка (у 81,88%), затруднённое носовое дыхание (у 74,64%), симптомы интоксикации в виде нарушения аппетита и сна (у 68,12%), и слизистые выделения из носа (60,87%). Выявляются характерные для ООБ физикальные данные в виде выраженного коробочного звука при перкуссии лёгких (у 60,15%), жёсткого дыхания при аускультации (у 100%) и сочетанных сухих и влажных разнокалиберных хрипов (у 69,56%). Из признаков тяжёлой дыхательной недостаточности (по ВОЗ, 2012) определяется одышка с участием вспомогательной мускулатуры (у 100%), реже – затруднённое дыхание на глаз и на слух (39,85%). В единичных случаях (у 2,89%) ребёнок не пьёт и не сосет.

При сравнении клинической картины средней и тяжёлой степени ООБ важно отметить, что с ростом тяжести заболевания беспокойство детей чаще сменяется вялостью ($p < 0,001$) и нарастает степень бронхиальной обструкции, особенно у детей грудного возраста ($p < 0,05$). При тяжёлой степени заболевания нарастает частота ($p < 0,05$) катаральных проявлений, затруднённого носового дыхания, серозное отделяемое из носа сменяется слизистым. В отличие от средней степени заболевания, при тяжёлой степени ООБ в акте дыхания участвуют не только межрёберные и подрёберные промежутки, но вовлекается (западает) и грудина ($p < 0,001$). Более выражены ($p < 0,05$) симптомы тяжёлой дыхательной недостаточности. У мальчиков частота и тяжесть заболевания достоверно выше, чем у девочек ($p < 0,01$). Это можно объяснить тем, что у лиц мужского пола снижена резистентность к инфекционным агентам, так как синтез иммуноглобулинов связан с X-хромосомой. По данным Нуржановой С.Т. неонатальные пневмонии также достоверно чаще отмечаются у мальчиков и при ранжировании обладают высокими ($Se=62\%$, $Sp=63\%$, $J=0,6$, $OR=1,98$) доказательными характеристиками [5].

При непараметрическом распределении по критериям Манна-Уитни, для определения достоверности различий в частоте, установлено, что статистически отличий нет между следующими переменными: продолжительность болезни до поступления в стационар в группах ($p > 0,05$), продолжительности пребывания детей в стационаре ($p > 0,05$), продолжительность сохранения сухих хрипов ($p > 0,05$), на какие сутки отмечено начало появления БОС ($p > 0,05$), продолжительность температуры тела ($37,9 \pm 0,9$ °) до момента поступления в стационар С ($p > 0,05$).

Заключение

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что ведущими клиническими синдромами, отмечающимися при ООБ у детей раннего возраста, являются: обструктивный синдром, синдром интоксикации и синдром дыхательной недостаточности. У мальчиков заболевание встречается чаще и протекает в более тяжёлой форме. Локальная симптоматика заболевания проявляется экспираторной, или смешанной одышкой, локальным или распространённым коробочным оттенком перкуторного звука, дистанционными сухими свистящими и разнокалиберными влажными хрипами на фоне жёсткого дыхания с удлинённым выдохом. При тяжёлой форме ООБ у детей обеих возрастных групп достоверно чаще отмечаются симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности ($p < 0,01$), более выраженные у детей грудного возраста ($p < 0,05$). При нарастании степени тяжести заболевания беспокойство детей сменяется вялостью, акроцианоз - диффузным цианозом. Третья степень бронхиальной обструкции и длительный сухой, мучительный малопродуктивный кашель, смешанный характер экспираторной одышки, втяжение всех податливых участков, вплоть до западения грудины, наблюдаются при тяжёлой форме ООБ ($p < 0,05$). Физикальные патологические отклонения в виде распространённого выраженного коробочного звука при перкус-

сии, жесткого дыхания с обилием сухих и разнокалиберных влажных хрипов при аускультации лёгких также более характерны для тяжёлой степени заболевания ($p < 0,001$).

ции лёгких также более характерны для тяжёлой степени заболевания ($p < 0,001$).

Литература

1. Зайцева ОВ, Зайцева СВ. Бронхообструктивный синдром у детей. Российский медицинский журнал. 2009;3:38-44.
2. Мизерницкий ЮЛ, Царегородцев АД. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003;6:31-9.
3. Царькова СА, Лещенко ИВ. Беродуал в лечении бронхообструктивного синдрома: классика и современность. Пульмонология. 2007;4:96-9.
4. Оказание стационарной помощи детям. Руководство по ведению наиболее распространенных болезней детского возраста. Карманный справочник. 2-е изд. Москва; 2013. 452 с.
5. Нуржанова СТ. Этиологическая структура и особенности клинического течения врожденных и неонатальных пневмоний в Кыргызстане на современном этапе [диссертация]. Бишкек; 2015.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

С.Дж. Боконбаева, Н.М. Ансаматова

Киргизько - Російський Слов'янський
Університет ім. Б. М. Єльцина
(м. Бішкек, Киргизстан)

Резюме

Вступ. У дітей раннього віку однією з найчастіших форм ураження дихальних шляхів є гострі обструктивні бронхіти. У структурі захворюваності органів дихання вони визначаються в 30 - 50% випадків. З них 90% хворих становлять діти перших 2 років життя. Перенесений обструктивний бронхіт в ранньому віці небезпечний через можливість рецидивного перебігу, а в 47-57% випадків - трансформації в бронхіальну астму. Актуальність вивчення гострого обструктивного бронхіту обумовлюється зростанням частоти, регіональних особливостей клініки, тяжкості перебігу та прогнозу захворювання, який загрожує життю дітей раннього віку, що і зумовило проведення даних досліджень.

Мета дослідження. Вивчити особливості клінічного перебігу гострого обструктивного бронхіту у дітей-киргизів в ранньому віці.

Матеріал і методи. Представлені результати клінічного спостереження та обстеження 138 дітей з гострим обструктивним бронхітом у віці від 2 місяців до 3 років. Згідно вікової періодизації всі хворі діти були розділені на 2 групи. Першу групу склали діти від 2-х місяців до 1-го року (89 дітей), другу - від 1-го року до 3-х років (49 дітей).

Проводилось повне клінічне обстеження хворої дитини за загальноприйнятими стандартами з оцінкою тяжкості захворювання. Важкість стану оцінювалася за наявністю небезпечних ознак, ступеня дихальної недостатності та інтоксикації згідно керівництву «Кишеньковий довідник. Надання стаціонарної допомоги дітям» (ВООЗ, 2012).

Всі отримані нами результати піддані статистичній обробці методом програмного забезпечення SPSS 16.0.

Результати та їх обговорення. Провідними клінічними синдромами, які визначаються при гострому обструктивному бронхіті у дітей раннього

FEATURES OF THE CLINICAL CASE OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN EARLY AGE CHILDREN

S. Dj. Bokonbaeva, N. M. Apsamatova

Kyrgyz-Russian Slavic University
named after B.N. Yeltsin
(Bishkek, Kyrgyzstan)

Summary

Introduction. In young children, most frequent form of respiratory tract damage is acute obstructive bronchitis. In the structure of the morbidity of respiratory organs, they are determined in 30 - 50% of cases. Of these, 90% of patients are children of the first 2 years of life. The obstructive bronchitis in anamnes at early age is dangerous because it pathological condition can become relapse, and in 47-57% of cases – it can transformation into bronchial asthma. The urgency of studying acute obstructive bronchitis is due to the increase in frequency, regional features of the clinic, the severity of the case and the prognosis of the disease, which threatening life of young children, which led to these studies.

Purpose of the study. To study the features of the clinical case of acute obstructive bronchitis in children-Kyrgyz at the early age.

Material and methods. The results of clinical observation and examination of 138 children with acute obstructive bronchitis aged from 2 months to 3 years are presented. According to the age periodization, all sick children divided into 2 groups. The first group consisted from children from 2 months up to 1 year (89 children), the second group - from 1 year up to 3 years (49 children).

A complete clinical examination of a sick child carried out according to generally accepted standards, with an assessment of the severity of the disease. The severity of the condition assessed by the presence of dangerous signs, the degree of respiratory failure and intoxication according to the manual "Pocket Guide. Provision of inpatient care for children" (WHO, 2012).

All our results are subjected to statistical processing using the SPSS 16.0 software.

Results and its discussion. The leading clinical syndromes noted in young children of acute obstructive bronchitis are: obstructive syndrome,

віку, є: обструктивний синдром, синдром інтоксикації і синдром дихальної недостатності. У хлопчиків захворювання зустрічається частіше і протікає в більш важкій формі. Локальна симптоматика захворювання проявляється експіраторною або змішаною задишкою, локальним або поширеним коробочним відтінком перкуторного звуку, дистанційними сухими свистячими і різнокаліберними вологими хрипами на тлі жорсткого дихання з подовженим видихом. При важкій формі гострого обструктивного бронхіту у дітей обох вікових груп достовірно частіше відзначаються симптоми інтоксикації і дихальної недостатності ($p < 0,01$), більш виражені у дітей грудного віку ($p < 0,05$). При наростанні ступеня тяжкості захворювання занепокоєння дітей змінюється млявістю, акроціаноз - дифузним ціанозом. Третя ступінь бронхіальної обструкції і тривалий сухий, болісний малопродуктивний кашель, змішаний характер експіраторної задишки, втягнення всіх податливих ділянок, аж до западання грудини, спостерігаються при важкій формі гострого обструктивного бронхіту ($p < 0,05$). Фізикальні патологічні відхилення у вигляді поширеного вираженого коробкового звуку при перкусії, жорсткого дихання з великою кількістю сухих і різнокаліберних вологих хрипів при аускультатії легенів також більш характерні для важкого ступеня захворювання ($p < 0,001$).

Висновки. Особливості клінічного перебігу гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку свідчать про необхідність подальшого вивчення даної проблеми в зв'язку з високим ризиком розвитку хронічних бронхолегеневих захворювань в наступні роки життя.

Ключові слова: гострий обструктивний бронхіт; діти раннього віку; особливості клініки.

Контактна інформація:

Боконбаєва Сирга Джоомартовна - д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії Киргизько-Російського Слов'янського Університету імені Б.Н. Єльцина (м. Бішкек, Киргизстан)

Контактна адреса: вул. Фат'янова, 71/1, корп. 27, м.Бішкек, 720040, Киргизстан

Контактний телефон:

+996555331777.

e-mail: sbokonbaeva@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1576-1713>

Контактная информация:

Боконбаева Сырга Джоомартовна - д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Кыргызско-Российского Славянского Университета имени Б.Н. Ельцина (г. Бишкек, Кыргызстан)

Контактный адрес: ул. Фатьянова, 71/1, корп. 27 Бишкек, 720040, Кыргызстан

Контактный телефон:

+996555331777.

e-mail: sbokonbaeva@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1576-1713>

Contact Information:

Bokonbayeva Syrga Joomartovna – MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of the Head of the Department of Pediatrics (Bishkek, Kyrgyzstan)

Contact address: Fatyanova str., 71/1, building. 27, Bishkek, 720040, Kyrgyzstan

Contact phone: +996555331777.

e-mail: sbokonbaeva@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1576-1713>

intoxication syndrome and respiratory failure syndrome. In boys, the disease occurs more often and occurs in a more severe form. Local symptomatology of the disease manifests itself as an expiratory or mixed dyspnea, local or widespread boxed hue of percussion sound, remote dry whistling and variously different wet wheezes against the background of hard breathing with prolonged exhalation. In severe forms of acute obstructive bronchitis in children of both age groups, symptoms of intoxication and respiratory insufficiency ($p < 0.01$), more pronounced in infants ($p < 0.05$), are more often noted. With increasing severity of the disease, the anxiety of children is replaced by lethargy, acrocyanosis - diffuse cyanosis. The third degree of bronchial obstruction and prolonged dry, painful, unproductive cough, the mixed character of expiratory dyspnea, the entrainment of all malleable areas, up to the stretching of the sternum, are observed with a severe form of acute obstructive bronchitis ($p < 0.05$). Physical pathological abnormalities in the form of a widespread pronounced boxed sound by percussion, hard breathing with an abundance of dry and variegated wet wheezes by auscultation of the lungs are also more characteristic for severe disease ($p < 0.001$).

Conclusions. Features of the clinical course of acute obstructive bronchitis in young children indicate the need for further study of this problem due to the high risk of chronic bronchio-pulmonary disease in subsequent years of life.

Key words: Bronchial Obstruction; Children of Early Age; Clinical Features.

УДК: 616.61-002.3-053.3:616-074
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.11ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ
ГАЛЕКТИНУ 3 ПРИ ПІЄЛОНЕФРИТІ
НА ТЛІ МІХУРОВО-СЕЧОВІДНОГО
РЕФЛЮКСУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ*Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук,
Ю.В. Вижга, Т.І. Антоненко,
Л.С. Старинець*Вінницький медичний університет
ім. М. І. Пирогова МОЗ України
(м. Вінниця, Україна)**Резюме**

Вступ. Сьогодні виникає нагальна потреба в пошуку маркерів, які виявляються не тільки при запальному процесі, але і безпосередньо беруть участь у патогенезі фіброзоутворення в нирках. Відомо що одними із профібротичних факторів є галектин 3 [1,4]. Галектин-3 задіяний у багатьох біологічних процесах, таких як фіброз міокарда, ендогенне запалення, ріст і проліферація клітин, апоптоз а також виступає як індуктор міграції макрофагів та ін. [2, 3]. Однак сьогодні в джерелах літератури наявні поодинокі та суперечливі дані про показники даного маркера при запальних захворюваннях нирок у дітей раннього віку.

Метою дослідження було визначення рівнів галектину 3, як маркеру фіброзоутворення у дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу.

Матеріали та методи. У роботі нами використані матеріали, отримані у ході обстеження 100 дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит. Верифікація діагнозу проводилась на підставі поглибленого обстеження згідно наказу МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Вміст галектину-3 визначали імуноферментним методом (ELISA) за набором «Human Galectin-3» (Platinum ELISA; eBioscience, Benger MedSystems, Австрія). Статистичну обробку результатів дослідження виконували стандартними методами біометрії на персональному комп'ютері у рамках статистичних пакетів Excel 2013, Statistika 2010. Різниця між показниками різних груп вважалась достовірною при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У ході дослідження нами виявлено високі показники галектину 3 при наявності міхурово-сечовідного рефлюксу у малюків ($8,59 \pm 1,03$) [95% ДІ, 6,49-10,69] нг/мл. Достовірно меншою була концентрація даного маркера у дітей групи порівняння ($2,97 \pm 0,94$) [95% ДІ, 1,77-4,17] нг/мл та у практично здорових обстежених ($1,5 \pm 0,19$) [95% ДІ, 0,82-2,21] нг/мл, $p < 0,01$. Найвищий показник галектину 3 реєструвався у дітей віком 2р.-3р. ($10,3 \pm 1,34$ нг/мл.) [95% ДІ, 8,54-11,64 нг/мл], що достовірно відрізнялось від показника у дітей віком 1р.-2р. ($7,72 \pm 0,55$ нг/мл), ($p < 0,05$) [95% ДІ, 6,22-11,34 нг/мл] та 1міс.-1р. ($5,0 \pm 0,76$ нг/мл), ($p < 0,05$) [95% ДІ, 3,29-6,85 нг/мл], відповідно. Серед дітей основної групи у представників чоловічої статі галектин 3 склав $9,84 \pm 1,21$, [95% ДІ, 7,86-11,82] нг/мл, тоді як у дівчаток даний маркер був у 1,5 рази меншим ($6,3 \pm 0,95$, [95% ДІ, 4,78-7,28] нг/мл, ($p < 0,05$). При ППН спостерігалась така ж тенденція (у хлопчиків - $4,01 \pm 0,94$ [95% ДІ, 2,98-5,05] нг/мл, у дівчаток - ($2,78 \pm 0,83$) [95% ДІ, 1,28-4,28] нг/мл) ($p < 0,05$).

Встановлено, що достовірно значущим був показник галектину 3 у дітей основної групи, у яких РКІ був вище за $0,17$ ($9,67 \pm 1,92$) [95% ДІ, 8,17-11,23 нг/мл], у порівнянні із дітьми групи порівняння, у яких показник РКІ був в межах норми ($4,36 \pm 1,17$), [95% ДІ, 3,42-5,3] нг/мл ($p < 0,01$). Разом з тим, у 7 обстежених із ППН ми встановили, що із підвищенням РКІ також зростає рівень галектину 3 ($4,56 \pm 1,02$ нг/мл), однак він був достовірно нижчим, ніж у дітей із вторинним генезом захворювання, ($p < 0,01$). Встановлено, що зі збільшенням тривалості запального процесу в нирках зростає рівень показника фіброзоутворення.

Висновки. Плазмова концентрація галектину 3 є достовірно вищою у дітей із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж у малюків із первинним пієлонефритом, що вказує на можливе фіброзоутворення у нирках. При ВПН у більшості дітей (76,02%) встановлено підвищення показника галектину 3 при збільшенні ренально-кортикального індексу. Встановлено, що зі збільшенням тривалості пієлонефриту підвищувались рівні профібротичного показника, що вказує на необхідність визначення галектину 3 у дітей раннього віку як маркеру раннього фіброзоутворення.

Ключові слова: пієлонефрит; міхурово-сечовідний рефлекс; діти раннього віку; галектин 3.

Вступ

На сьогодні достеменно відомо, що прогресування пієлонефриту (ПН) призводить до розвитку склерозу, а в антенатальному періоді навіть за відсутності запального процесу на тлі дисплазії і рефлюксу, призводить до розвитку артеріальної гіпертензії та необхідності в ниркозамісній терапії (рівень доказовості 2). Комбінація запального процесу та міхурово-сечовідного рефлюксу (МСР) може сприяти рубцюванню ниркової паренхіми при пієлонефриті уже в ранньому віці

дітей. Згідно даних літератури, нефросклероз на тлі міхурово - сечовідного рефлюксу формується у 30-60% хворих і призводить до розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності у 25-60 % пацієнтів [1, 3].

Незважаючи на існування великої кількості маркерів, які пов'язані із процесами фіброзоутворення в нирках, їх інтерпретація та клінічне значення залишаються дискусійними [2]. Тому виникає нагальна потреба в пошуку маркерів, які виявляються не тільки при запальному процесі,

але і безпосередньо беруть участь у патогенезі фіброзоутворення в нирках, що відповідно буде підвищувати прогностичну цінність та робить їх потенційними мішенями для подальшого терапевтичного впливу. Відомо що одними із профібротичних факторів є галектин 3 [1,4].

Галектин 3 задіяний у багатьох біологічних процесах, таких як фіброз міокарда, ендогенне запалення, ріст і проліферація клітин, апоптоз а також виступає як індуктор міграції макрофагів та ін. [2, 3]. Сьогодні багато дослідників вивчають даний маркер при серцево-судинних захворюваннях. Однак поодинокі дослідження Pietro Ravanì вказують на підвищений рівень галектину 3 у осіб із тубулоінтерстиційним нефритом. Разом з тим, Henderson et al. провели експериментальні дослідження з визначення галектину 3 при міхурово-сечовідному рефлюксі у мишей, в результаті чого встановили підвищений його рівень. Однак сьогодні в джерелах літератури наявні поодинокі та суперечливі дані про показники даного маркера при запальних захворюваннях нирок у дітей раннього віку.

Саме тому метою нашого дослідження було визначення рівнів галектину 3 як маркера фіброзоутворення у дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу.

Матеріали та методи

У роботі нами використані матеріали, отримані у ході обстеження 100 дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит, які знаходились на лікуванні у нефрологічному відділенні Хмельницької обласної дитячої лікарні. Основна група дітей раннього віку була розподілена на 2 підгрупи. Так, першу підгрупу склали 50 дітей, хворих на

пієлонефрит на тлі МСР (вторинний пієлонефрит (ВПН) та другу підгрупу – 50 дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит без ознак МСР (первинний пієлонефрит (ППН)). Контрольну групу склали 50 практично здорових дітей.

Верифікація діагнозу проводилась на підставі поглибленого обстеження згідно наказу МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Всі діти, які були залучені до дослідження, пройшли ретельне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Діагноз пієлонефриту встановлювався на основі клінічних даних, результатів біохімічного, бактеріологічного, ультразвукового, рентгенологічного досліджень.

Вміст галектину 3 визначали імуноферментним методом (ELISA) за набором «Human Galectin-3» (Platinum ELISA; eBioscience, Benger MedSystems, Австрія). Для дослідження використовували сироватку крові обстежених дітей.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували стандартними методами біометрії на персональному комп'ютері у рамках статистичних пакетів Excel 2013, Statistika 2010. Різниця між показниками різних груп вважалась достовірною при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У ході дослідження нами виявлено високі показники галектину 3 при наявності міхурово-сечовідного рефлюксу у малюків ($8,59 \pm 1,03$) [95% ДІ, 6,49-10,69] нг/мл. Достовірно меншою була концентрація даного маркера у дітей із ППН ($2,97 \pm 0,94$) [95% ДІ, 1,77-4,17] нг/мл та у практично здорових обстежених ($1,5 \pm 0,19$) [95% ДІ, 0,82-2,21] нг/мл, $p < 0,01$, (рис 1).

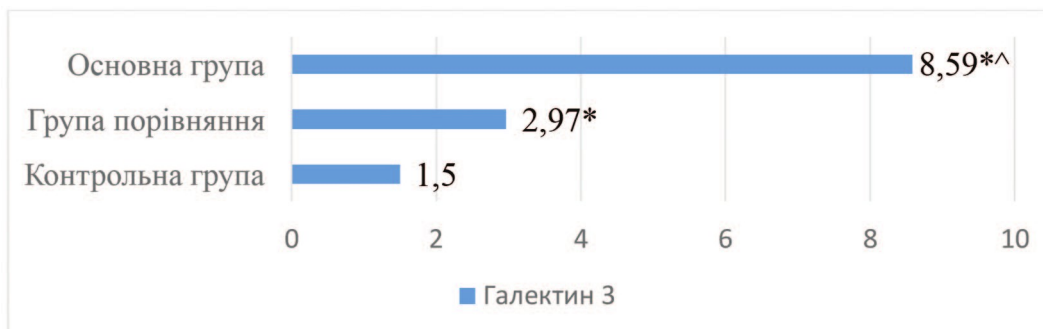


Рис. 1. Показники галектину 3 у обстежених дітей раннього віку

Примітки: * - вірогідна різниця у порівнянні із показниками дітей контрольної групи, $p < 0,01$.

^ - вірогідна різниця у порівнянні із показниками дітей групи порівняння, $p < 0,01$

Наступним етапом нашого дослідження було проведення аналізу досліджуваного маркера фіброзоутворення залежно від ступеня активності запального процесу (таб.1). Так, нами встановлено, що у дітей основної групи з наростанням ступеня активності достовірно підвищувався рівень галектину 3. Так, при III ст. даний маркер становив $10,92 \pm 1,67$ нг/мл [95% ДІ, 8,75-12,09 нг/мл], OR=1,03 та був достовірно вищим у порівнянні із показниками при I та II ступенях активності ($4,63 \pm 0,78$ нг/мл [95% ДІ, 3,49-5,79 нг/мл] OR=1,12 та $7,23 \pm 1,32$ нг/мл [95% ДІ, 4,83-9,62 нг/мл] OR=1,22 відповідно), ($p < 0,05$). Натомість при первинному генезі захворювання даний показник не мав до-

стовірних відмінностей залежно від ступеня активності запального процесу.

У ході клінічного обстеження дітей, включених у дослідження, нами також було проведено визначення чутливості та специфічності рівня галектину 3 при пієлонефриті.

Так, нами встановлено, що галектин 3, як маркер фіброзоутворення, у дітей основної групи мав високу чутливість (Se) 81% та специфічність (Sp) 69%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,74 та негативного (-PV) 0,42 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 0,98 та негативного (LR-) 0,34 результатів.

Натомість серед дітей групи порівняння рівень

галектину 3 мав невисоку чутливість (42%) та вдвічі меншу специфічність (21%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,57 та негативного (-PV) 0,26 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 0,94 та негативного (LR)

0,34 результатів.

У подальшому дослідженні був проведений аналіз діагностичної значимості галектину 3 у дітей обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу (таб.1).

Таблиця 1

Діагностична значимість показника галектину 3 у обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу

Ступінь активності запального процесу	Основна група, (n=50)							Група порівняння, (n=50)						
	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	Р	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	р
I	73	63	0,69	0,42	0,89	0,73	0,0012	44	23	0,53	0,38	0,84	0,48	0,052
II	81	69	0,75	0,48	0,91	0,81	0,023	48	21	0,60	0,34	0,76	0,45	0,05
III	89	75	0,79	0,43	0,87	0,84	0,0032	34	19	0,57	0,31	0,67	0,35	0,051

Примітки: Se- чутливість, Sp-специфічність, +PV- прогностичне значення позитивного результату, -PV - прогностичне значення негативного результату, ДТ – діагностична точність, К - критерій каппа Коена.

Як свідчать дані таб. 1, у дітей із пієлонефритом показники чутливості та специфічності залежали від ступеня активності запального процесу, незалежно від групи обстеження. Так, у дітей основної групи із III ступенем активності запального процесу галектин 3 мав найвищу чутливість (89%) та специфічність (75%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,79 та негативного (-PV) 0,43 результатів, діагностичну точність 0,87 та показник каппа Коена (К) 0,84. При II ст. активності у даній групі обстежених ми реєстрували чутливість 81% та специфічність 69%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,75 та негативного (-PV) 0,48 результатів, діагностичну точність 0,91 та показник каппа Коена (К) 0,81. При I ст. активності у даній групі обстежених нами встановлена чутливість (73%) та специфічність (63%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,69 та негативного (-PV) 0,42 результатів, діагностичну точність 0,89 та показник каппа Коена (К) 0,73. Отримані вище показники вказують на хороший ступінь узгодженості між показниками досліджуваного лектину при усіх ступенях активності запального процесу.

Натомість, у групі порівняння при III ст.

активності запального процесу визначались невисокі показники чутливості (34%) та вдвічі меншою була специфічність (19%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,57 та негативного (-PV) 0,31 результатів, діагностична точність 0,67 та показник каппа Коена (К) 0,35, що свідчить про задовільну узгодженість між показниками галектину 3. Разом з тим при II показники чутливості (48%), специфічності (21%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,60 та негативного (-PV) 0,34 результатів, діагностична точність 0,76 та показник каппа Коена (К) 0,45 та при I ступенях активності (чутливість (44%), специфічність (23%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,53 та негативного (-PV) 0,38 результатів, діагностична точність 0,84 та показник каппа Коена (К) 0,48) свідчать про хороший ступінь узгодженості між показниками досліджуваного лектину.

У подальшому нами проаналізовано показники галектину 3 залежно від віку дітей. Так, встановлено, що рівень галектину-3 був підвищений у дітей усіх вікових періодів як у основній групі, так і обстежених групи порівняння. Однак у дітей із ВПН відмічалось прямо пропорційне збільшення показника досліджуваного маркеру з віком (таб. 2).

Таблиця 2

Показники рівня галектину 3 у дітей, хворих на пієлонефрит, залежно від віку

Вік дітей	Основна група	Група порівняння	Контрольна група
Рівень галектину 3			
1міс.-1р. n=16	5,0±0,96*Λ	2,62±0,12	1,1±0,15
1-2р. n=11	7,72±1,65 Λ	3,47±0,87	0,92±0,21
2-3р. n=23	10,3±2,17 Λ	3,01±0,93	1,42±0,51

Примітки: * - вірогідні відмінності відносно показників дітей основної групи інших вікових груп, p<0,05; Λ - вірогідні відмінності щодо показників групи порівняння та контрольної групи, p<0,05

Так, найвищий показник реєструвався у дітей віком 2р.-3р. (10,3±1,34 нг/мл.) [95% ДІ, 8,54-11,64 нг/мл], що достовірно відрізнялось від показника у дітей віком 1р.-2р. (7,72±0,55 нг/мл), (p<0,05) [95% ДІ, 6,22-11,34 нг/мл] та 1міс.-1р. (5,0±0,76нг/мл), (p<0,05) [95% ДІ, 3,29-6,85 нг/мл] відповідно. Разом з тим, у групі порівняння та

контрольній групі рівень галектину 3 не залежав від віку дітей.

На нашу думку, зростання профібротичного маркеру із віком у дітей із ВПН вказує на активацію та підтримку процесів фіброзоутворення в паренхімі нирок. Таке зростання галектину 3 може вказувати саме на вторинний генез захво-

рювання, адже може бути пов'язане із наявністю тривалого запального процесу та міхурово-сечовідного рефлюксу.

Проаналізувавши рівні галектину 3 залежно від статі нами встановлено достовірне підвищення його у хлопчиків. Так, серед дітей основної групи у представників чоловічої статі галектин 3 склав $9,84 \pm 1,21$, [95% ДІ, 7,86-11,82] нг/мл, тоді як у дівчаток даний маркер був у 1,5 рази меншим

($6,3 \pm 0,95$, [95% ДІ, 4,78-7,28] нг/мл, ($p < 0,05$). При ППН спостерігалась така ж тенденція (у хлопчиків - $4,01 \pm 0,94$ [95% ДІ, 2,98-5,05] нг/мл, у дівчаток - ($2,78 \pm 0,83$) [95% ДІ, 1,28-4,28] нг/мл) ($p < 0,05$).

Для подальшого аналізу профібротичного маркера ми провели визначення залежності продукції галектину 3 від показника ренально-кортикального індексу (таб.3).

Таблиця 3

Показники галектину 3 в сироватці крові залежно від ренально-кортикального індексу у обстежених дітей

Показник РКІ	Основна група, n=50		Група порівняння, n=50	
	Абс.	Показники галектину 3, нг/мл	Абс.	Показники галектину 3, нг/мл
0,07-0,17	12	$4,36 \pm 1,17$	43	$2,87 \pm 0,97$
0,17 та вище	38	$9,67 \pm 1,92^*$	7	$4,56 \pm 1,02$

Так, найвищим та достовірно значущим був показник галектину 3 у дітей із ВПН, у яких РКІ був вище за 0,17 ($9,67 \pm 1,92$) [95% ДІ, 8,17-11,23 нг/мл], у порівнянні із дітьми групи порівняння, у яких показник РКІ був в межах норми ($4,36 \pm 1,17$), [95% ДІ, 3,42-5,3] нг/мл ($p < 0,01$). Разом з тим, у 7 обстежених із ППН ми встановили, що із підвищенням РКІ також зростає рівень галектину 3 ($4,56 \pm 1,02$ нг/мл), однак він був достовірно нижчим, ніж у дітей із вторинним генезом захворювання, ($p < 0,01$). Слід відмітити, що у більшості дітей групи порівняння при нормальних показни-

ках РКІ реєструвались достовірно нижчі показники досліджуваного маркера фіброзоутворення ($2,87 \pm 0,97$ нг/мл), ($p < 0,05$). На нашу думку, така залежність продукції галектину 3 від показника РКІ свідчить про те, що у дітей із можливою зниженою функціональною здатністю нирок відбувається гіперпродукція профібротичного фактору, що у свою чергу, ймовірно, призводить до ініціації та підтримки незворотніх змін у паренхімі нирок.

У подальшому нами проведений аналіз рівня досліджуваного маркера залежно від тривалості перебігу пієлонефриту (рис. 2).

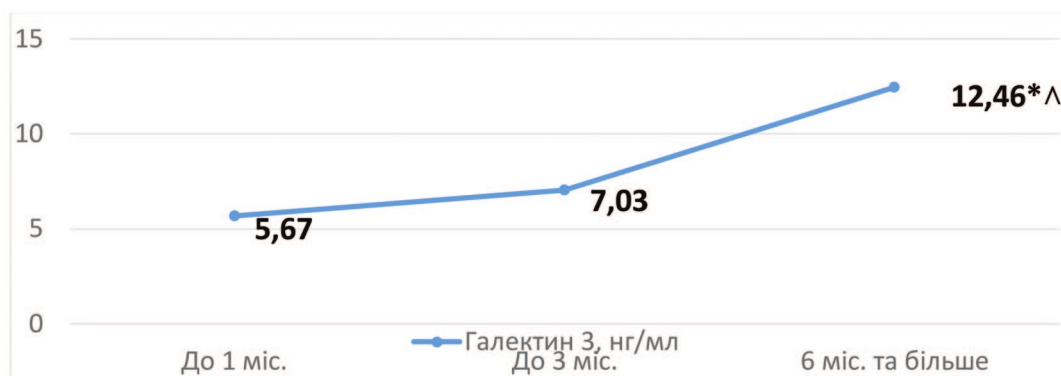


Рис. 2. Показники галектину 3 залежно від тривалості захворювання у дітей основної групи

Примітки: вірогідні відмінності щодо показників галектину 3 у дітей із тривалістю захворювання до 3 міс., $p < 0,05$;

Λ - вірогідні відмінності щодо показників галектину 3 у дітей із тривалістю захворювання до 1 міс., $p < 0,01$.

Як видно із рис.2, у дітей раннього віку зі збільшенням тривалості запального процесу в нирках зростає рівень показника фіброзоутворення. Так, достовірно вищим рівень галектину 3 ($12,46 \pm 4,21$ нг/мл) [95% ДІ, 8,37-16,92 нг/мл] був у дітей, які мали запальний процес в нирках тривалістю 6 місяців і більше, тоді як у обстежених через три місяці захворювання визначався вдвічі менший показник галектину 3 ($7,03 \pm 3,28$ нг/мл) [95% ДІ, 3,91-10,31 нг/мл], ($p < 0,05$). Натомість найнижчим був рівень досліджуваного маркера на початку захворювання ($5,67 \pm 1,64$ нг/мл) [95% ДІ, 3,08-7,22 нг/мл], ($p < 0,01$).

Висновки

Плазмова концентрація галектину 3 є достовірно вищою у дітей із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу ніж у малюків із первинним пієлонефритом, що вказує на можливе фіброзоутворення у нирках. При ВПН у більшості дітей (76,02%) встановлено підвищення показника галектину 3 при збільшенні ренально-кортикального індексу. Встановлено, що зі збільшенням тривалості пієлонефриту підвищувались рівні профібротичного показника, що вказує на необхідність визначення галектину 3 у дітей раннього віку як маркеру раннього фіброзоутворення.

Література

1. Bao Q, Hughes RC. Galectin-3 expression and effects on cyst enlargement and tubulogenesis in kidney epithelial MDCK cells cultured in three-dimensional matrices in vitro. *J Cell Sci.* 1995 Aug;108 (Pt 8):2791-800.
2. Ioannidis JP, Panagiotou OA. Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. *JAMA.* 2011 Jun 1;305(21):2200-10. doi: 10.1001/jama.2011.713.
3. O'Seaghdha CM, Hwang SJ, Ho JE, Vasani RS, Levy D, Fox CS. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Sep;24(9):1470-7. doi: 10.1681/ASN.2012090909.
4. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT, Klarenbach S, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2011 Jan 4;154(1):12-21. doi: 10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00003.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЛЕКТИНА 3 ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ НА ФОНЕ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Н.И. Токарчук, И.В. Одарчук, Ю.В. Выжга,
Т.И. Антонец, Л.С. Старинец*

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

Резюме

Введение. Сегодня возникает насущная необходимость в поиске маркеров, которые определяются не только при воспалительном процессе, но и непосредственно участвуют в патогенезе фиброобразования в почках. Известно, что одним из профибротических факторов является галектин 3 [1,4]. Галектин 3 задействован во многих биологических процессах, таких как фиброз миокарда, эндогенное воспаление, рост и пролиферация клеток, апоптоз а также выступает как индуктор миграции макрофагов и др. [2, 3]. Однако сегодня в источниках литературы имеются единичные и противоречивые данные о показателях данного маркера при воспалительных заболеваниях почек у детей раннего возраста.

Целью исследования было определение уровня галектина 3 как маркера фиброобразования у детей раннего возраста, больных пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Материалы и методы. В работе нами использованы материалы, полученные в ходе обследования 100 детей раннего возраста, больных пиелонефритом. Верификация диагноза проводилась на основании углубленного обследования согласно приказу МЗ Украины № 627 от 03.11.2008р. «О лечении детей с инфекциями мочевой системы и тубулоинтерстициальным нефритом». Содержание галектина 3 определяли иммуноферментным методом (ELISA) с набором «Human Galectin-3» (Platinum ELISA; eBioscience, Benger MedSystems, Австрия). Статистическую обработку результатов исследования проводили стандартными методами биометрии на персональном компьютере в рамках статистических пакетов Exel 2013, Statistika 2010 Разница между показателями различных групп считалась достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования нами выявлено высокие показатели галектина 3 при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей ($8,59 \pm 1,03$) [95% ДИ, 6,49-10,69] нг / мл. Достоверно мень-

CHARACTERISTICS OF THE GALECTIN 3 INDICATORS IN PYELONEPHRITIS ON THE BACKGROUND OF THE VESICULO-URETRAL REFLEXES IN CHILDREN OF EARLY AGE

*N.I. Tokarchuk, I.V. Odarchuk, Y.V. Vyzhga,
T.I. Antonec, L.S. Starinec*

National Pirogov Memorial Medical University,
Ministry of Health of Ukraine
(Vinnitsa, Ukraine)

Summary

Introduction. Today there is a pressing need to find markers that are determined not only the inflammatory process, but also directly involved in the pathogenesis of fibrosis in the kidneys. It is known that one of the preceding of the fibrose factors is galectin 3 [1,4]. Galectin-3 is involved in many biological processes, such as myocardial fibrosis, endogenous inflammation, cell growth and proliferation, apoptosis, and also acts as an inducer of macrophage migration, etc. [2, 3]. However, today in the sources of literature there are single and contradictory data about the indicators of this marker in inflammatory kidney diseases in young children.

That is why the purpose of our research was to determine the levels of galectin-3 as a marker of fibrosis in young children with pyelonephritis at the background of bladder-ureteral reflux.

Materials and methods. In our work, we used materials obtained during the examination of 100 infants with pyelonephritis. The verification of the diagnosis was based on deep examination in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 627 of November 3, 2008. "About treatment of children with infections of the urinary system and tubulointerstitial nephritis". The content of galectin-3 was determined by ELISA with Human Galectin-3 (Platinum ELISA; eBioscience, Benger MedSystems, Austria). Statistical processing of the results of the research was carried out using standard methods of biometrics on a personal computer by Exel 2013, Statistics 2010 The difference between the indices of different groups was considered reliable at $p < 0,05$.

Research results and their discussion. During the study, we identified high rates of galectin-3 in children with bladder-ureteral reflux (8.59 ± 1.03) [95% CI, 6.49-10.69] ng / ml. The concentration of this marker was significantly lower in the children of the comparison group (2.97 ± 0.94) [95% CI, 1.77-4.17] ng / ml and in the practically healthy subjects (1.5 ± 0.19) [95% CI, 0.82-2.21] ng / ml, $p < 0.01$. The highest rate of galectin 3 was recorded in children

ше была концентрация данного маркера у детей группы сравнения ($2,97 \pm 0,94$) [95% ДИ, 1,77-4,17] нг / мл и у практически здоровых обследованных ($1,5 \pm 0,19$) [95% ДИ, 0,82-2,21] нг / мл, $p < 0,01$. Самый высокий показатель галектина 3 регистрировался у детей 2л.-3л. ($10,3 \pm 1,34$ нг / мл.) [95% ДИ, 8,54-11,64 нг / мл], достоверно отличалось от показателя у детей 1л.-2л. ($7,72 \pm 0,55$ нг / мл) ($p < 0,05$) [95% ДИ, 6,22-11,34 нг / мл] и 1мес.-1г. ($5,0 \pm 0,76$ нг / мл) ($p < 0,05$) [95% ДИ, 3,29-6,85 нг / мл], соответственно. Среди детей основной группы у представителей мужского пола галектин 3 составил $9,84 \pm 1,21$, [95% ДИ, 7,86-11,82] нг / мл, тогда как у девочек данный маркер был в 1,5 раза меньше ($6,3 \pm 0,95$ [95% ДИ, 4,78-7,28] нг / мл ($p < 0,05$)). При ППН наблюдалась такая же тенденция (у мальчиков - $4,01 \pm 0,94$ [95% ДИ, 2,98-5,05] нг / мл, у девочек - ($2,78 \pm 0,83$) [95% ДИ, 1,28-4,28] нг / мл) ($p < 0,05$)).

Установлено, что достоверно значимым был показатель галектина 3 у детей основной группы, у которых ренально-кортикальный индекс выше 0,17 ($9,67 \pm 1,92$) [95% ДИ, 8,17-11,23 нг / мл], чем у детей группы сравнения, у которых показатель РКИ был в пределах нормы ($4,36 \pm 1,17$) [95% ДИ, 3,42-5,3] нг / мл ($p < 0,01$)). Вместе с тем, у 7 обследованных с ППН мы установили, что с повышением РКИ также повышался уровень галектина 3 ($4,56 \pm 1,02$ нг / мл), однако он был достоверно ниже, чем у детей с вторичным генезом заболевания ($p < 0,01$)). Установлено, что с увеличением продолжительности воспалительного процесса в почках увеличивался уровень показателя фиброобразования.

Выводы. Плазменная концентрация галектина 3 достоверно выше у детей с пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, чем у детей с первичным пиелонефритом, что указывает на возможное фиброобразование в почках. При ВПН у большинства детей (76,02%) установлено повышение показателя галектина 3 при увеличении ренально-кортикального индекса. Установлено, что с увеличением продолжительности пиелонефрита повышались уровни профибротичного показателя, что указывает на необходимость определения галектина 3 у детей раннего возраста как маркера раннего фиброобразования.

Ключевые слова: пиелонефрит; пузырно-мочеточниковый рефлекс; дети раннего возраста; галектин 3.

from the 2nd to 3rd years old. (10.3 ± 1.34 ng / ml.) [95% CI, 8.54-11.64 ng / ml] significantly differed from that in children in the 1st to 2nd years old. (7.72 ± 0.55 ng / ml) ($p < 0.05$) [95% CI, 6.22-11.34 ng / ml] and 1 ms -1. (5.0 ± 0.76 ng / ml) ($p < 0.05$) [95% CI, 3.29-6.85 ng / ml], respectively. Among the children of the main group of male subjects, the galectin 3 was 9.84 ± 1.21 , [95% CI, 7.86-11.82] ng / ml, while in girls this marker was 1.5 times less (6.3 ± 0.95 [95% CI, 4.78-7.28] ng / ml ($p < 0.05$)). The same tendency was observed in primary pyelonephritis (in males - 4.01 ± 0.94 [95% CI, 2.98-5.05] ng / ml, in girls - (2.78 ± 0.83) [95% CI, 1.28-4.28] ng / ml) ($p < 0, 05$)).

It was found that the value of galectin 3 in the main group was significantly more significant, in which the renal cortical index was higher than 0.17 (9.67 ± 1.92) [95% CI, 8.17-11.23 ng / ml] than in the children of the comparison group in which the renal-cortical index was within the normal range (4.36 ± 1.17) [95% CI, 3.42-5.3] ng / ml ($p < 0.01$)). At the same time, in 7 patients with primary pyelonephritis, we found that with increase of the renal cortical index, the level of galectin 3 (4.56 ± 1.02 ng / ml) also increased, however, it was significantly lower than in children with secondary genesis of the disease ($p < 0.01$)). It was established that with an increase in the duration of the inflammatory process in the kidneys, the level of the index of fibrosis was increased.

Conclusions. Plasma concentrations of galectin-3 are significantly higher in children with pyelonephritis at the background of bladder-ureteral reflux than in children with primary pyelonephritis, which indicates a possible fibrosis in the kidneys. In the majority of children with secondary pyelonephritis (76.02%), the increase of the index of galectin 3 with an increase in the renal cortical index was established. It was found that with increasing duration of pyelonephritis, levels of preceding of fibrose index increased, indicating the necessity to determine galletin 3 in young children as a marker for early fibrosis.

Key words: pyelonephritis; vesicoureteral reflux; children of early age, galectin3.

Контактна інформація:

Токарчук Надія Іванівна - д.мед.н, професор кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

Контактна адреса: вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна.

Контактний телефон: +380674963472.

e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net

Одарчук Ірина Володимирівна - асистент кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м.Вінниця, Україна).

Контактна адреса: вул. Кам'янецька, 94; м. Хмельницький, Україна.

Контактний телефон: +380632961848.

e-mail: ira-vlad@ukr.net.

ORCID: orcid.org/0000-0002-6484-1525

Вижга Юлія Віталіївна – асистент кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м.Вінниця, Україна).

Контактна адреса: вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.

Антонець Тетяна Іванівна – асистент кафедри пропедевтики дитячих захворювань Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м.Вінниця, Україна).

Контактна адреса: вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.

Старинець Людмила Сергіївна – завідувач відділення для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої лікарні (м. Вінниця, Україна)

Контактна адреса: вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.

Контактная информация:

Токарчук Надежда Ивановна - д.мед.н, профессор кафедры педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова (г. Винница, Украина)

Контактный адрес: ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21018, Украина.

Контактный телефон: +380674963472.

e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net

Одарчук Ирина Владимировна - ассистент кафедры педиатрии факультета последипломного образования Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова (г. Винница, Украина).

Контактный адрес: ул. Каменицкая, 94; г. Хмельницкий, Украина.

Контактный телефон: +380632961848.

e-mail: ira-vlad@ukr.net

ORCID: orcid.org/0000-0002-6484-1525

Выжга Юлия Витальевна - ассистент кафедры педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова (г.Винница, Украина).

Контактный адрес: ул. Пирогова, 56, г.. Винница, 21018, Украина.

Антонец Татьяна Ивановна - ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова (г.Винница, Украина).

Контактный адрес: ул. Пирогова, 56, г.. Винница, 21018, Украина.

Старинець Людмила Сергеевна - заведующая отделением для детей раннего возраста Винницкой областной детской больницы (г. Винница, Украина)

Контактный адрес: ул. Пирогова, 56, г.. Винница, 21018, Украина.

Contact Information:

Tokarchuk Nadezhda - MD, professor of the Department of Pediatrics N1 of the Vinnytsia National Medical University named after N.I. Pirogov (Vinnitsa, Ukraine)

Contact address: st. Pirogova, 56, Vinnitsa, 21018, Ukraine.

Contact phone: +380674963472.

e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net

Odarchuk Irina - Assistant of the Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsia National Medical University named after N.I. Pirogov (Vinnitsa, Ukraine).

Contact address: st. Kamenetskaya, 94; Khmelnytsky, Ukraine.

Contact phone: +380632961848.

e-mail: ira-vlad@ukr.net

ORCID: orcid.org/0000-0002-6484-1525

Vyzhga Yulia - Assistant of the Department of Pediatrics N2 of the Vinnytsia National Medical University named after N.I. Pirogov (Vinnitsa, Ukraine).

Contact address: st. Pirogova, 56, g. Vinnitsa, 21018, Ukraine.

Antonec Tatyana - Assistant professor of propaedeutics of children's diseases of the Vinnytsia National Medical University named after N.I. Pirogov (Vinnitsa, Ukraine).

Contact address: st. Pirogova, 56, g. Vinnitsa, 21018, Ukraine.

Starinec Lyudmila - head of the department for young children of Vinnytsia regional children's hospital (Vinnitsa, Ukraine)

Contact address: st. Pirogova, 56, g. Vinnitsa, 21018, Ukraine.

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.735-007-036.1-092-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.12

РЕТИНОПАТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ. ПАТОГЕНЕЗ. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ. ЧАСТЬ 1. ФАКТОРЫ РИСКА

*Я.И.Пенишкевич, Ю.Д.Годованец,
И.В.Кошурба**

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», КМУ Городской клинический родильный дом №1 г.Черновцы* (г. Черновцы, Украина)

Резюме. Незрелая сетчатка у преждевременно родившихся детей особо восприимчива к повреждениям, которые нарушают нормальное нейро-сосудистое развитие, способствуя развитию ретинопатии недоношенных. Подавление факторов роста из-за гипероксии и потеря материнско-эмбрионального взаимодействия приводят к задержке васкуляризации сетчатки (фаза 1). Впоследствии, все более метаболически активная, но еще плохо васкуляризованная сетчатка становится всё более подверженной негативному влиянию гипоксии, что способствует активированной фактором роста вазопротиферации (фаза 2), которая может привести в конечном итоге к отслойке сетчатки. У глубоко недоношенных новорождённых регулируемая кислородная терапия несколько снижает, но не устраняет риск развития ретинопатии недоношенных. Идентификация и контроль факторов, способствующих развитию ретинопатии недоношенных, являются основополагающими для предотвращения прогрессирования в тяжёлое, угрожающее зрению заболевание и предупреждение сопутствующей патологии, с которой данное заболевание имеет модифицированные факторы риска. Стратегии предотвращения ретинопатии недоношенных направлены на оптимизацию концентрации поступающего кислорода, питания и нормализацию концентрации основных факторов, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 и ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, наряду с ограничением эффектов инфекции и воспаления, для нормального роста и нервно-сосудистого развития.

Ключевые слова: глаз; ретинопатия преждевременно рожденных; патогенез; факторы риска.

Введение

Ретинопатия недоношенных была впервые выявлена у преждевременно рожденных младенцев в конце 1940-х годов. Патология, первоначально именуемая «ретролентальной фиброплазией», характеризовалась полной отслойкой сетчатки позади хрусталика. Причиной этой первой волны ретинопатии недоношенных была кислородная терапия, которая использовалась для улучшения выживаемости преждевременно рожденных младенцев [1], однако способствовала развитию слепоты. [2]

Уровень оптимальной оксигенации ребёнка, снижающий риск развития ретинопатии недоношенных относительно показателей выживаемости все еще остаётся неизвестным. Исследования [3,4] сравнивали различные уровни кислородного насыщения, но не фактический уровень кислородного обеспечения пациента. Низкий уровень оксигенации способствует росту показателей летальности, однако выбор концентрации кислорода и оптимального времени его применения у новорождённых остаются пока без окончательного ответа. Развитие ретинопатии у недоношенных на фоне применения кислорода в развитых странах в настоящее время сохраняется, в том числе, из-за улучшения выживания младенцев с чрезвычайно низким гестаационным возрастом и ЭНМТ [4], которые тем более находятся в группе высокого риска заболевания. В некоторых развивающихся странах до сих пор используют при лечении 100% концентрацию кислорода, что является риском развития тяжелой ретинопатии и у более зрелых младенцев.

В тех клиниках с высокоспециализированной помощью новорожденным в отделениях интенсивной терапии большинство случаев ретинопатии недоношенных встречается у новорождённых с чрезвычайно "низким гестаационным возрастом" (гестаационный возраст при рождении менее 28 недель). Факторы риска заболевания, начиная с антенатального периода, влияют на васкуляризацию незрелой сетчатки у чрезвычайно низким гестаационным возрастом, что существенно ускоряет развитие заболевания [5-11] с возможными различными проявлениями в зависимости от её стадий. Идентификация постнатальных факторов, влияющих на риск возникновения и течения ретинопатии недоношенных, могут позволить неонатологам и офтальмологам попытаться предупредить развитие болезни и ограничить влияние сопутствующей патологии, усугубляющей имеющиеся факторы риска.

Эпидемиология

Во всем мире приблизительно 10% детей, рождённых преждевременно (с гестаационным возрастом менее 37 полных недель) [12]. Рождение ранее физиологического срока гестации – самая частая причина неонатальной смертности, [13] и вторая по частоте причина смертности детей в возрасте до 5 лет [14].

Сравнение частоты ретинопатии недоношенных в популяционных исследованиях остается затруднительным вследствие существенной вариабельности проектов исследования, гестаационного возраста включенных в исследование младенцев, уровней выживаемости и используемого лече-

ния. Проспективное исследование в Швеции [15] на младенцах с гестационным возрастом менее 27 недель при рождении относительно ретинопатии недоношенных показало общие цифры заболеваемости – до 73% (368/506), и частоту случаев тяжелой ретинопатии недоношенных – до 35% (176/506). Исследования в Норвегии [16] младенцев с гестационным возрастом менее 28 недель при рождении выявили ретинопатию у недоношенных в 33% случаев (95/290). Исследования в Бельгии [17], в которое были включены младенцы с гестационным возрастом менее 27 недель при рождении, сообщили о тяжелой ретинопатии недоношенных в 26% (45/175) случаев. Исследование из Австралии и Новой Зеландии [18] младенцев с гестационным возрастом менее 29 недель при рождении сообщили о тяжелой ретинопатии недоношенных в 10% (203/2105) случаев. Исследование в Австрии [19] сообщает о тяжелом заболевании в 16% (50/316) случаев у младенцев с гестационным возрастом менее 27 недель при рождении. В исследовании в Финляндии [20] у новорожденных с весом при рождении меньше 1000 г тяжелая ретинопатия недоношенных была выявлена только в 5-10% случаев (общее количество не указывалось).

Стратегия поиска и критерии отбора.

A. Hellström [71] произвели поиск в системе PubMed, используя термины «ретинопатия недоношенных», «сосудистое развитие сетчатки», «факторы риска ROP», «омега полиненасыщенные жирные кислоты», «кислород», «VEGF», «эритропоэтин», «IGF-1», "постнатальный рост", «воспаление», и "инфекция" в различных комбинациях. Выявлено, что оценка распространенности в популяционных исследованиях различается даже среди стран, имеющих схожие подходы к интенсивной терапии новорожденных. Эти различия можно частично объяснить разницей в частоте выживаемости младенцев с высоким риском ретинопатии недоношенных, рожденных в раннем гестационном возрасте, например в Швеции в сроке 22-23 недель – 11,5% выживших детей [15] по сравнению с 0-6% выживших в других исследованиях [16-22].

Альтернативой неоднородному и прерывистому сбору данных во многих странах или регионах может стать случайное выявление случаев тяжелой болезни в пределах одной географической территории [23,24]. В Швеции ныне ведется реестр (SWEDROP) для всех детей, подлежащих скринингу относительно ретинопатии недоношенных, который используется для определения частоты заболевания [25]. В целом полученные данные позволяют предположить, что частота выявления ретинопатий со временем может существенно измениться [7, 26-30], что может связано с увеличением частоты выживания преждевременно рожденных младенцев с высоким риском заболевания в связи с повышением эффективности методов интенсивной терапии новорожденных. Однако частота может также увеличиться, если оказание помощи новорожденным будет достаточной, чтобы спасти жизнь, но недостаточной для предупреждения заболевания [31,32].

Патогенез ретинопатии.

Ретинопатия недоношенных может быть обусловлена задержкой нормального нейронального и сосудистого развития сетчатки у преждевременно рожденных младенцев с формированием, в конечном итоге, патологических компенсаторных механизмов, приводящих к aberrантной васкуляризации сетчатки. Чем более глубокая незрелость при рождении, а также, задержка развития вследствие воздействия на сетчатку неблагоприятных внешних факторов, тем более агрессивной является поздняя патологическая реакция.

У болезни есть две послеродовые фазы [5,6,11], возможно с предшествующей префазой [10] родового повышения чувствительности вследствие развивающегося воспаления. Понимание этих фаз и их причин могло бы позволить идентифицировать оптимальную послеродовую помощь в данном конкретном клиническом случае.

В 1952 Patz и др. [34] в клиническом исследовании выявили связь между использованием очень высоких концентраций кислорода и развитием ретинопатии недоношенных. Ashton [35] тогда предложил ввести понятие кислородной токсичности (фаза 1), сопровождаемой вызванной гипоксией и вазопротиферацией (фаза 2) на модели кошек. И в экспериментальных, и в клинических исследованиях [11,36,37] гипероксия является важным фактором задержки сосудистого роста в фазе 1.

Отмечено, что даже комнатный воздух может вызвать гипероксию по сравнению с внутриутробной средой, где среднее значение кислородного давления составляет менее 50 мм рт.ст. во второй половине беременности [38]. Еще более важен тот факт, что дополнительное назначение кислорода преждевременно рожденным детям, имеющим респираторный дистресс-синдром, может привести к патологически высокому насыщению кислорода. Гипероксия приводит к подавлению ангиогенных факторов роста, особенно эритропоэтина [39,40] и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), [41], что, в свою очередь, вызывает прекращение роста сосудов сетчатки и изменения определенной части существующих сосудов сетчатки [42] (процесс, который был частично подтвержден на модели мышей с исследованием VEGF и эритропоэтина) [39-42]. Некоторые исследователи [43] предполагают, что у более зрелых младенцев воздействие высоких концентраций кислорода вызывает изменения существующих сосудов, чего не наблюдается при контролируемой подаче кислорода, что главным образом и вызывает прекращение роста сосудов.

Подобно преждевременно рожденным младенцам, у новорожденных кошек [34], крыс [44] и мышей [36] имеется неполная васкуляризация сетчатки при рождении, и кислород может быть использован для индукции потери сосудов сетчатки. Однако, в отличие от преждевременно рожденных младенцев, развивающаяся стадия в родах у этих животных адекватна их видам. У человеческих младенцев, рожденных перед завершением третьего триместра беременности, отсутствует инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) [45], обычно присутствующий в оптимальных концентрациях внутриутробно, или при рождении определяется в недостаточном количестве, что

также может способствовать задержке сосудистого роста. IGF-1 является критически важным для нормального роста и развития многих тканей, включая мозг и кровеносные сосуды. Кроме того, потеря материнских предоставленной ω - длинной цепи полиненасыщенных жирных кислот, можно, играет роль в патогенезе развития ретинопатии недоношенных [46,47].

В случаях тяжелой болезни фаза 2 начинается, когда все более метаболически активная сетчатка, прежде плохо васкуляризованная (что обусловлено подавлением роста сосудов в фазе 1), реализует негативные проявления гипоксии. В ответ на вызванное гипоксией увеличение VEGF и эритропоэтина фаза 2 характеризуется в большей степени пролиферацией кровеносных сосудов [48,49]. Новообразованные сосуды плохо перфузируют сетчатку и являются негерметичными, что приводит к формированию волокнистого рубца и отслойки сетчатки. У большинства преждевременно рожденных младенцев ретинопатия регрессирует спонтанно и сетчатка обычно васкуляризуется довольно нормально, хотя нейрональные дефициты (потеря функции фоторецепторов) могут оставаться даже при средней степени поражения [50].

Переход между фазой 1 и 2, вероятно, зависит от постменструального возраста младенца, а не постнатального возраста. В исследовании младенцев с весом менее 1251 г начало заболевания возникло в постменструальном возрасте примерно 30 недель и достигло максимума в постменструальном возрасте 36-38 недель, независимо от гестационного возраста при рождении. Это важное обнаружение предполагает, что начало ретинопатии недоношенных детей соответствует более постменструальному возрасту, чем постнатальному возрасту [51], что указывает на связь между запрограммированным временем развития и патогенезом заболевания. Однако эта связь не является очевидной у чрезвычайно преждевременно родившихся детей. В исследовании младенцев с гестационным возрастом при рождении от 22 до 26 недель и 6 дней начало сосудистых изменений в сетчатке более коррелировало с послеродовым возрастом (среднее значение 8,6-9,6 недель), чем с постменструальным, что также свидетельствует, что преждевременное рождение имеет дополнительный риск развития ретинопатии недоношенных [52].

Развитие ретинопатии недоношенных также может быть связано с воздействием на организм очень высоких концентраций кислорода даже у почти доношенных новорожденных. Даже у относительно зрелых преждевременно рожденных младенцев (гестационный возраст при рождении 31,7 недель (28-35 недели), наблюдали потерю сосудов сетчатки (фаза 1) и прогрессирующую неоваскуляризацию в тяжелой зоне 1 (фаза 2) в случае использования при проведении лечения после рождения 100% кислорода [43].

В некоторых случаях факторы, вызывающие рождение до срока, могут также способствовать нарушениям внутриутробного нервно-сосудистого развития сетчатки. Антенатальные факторы, такие как плацентарная инфекция и воспаление [53], могут предрасполагать эмбриональную сетчатку

к развитию тяжелой ретинопатии недоношенных, что обусловлено повышенной чувствительностью с формированием предфазы заболевания [10].

Факторы риска.

Кислород. Вопрос сбалансированности между кислородной дотацией при лечении новорожденных в раннем постнатальном периоде с целью повышения выживаемости и допустимым уровнем концентрации кислорода, позволяющим предотвратить негативное влияние на сосуды в фазе 1 ретинопатии недоношенных, остается нерешенным, но очень важным в неонатологии.

В исследовании показано, что после того, как первая волна ретинопатии недоношенных при использовании 100% кислорода вызвала у даже более зрелых преждевременно рожденных младенцев слепоту, концентрация кислорода в воздушной смеси была ограничена до 50%, что в результате привело к 16 смертельным исходам [54]. Какие факторы определяют лучшее насыщение кислорода в организме новорожденных с учетом гестационного возраста, но предупреждают, в частности, фазы развития ретинопатии, остается неизвестным, хотя гипероксия может иметь различные эффекты во время фазы 2 (фаза сосудистой пролиферация), более выраженные, чем в фазе 1.

Влияние кислорода в фазах ретинопатии 1 и 2.

Несколько обзорных исследований [55-57] изучали уровень насыщения кислородом (пульсоксиметрия, SpO₂) во время фазы 1 ретинопатии недоношенных, сопровождавшейся прогрессированием тяжести заболевания, относительно частоты осложнений, приведших к летальным исходам, хотя ни один из обозначенных факторов не имел окончательного преимущества в аспекте обсуждаемого. Tin и др. [55] сообщили, что у младенцев с гестационным возрастом при рождении менее 28 недель, имевших уровень насыщения кислородом в пределах 88-98%, у которых в течение первых 8 недель жизни была диагностирована ретинопатия недоношенных в 4 случаях, было так же часто, как и у тех детей, имевших уровень сатурации кислорода 70-90%. Никаких различий относительно количества выживших детей, а также, развития детского церебрального паралича, выявлено не было.

В американском национальном обзоре [56] у младенцев с весом при рождении менее 1500 г, имевших максимальный уровень SpO₂ (> 98%) в первые 2 недели после рождения, в 5,5% случаев была выявлена тяжелая ретинопатия, по сравнению с 3,0% у тех новорожденных, у которых максимальный SpO₂ был 98% и меньше (p < 0,05). При значениях SpO₂ более 92% в возрасте более 2 недель 3,3 % младенцев нуждались в лечении ретинопатии недоношенных по сравнению с 1,3% детей в случаях, когда SpO₂ составляли 92% и меньше (p < 0,0001). Стадию 3 и более высокую степень тяжести заболевания наблюдали в 5,5% случаев из числа младенцев с более высокими значениями сатурации кислорода и в 2,4% случаев у тех, которые имели более низкие значения (p < 0,0005). В исследовании у 1544 младенцев, весивших менее 1000 г при рождении, Sun [57] сообщил, что сравнение значений SpO₂ при сатурации более 95% с теми случаями, где значения SpO₂

были 95% и менее, была выявлена более редкая частота развития ретинопатии недоношенных в фазе 3 (10% против 29%) и в меньшем количестве была необходимость хирургической коррекции сетчатки (4% против 12%), а также, более низкая частота хронических заболеваний легких (27% против 53%) и, соответственно, показатели летальности (17% против 24%).

Уровень значений SpO₂ 85-89% и 91-95% сравнивались в двух больших, мультицентровых, двойных слепых, рандомизированных контролируемых исследованиях. Исследование SUPPORT [3,4] включало 1316 младенцев, рожденных в гестационном возрасте от 24 до 27 недель 6 дней. При сравнении группы с «высокой сатурацией кислорода» и младенцев группы с «низкой сатурацией кислорода» было отмечено незначительное увеличение летальности (20% против 16%, $p=0,04$), и значительно меньшее количество случаев тяжелой ретинопатии недоношенных (9% против 18%, $p<0,001$). Совместный метаанализ (NeOProm), который включает данные младенцев из SUPPORT исследования, BOOST-II исследования из Австралии, BOOST исследования из Новой Зеландии, BOOST-II исследования из Великобритании и исследования COT в ближайшем времени будут опубликованы [58].

Теоретически кислород в фазе 2 ретинопатии недоношенных может подавлять высокие концентрации кислород-регулируемых факторов роста, таких как VEGF, вызывающих пролиферативную стадию заболевания. Несколько исследований изучали это предположение. Исследователи в STOP-ROP проекте [59] сообщили об отсутствии перехода предпороговой ретинопатии недоношенных в пролиферативную стадию вследствие увеличения концентрации кислорода до 96-99% в сравнении с обычными 89-94% в течение, по крайней мере, 2 недель. Однако увеличение процента кислорода сопровождалось возрастанием количества легочных осложнений. В BOOST контролируемом Австралийском исследовании [60] 358 младенцев с гестационным возрастом менее 30 недель, имевших кислородную зависимость на 32 неделе, было изучено влияние различных вариантов сатурации кислорода во время фазы 2 ретинопатии недоношенных. Сравнивая диапазоны SpO₂ в пределах 91-94% и 95-98% исследователи сообщили об отсутствии различий на протяжении 12 месяцев в количестве младенцев с различными формами заболевания.

Эти исследования окончательно не выявили преимуществ в лечении при высоком процентном содержании кислорода в фазе 2. В метаанализе десяти исследований Chen и др. [61] показали, что чувствительность к кислороду различна в различных стадиях ретинопатии недоношенных: низкая сатурация кислорода (70-96%) в течение первых нескольких послеродовых недель и

высокая сатурация (94-99%) в постменструальном возрасте 32 недель и старше в равной степени были связаны с более низким риском перехода в тяжелую ретинопатию у преждевременно рожденных детей.

С высоким риском ретинопатии недоношенных связаны также колебания в концентрациях кислорода в течение первых нескольких недель жизни [44, 62-66]. Дополнительно высокий уровень неустойчивой гипоксии в течение первых 8 недель жизни связан с развитием позже более тяжелой формы заболевания [67,68].

Хотя отсутствуют отдельные исследования, подводящие итог относительно вопроса наилучшего уровня SpO₂, использование различных уровней кислородной дотации должны быть различны в зависимости от различных стадий ретинопатии недоношенных. Строгий контроль количества кислорода, необходимого для снижения повреждающего действия гипоксии и гипероксии и предотвращения нежелательных эффектов высокой сатурации кислорода в фазе 1, вероятно, являются наиболее многообещающими стратегиями в предотвращении развития ретинопатии преждевременно рожденных, хотя и этот результат следует сопоставить с развитием других осложнений, таких как детский церебральный паралич и смерть новорожденного [69,70]

Рекомендации для дальнейшего развития научного направления.

Ретинопатия преждевременно рожденных детей остаётся очень актуальной в неонатологии. Необходима разработка международных стандартов по тактике постнатального ведения с целью снизить риск заболевания, частота которого существенно отличается между странами. Хотя отслойка невазуляризованной сетчатки, согласно критериям ETROP, уменьшает частоту слепоты у детей, многие из получавших лечение пациентов не достигли хорошей остроты зрения. Профилактика заболевания путём сокращения факторов риска, разрушающих нормальную васкуляризацию сетчатки, вероятно будет более эффективной, чем позднее лечение неоваскуляризации, не только относительно зрения, но также и другой сопутствующей патологии при преждевременных родах. Тщательный контроль сатурации кислорода, нормализация плазменной концентрации IGF-1, обеспечение адекватного питания, минимизация гипергликемии и использование инсулина, нормализация концентрации ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, а также, предупреждение негативного влияния инфекции и воспаления могут способствовать адекватному постнатальному развитию и улучшению невральное и сосудистого развития сетчатки. В ближайшем десятилетии мы надеемся увидеть развитие также и других новых подходов в лечении для предотвращения данного заболевания у новорожденных детей.

Литература

1. Silverman WA. Retrolental fibroplasia: a modern parable. New York: Grune & Stratton; 1980.
2. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasias: a clinical approach. Med J Aust. 1951 Jul 14;2(2):48-50.
3. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010 May 27;362(21):1959-69. doi: 10.1056/NEJMoa0911781.
4. Stenson B, Brocklehurst P, Tamow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in

- extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2011 Apr 28;364(17):1680-2. doi: 10.1056/NEJMc1101319.
5. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis.* 2007;10(2):133-40. doi: 10.1007/s10456-007-9066-0.
 6. Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol.* 2009 Mar-Apr;24(2):77-81. doi: 10.1080/08820530902800314.
 7. Rivera JC, Sapienza P, Joyal JS, Duhamel F, Shao Z, Sitaras N, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology.* 2011;100(4):343-53. doi: 10.1159/000330174.
 8. Raghuvver TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology.* 2011;100(2):116-29. doi: 10.1159/000322848.
 9. Mataftsi A, Dimitrakos SA, Adams GG. Mediators involved in retinopathy of prematurity and emerging therapeutic targets. *Early Hum Dev.* 2011 Oct;87(10):683-90. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.05.009.
 10. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Feb;17(1):26-9. doi: 10.1016/j.siny.2011.08.007.
 11. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2012 Dec 27;367(26):2515-26. doi: 10.1056/NEJMra1208129.
 12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
 13. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010 Feb 23;10(Suppl 1):1. doi: 10.1186/1471-2393-10-S1-S1.
 14. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012 May 11;379(9832):2151-61. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60560-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1).
 15. Austeng D, Källén KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmström GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol.* 2009 Oct;127(10):1315-9. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.244.
 16. Markestad T, Kaarensen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005 May;115(5):1289-98.
 17. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol.* 2004 Feb;88(2):239-42.
 18. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics.* 2005 Apr;115(4):990-6.
 19. Weber C, Weninger M, Klebermass K, Reiter G, Wiesinger-Eidenberger G, Brandauer M, et al. Mortality and morbidity in extremely preterm infants (22 to 26 weeks of gestation): Austria 1999-2001. *Wien Klin Wochenschr.* 2005 Nov;117(21-22):740-6.
 20. Tømmiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics.* 2007 Jan;119(1):29-36.
 21. Fledelius HC, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000 Jun;78(3):359-61.
 22. Lundqvist P, Källén K, Hallström I, Westas LH. Trends in outcomes for very preterm infants in the southern region of Sweden over a 10-year period. *Acta Paediatr.* 2009 Apr;98(4):648-53. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01155.x.
 23. Haines L, Fielder AR, Scrivener R, Wilkinson AR. Retinopathy of prematurity in the UK I: the organisation of services for screening and treatment. *Eye (Lond).* 2002 Jan;16(1):33-8.
 24. Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 May;90(3):240-4.
 25. Holmström GE, Hellström A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. *Arch Ophthalmol.* 2012 Nov;130(11):1418-24. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.2357.
 26. Tan SZ, Dhaliwal C, Becher JC, Fleck B. Trends in the incidence of retinopathy of prematurity in Lothian, south-east Scotland, from 1990 to 2009. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Jul;97(4):310-1. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-301464.
 27. Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S, Manktelow BN, Woodruff G, Draper ES, et al. Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10-year period. *Pediatrics.* 2004 Jun;113(6):1653-7.
 28. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol.* 2008 Mar;92(3):320-5. doi: 10.1136/bjo.2007.126201.
 29. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol.* 2009 Sep;148(3):451-8. doi: 10.1016/j.ajo.2009.04.018.
 30. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012 Jan-Feb;40(1):93-9. doi: 10.1111/j.1442-9071.2011.02724.x.
 31. Zin AA, Moreira ME, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics.* 2010 ; 126: e410-17.
 32. Darlow BA, Zin AA, Beecroft G, Moreira ME, Gilbert CE. Capacity building of nurses providing neonatal care in Rio de Janeiro, Brazil: methods for the POINTS of care project to enhance nursing education and reduce adverse neonatal outcomes. *BMC Nurs.* 2012 Mar 12;11:3. doi: 10.1186/1472-6955-11-3.
 33. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Dec;49(12):5177-82. doi: 10.1167/iovs.08-2584.
 34. Patz A, Hoek LE, De la Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia: I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol.* 1952 Sept;35(9):1248-53.
 35. Ashton N. Pathological basis of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol.* 1954 Jul;38(7):385-96.
 36. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 Jan;35(1):101-11.
 37. Connor KM, Krah NM, Dennison RJ, et al. Quantification of oxygen-induced retinopathy in the mouse: a model of vessel loss, vessel regrowth and pathological angiogenesis. *Nat Protoc.* 2009;4(11):1565-73. doi: 10.1038/nprot.2009.187.
 38. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Oct;161(4):996-1001.

39. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest*. 2008 Feb;118(2):526-33. doi: 10.1172/JCI33813.
40. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Willett KL, Aspegren OP, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization by erythropoietin siRNA in a mouse model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Mar;50(3):1329-35. doi: 10.1167/iovs.08-2521.
41. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Jan 31;92(3):905-9.
42. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1996 Oct;114(10):1219-28.
43. Shah PK, Narendran V, Kalpana N. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in large preterm babies in South India. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Sep;97(5):F371-5. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-301121.
44. Penn JS, Tolman BL, Lowery LA. Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Mar;34(3):576-85.
45. Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003 Nov;112(5):1016-20.
46. Connor KM, Sangiovanni JP, Löfqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007 Jul;13(7):868-873. doi: 10.1038/nm1591.
47. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics*. 2011 Feb;127(2):223-8. doi: 10.1542/peds.2010-2427.
48. Aiello L.P., Pierce E.A., Foley E.D., Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Nov 7;92(23):10457-61.
49. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005 Aug 25;353(8):782-92.
50. Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A, Akula JD. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res*. 2009 Nov;28(6):452-82. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.06.003.
51. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991 Nov;98(11):1628-40.
52. Austeng D, Källén KB, Hellström A, Jakobsson PG, Johansson K, Tornqvist K, et al. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2011 Feb;129(2):167-72. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.346.
53. Chen ML, Allred EN, Hecht JL, Onderdonk A, VanderVeen D, Wallace DK, et al. Placenta microbiology and histology and the risk for severe retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Sep 1;52(10):7052-8. doi: 10.1167/iovs.11-7380.
54. Bolton DP, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet*. 1974 Mar 16;1(7855):445-8.
55. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Mar;84(2):106-10. doi: 10.1136/fn.84.2.F106.
56. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J Perinatol*. 2004 Mar;24(3):164-8.
57. Sun SC. Relation of target SpO2 levels and clinical outcome in ELBW infants on supplemental oxygen. *Pediatr Res*. 2002;51:350A.
58. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W. NeOProM: neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration study protocol. *BMC Pediatr*. 2011 Jan;11(1):6. doi: 10.1186/1471-2431-11-6.
59. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):295-310.
60. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):959-67. doi: 10.1056/NEJMoa023080.
61. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):1483-92. doi: 10.1542/peds.2009-2218.
62. Saito Y, Omoto T, Cho Y, Hatsukawa Y, Fujimura M, Takeuchi T. The progression of retinopathy of prematurity and fluctuation in blood gas tension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993 Mar;31(3):151-6. doi: 10.1007/BF00920938.
63. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet*. 1995 Dec 2;346(8988):1464-5.
64. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2004 Feb;24(2):82-7. doi: 10.1038/sj.jp.7211040.
65. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res*. 1994 Dec;36(6):724-31. doi: 10.1203/00006450-199412000-00007.
66. Penn JS, Henry MM, Wall PT, Tolman BL. The range of PaO2 variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Sep;36(10):2063-70.
67. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, Schutt A, Schluchter M, Cheruvu VK, et al. A higher incidence of intermittent hypoxic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2010 Jul;157(1):69-73. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.01.046.
68. Coleman RJ, Beharry KD, Brock RS, Abad-Santos P, Abad-Santos M, Modanlou HD. Effects of brief, clustered versus dispersed hypoxic episodes on systemic and ocular growth factors in a rat model of oxygen-induced retinopathy. *Pediatr Res*. 2008 Jul;64(1):50-5. doi: 10.1203/PDR.0b013e31817307ac.
69. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):339-45.
70. Castillo A, Deulofeu R, Critz A, Sola A. Prevention of retinopathy of prematurity in preterm infants through changes in clinical practice and SpO2 technology. *Acta Paediatr*. 2011 Feb;100(2):188-92. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02001.x.
71. Hellstrom A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445-57. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6.
72. Raghuvveer TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2011;100(2):116-29. doi: 10.1159/000322848.

**РЕТИНОПАТІЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ.
ПАТОГЕНЕЗ. МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ.
ЧАСТИНА 1. ФАКТОРИ РИЗИКУ**

*Я.І.Пенішкевич, Ю.Д.Годованець,
Кошурба І.В.**

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

Резюме. Незріла сітківка у передчасно народжених особливо сприйнятлива до пошкоджень, які переривають нейро-судинний розвиток, спричиняють розвиток ретинопатії недоношених. Реалізація чинників розвитку хвороби внаслідок гіпероксії і втрата материнської-ембріональної взаємодії призводять до затримки васкуляризації сітківки (фаза 1). Згодом все більш метаболічно активна, але ще погано васкуляризована сітківка стає гіпоксичною, що стимулюється фактором росту вазопліферації (фаза 2), що може призвести до відшарування сітківки. У дуже передчасно народжених немовлят контрольована подача кисню зменшує, але не усуває ризик ретинопатії недоношених дітей. Ідентифікація та контроль факторів, що сприяють розвитку ретинопатії недоношених, є основними для запобігання прогресування у важке, загрозливе зору захворювання і профілактики супутньої патології, з якою захворювання має модифіковані фактори ризику. Стратегії в запобігання ретинопатії недоношених будуть залежати від оптимізації кисневої насиченості, харчування, і нормалізації концентрації основних чинників, таких як інсуліноподібний фактор росту 1 і ω-3 поліненасичені жирні кислоти, так само як обмеження ефектів інфекції і запалення, що сприятиме нормальному росту і нервово-судинному розвитку.

Ключові слова: око; ретинопатія передчасно народжених; патогенез; фактори ризику.

Контактна інформація:

Годованець Юлія Дмитрівна - доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, Україна).
Контактна адреса: площа Театральна, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.
Контактний телефон: +38 (050) 6189959.
e-mail: yul.godovanets@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Контактная информация:

Годованец Юлия Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», (г. Черновцы, Украина).
Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г.Черновцы, 58000, Украина.
Контактный телефон: +38 (050) 6189959.
e-mail: yul.godovanets@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

**RETINOPATHY OF PREMATURE INFANTS.
PATHOGENESIS. MECHANISMS OF
DEVELOPMENT. PART1. RISK FACTORS**

*Ya.Penishkevich, Y.Hodovanets,
I.Koshurba**

Higher State Educational Establishment of
Ukraine «Bukovinian State Medical University»,
CMU City Clinical Maternity Hospital №1
Chernivtsi*
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. Immature retina born of premature infants are particularly susceptible to damage, which interrupt neuro-vascular development, leading to retinopathy of premature infants. Suppression of growth factors due to hyperoxia and the loss of maternal-fetal interactions lead to delay retinal vascularization (phase 1). Subsequently, still poorly vascularized retina becomes hypoxic and start a process of proliferation of blood vessels (phase 2). This process stimulated by growth factor and later it leads to detachment of retina. Controlled oxygen supply lead to reduce cases of retinopathy, but doesn't eliminate the disease. Identification and control of the factors contributing to the development of retinopathy of premature infants are fundamental in order to prevent progression to severe, sight-threatening disease and limiting comorbidities, which divides the modified disease risk factors. Strategies for preventing retinopathy of premature infants will depend on the optimization of the oxygen saturation power, and normalization of the concentration of the basic factors, such as insulin-like growth factor 1 and ω-3 polyunsaturated fatty acids, as well as limiting the effects of infection and inflammation to induce normal growth and restrict the suppression neurovascular development.

Key words: eye, retinopathy of premature children, pathogenesis, risk factors.

Contact Information:

Hodovanets Yuliya – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).
Contact Address: Teatralnaya Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.
Phone: +38 (050) 6189959.
e-mail: yul.godovanets@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

УДК 575,577.2:616,577

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.13

УЧАСТЬ МІКРО РНК У РАННЬОМУ РОЗВИТКУ ТВАРИН І ЛЮДИНИ

В.П. Пішак, М.О. Ризничук*

Національна академія педагогічних наук України

(м. Київ, Україна),

Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет»*

(м. Чернівці, Україна)

Резюме. В огляді розглянута роль мікроРНК на ранніх етапах онтогенезу.

Початок третього тисячоліття ознаменований революційним відкриттям місця і ролі специфічного класу (чи класів) малих некодуючих РНК (мкРНК) – різноманітного і досить поширеного типу молекул РНК, які не причетні до синтезу білка.

МікроРНК – клас коротких одноланцюгових нуклеотидних послідовностей регуляторних молекул РНК, є продуктами транскрипції коротких, некодуючих білків, генів і характеризуються низкою особливостей: малою довжиною (<200 нуклеотидів, у більшості 21-27 нуклеотидів), не приймають участі в синтезі білків, володіють типовим ефектом негативної регуляції і пригнічують експресію цілих генів.

Попередники мкРНК утворюються в ядрі клітини, а потім зазнають модифікації і переносяться до цитоплазми. Доведено, що вони причетні не тільки до репресії транспозонів, але і до регуляції ембріонального розвитку і захисту теломер. Дослідженням білка теплового шоку Hsp90 і Piwi доведено участь мкРНК у спрямуванні ембріонального розвитку внаслідок послідовної супресії генетичних варіацій з використанням епігенетичного механізму і гальмування активності транспозонів.

Людські ембріони виділяють мкРНК у культуральне середовище. Показано, що мкРНК-373, мкРНК-302 та ін. залучаються у процес диференціювання ембріональних стовбурових клітин у різні типи клітин трьох зародкових листків (ентодерми, мезодерми і ектодерми).

Стає все більш очевидним, що малі некодуючі РНК виконують ключову регуляторну роль у розвитку і функціонуванні організму на всіх етапах онтогенезу.

МікроРНК регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні шляхом сполучення зі специфічними послідовностями мРНК і значною мірою пригнічують трансляцію останніх.

Кожна мкРНК здатна регулювати сотні мРНК, що приймають участь у функціонуванні генів різних систем (нервової, імунної, ендокринної та ін.); генів, що контролюють експресію інших генів сигнальної системи і клітинного циклу тощо. Вони є регуляторами таких процесів як апоптоз, самовідновлення стовбурових клітин, росту та диференціювання клітин, забезпеченні цілісності останніх за рахунок сайленсингу генів, що призводить до зупинки трансляції та деградації мРНК.

Ключові слова: мкРНК; гени; ембріональний розвиток; онтогенез.

Рибонуклеїнові кислоти (РНК) – біоорганічні сполуки, полімери мононуклеотидів. До останнього часу розрізняли три типи РНК за розміром молекул, складом, порядком розташування нуклеотидів та функціями у біосинтезі білка. Це інформаційна РНК (іРНК, або матрична РНК – мРНК), транспортна РНК (тРНК) та структурна РНК (рибосомна РНК – рРНК). Функції всіх зазначених РНК пов'язані з різними фазами (стадіями) синтезу білка.

Раніше дотримувалися думки, що РНК у клітині виконує незначну роль, а саме, передача генетичної інформації від ДНК до білка. Малі некодуючі РНК вважалися продуктами деградації. Така усталена істина існувала впродовж другої половини минулого століття.

Початок третього тисячоліття ознаменований революційним відкриттям місця і ролі специфічного класу (чи класів) малих некодуючих РНК (мкРНК) – різноманітного і досить поширеного типу молекул РНК, які не причетні до синтезу білка. Виняткова роль у регуляції генів приналежить саме мкРНК, які містять 20-22 нуклеотиди.

Наприкінці 2001 р. три групи вчених [1,2,3], незалежно один від одного, запровадили термін мікроРНК для ендегенних малих некодуючих

РНК, до складу яких входять також lin-4 та let-7.

Для того, щоб РНК була віднесена до класу мікроРНК, вони повинні набути наступних характеристик: всі зрілі мікроРНК утворюються з довгих попередників мікроРНК внаслідок чисельних перетворень; попередники мікроРНК можуть бути перетворені у вторинні структури з високонегативною вільною енергією; мікроРНК розташовані всередині одного плеча вторинної шпилькової стуктури; немає внутрішніх петель чи випинань у комплексі мікроРНК/мікроРНК. У мікроРНК можливе невелике число неспівпадань, але по крайній мірі, має бути 16 співпадаючих пар основ у комплексі мікроРНК/мікроРНК.

МікроРНК – клас коротких одноланцюгових нуклеотидних послідовностей регуляторних молекул РНК, є продуктами транскрипції коротких, некодуючих білків, генів і характеризуються низкою особливостей: малою довжиною (<200 нуклеотидів, у більшості 21-27 нуклеотидів), не приймають участі в синтезі білків, їх зв'язок з білками – представниками родини Ago (Argonaute), володіють типовим ефектом негативної регуляції і пригнічують експресію цілих генів. Зважаючи на ці особливості, різні класи некодуючих мікроРНК можуть забезпечувати певні схеми генної регуляції [4].

Попередники мкРНК утворюються в ядрі клітини, а потім зазнають модифікації і переносяться до цитоплазми. Регуляція відбувається шляхом зв'язування комплексу мкРНК зі специфічними ділянками мРНК у цитоплазмі. Здебільшого, в одіоному транскрипті мкРНК-мішені в 3'-UTR може бути дві і більше ділянок зв'язування як з однією, так і різними мкРНК; ці сайти еволюційно консервативні [5]. Так, відбувається як репресія трансляції, так і деградація транскриптів мкРНК мішеней [6]. Завдяки цьому мкРНК здійснюють регуляцію етапів ембріогенезу та диференціювання тканин. Вони приймають участь в епігенетичних процесах, які призводять до «замовкання» генів на транскрипційному рівні. мкРНК регулюють експресію від 30% до 50% генів і контролюють всі фундаментальні клітинні процеси [5]. мкРНК розпізнає мРНК-мішені згідно певної специфічної нуклеотидної послідовності (seed region), що відповідає 7 нуклеотидам зрілої мкРНК за принципом комплементарності [7]. Таким чином, регуляція експресії генів здійснюється мкРНК, число яких у клітинах людини перевищує 2000. Кожна мкРНК контролює активність сотень генів, що кодуєть білки. У базі даних <http://mirdb.org> [8] для людини наводиться інформація про 703 мкРНК, для яких можливі 236543 мішені, що розташовані в різних генах (з них 16856 віднесені до унікальних). Ідентифіковано і перевірено експериментальним шляхом близько 321 генів мікроРНК [9].

Елементи мкРНК у свою чергу перебувають під генетичним контролем [10]. Кількість генів, що кодуєть мкРНК, очевидно, корелює зі складністю організму [11]. Гени мкРНК розташовані як поодиноці, так і у вигляді кластерів у міжгенних ділянках кодуєчих ланок, в інтронах (інтронні мкРНК) та транспозонних елементах [12].

Доведено, що мкРНК причетні не тільки до репресії транспозонів, але і до регуляції ембріонального розвитку і захисту теломер. Дослідженням білка теплового шоку Hsp90 і Piwi доведено участь мкРНК у спрямуванні ембріонального розвитку внаслідок послідовної супресії генетичних варіацій з використанням епігенетичного механізму і гальмування активності транспозонів [13].

Статеві клітини.

Доведена присутність некодуєчих РНК у спермі, однак найбільш повно охарактеризовано мкРНК. У сперміях людини досить поширена мкРНК-34с [14], яка має важливе значення для раннього розвитку ембріона і необхідна для першого поділу дроблення зиготи у мишей. Суттєве значення в ранньому ембріональному розвитку людини має Pri-miR-181 [15]. Рівень материнських мкРНК у зрілих ооцитах істотно переважає рівень батьківських мкРНК, які забезпечують процес запліднення і беруть участь в ембріогенезі: miR-10-A, miR-100, miR-184, miR-193a-5p, miR-297, miR-602, miR-625 [16]. Таким чином, якщо в сперміях відомо два різновиди мкРНК, в ооцитах – 7, то в ембріоні їх налічується понад 13 (miR-372, miR-141, miR-27b, miR-339-3p, miR-345, miR-191, miR-25, miR-302c, miR-181a, miR-645 та ін.) [17]. Людські ембріони виділяють мкРНК у культуральне середовище [18,19]. Показано, що мкРНК-373, мкРНК-302 та ін. залучаються у про-

цес диференціювання ембріональних стовбурових клітин у різні типи клітин трьох зародкових листків (ентодерми, мезодерми і ектодерми) [20].

Стає все більш очевидним, що малі некодуєчі РНК виконують ключову регуляторну роль у розвитку і функціонуванні організму на всіх етапах онтогенезу.

МікроРНК регулюють експресію генів на пост-транскрипційному рівні шляхом сполучення зі специфічними послідовностями мРНК і значною мірою пригнічують трансляцію останніх. Вони здатні гальмувати експресію генів чи елементів геному, що повторюються. Таке гальмування може відбуватися як на рівні транскрипції (шляхом зміни структури хромосом), так і трансляції. Транскрипція більшості мкРНК здійснюється РНК-полімеразою II (pol II) [21].

Експериментальними дослідженнями на модельних організмах доведена важлива участь мкРНК у переключенні програм експресії генів. Кожна мкРНК здатна регулювати сотні мРНК, що приймають участь у функціонуванні генів різних систем (нервової, імунної, ендокринної та ін.); генів, що контролюють експресію інших генів сигнальної системи і клітинного циклу тощо. Вони є регуляторами таких процесів як апоптоз, самовідновлення стовбурових клітин, росту та диференціювання клітин, забезпеченні цілісності останніх за рахунок сайленсінгу генів, що призводять до зупинки трансляції та деградації мкРНК. У людини з використанням біоінформаційного підходу число мкРНК, що володіють міжвидовою консервативністю коливається від 131 до 470, число генів-мішеней – від 3455 до 15274, число сайтів зв'язування – від 22837 до 284714 [22].

Таким чином, різний профіль експресії геному досягається завдяки функціонуванню складних внутрішньоклітинних регуляторних мереж, забезпечується транскрипційними чинниками і мікроРНК. І якщо транскрипційні чинники з'єднуються з промоторами генів, то зрілі мкРНК специфічно взаємодіють із нетрансльованою ділянкою мкРНК приблизно у 30% білок-кодуєчих генів тварин, у тому числі і гени транскрипційних чинників, що репресують рибосомальний синтез. Доведено, що частка генів, які кодуєть транскрипційні чинники, зростає з підвищенням рівня організації організмів. Так, в геномі мух і нематод близько 5% становлять гени транскрипційних чинників, а у мишей і людини – майже 10% [23,24].

Доведено, що мікроРНК кодуєть генами, а тому як кількість, так і якість роботи залежать від наявності/відсутності в їх структурі поліморфних варіантів, розташованих у регуляторних ділянках гена, сайтах зв'язування з мРНК генів-мішеней.

У тварин першими дослідженнями мкРНК були lin-4 і let-7, що регулюють час розвитку личинки *Caenorabditis elegans*. Якщо в генах, що кодуєть ці мкРНК, виникають мутації, затримується диференціація нервових і гіподермальних клітин.

Sempere I. et al. [25] описали профілі експресії 23 мкРНК в онтогенезі *Drosophila melanogaster* на стадіях ембріона, декількох форм личинок різного віку, стан перед заляльковуванням, лялечки та імаго жіночої статі. Авторами доведено, що

певні мкРНК синтезуються конститутивно в процесі всього онтогенезу (мкРНК-1, мкРНК-8), інші – тільки на стадії ембріона (мкРНК-2, мкРНК-3), мкРНК-34 – на стадії личинки і інтенсивно – на стадії імаго, тоді як мкРНК-125 та let-7 – тільки на стадії лялечки.

Ключову роль мкРНК в регуляції процесів розвитку доведено і в інших видів тварин – *Xenopus laevis*, *Danio rerio*.

Розпочаті дослідження ролі мкРНК в ембріональному розвитку ссавців. Так, у мишей нокаут гена, що кодує білок *Dicer*, один з ключових ферментів процесингу мкРНК, призводить до загибелі тварин на ранніх стадіях ембріонального розвитку.

Вивчається механізм регуляції мкРНК розвитку і функцій диференціювання клітин у людини.

У клітинах людини експресується понад 1600 мкРНК, які регулюють ембріональний розвиток [26]. Чисельними експериментальними дослідженнями доведено, що на різних стадіях онтогенезу експресуються різні мкРНК, які можуть модифікуватися не тільки генами задіяними в забезпеченні їх функціонування але і середовищними чинниками (стрес, рання травма, забруднення довкілля та ін.).

Останніми дослідженнями показано, що новий клас некодуєчих малих РНК, які взаємодіють з білками родини *Piwi* (piРНК) значною мірою експресуються, крім інших тварин, у зародкових клітинах ссавців і мух і призводять до посттранскрипційної деградації [13].

Нервова система.

МкРНК приймають важливу участь у розвитку нервової системи, функціонуванні синапсів і синаптичної пластичності. МікроРНК-124 у ссавців забезпечує диференціювання нейронів. Так, гени мкРНК-124а і мкРНК-9 за участі активатора транскрипції *STAT3* сприяють диференціюванню ембріональних стовбурових клітин у нейрони мозку. Показано, що в ембріональному мозку найбільш інтенсивно синтезується мкРНК-124, яка вибірково знижує рівень тих мРНК, які не властиві для нервових клітин [27,28]. У культурі клітин *Hela* людини miR-124 пригнічує експресію понад 100 генів, а також змінює специфічність сплайсингу РНК-транскриптів.

При формуванні нервової системи виявлено різноманітні генетичні дефекти пов'язані з мікроРНК: множинні порушення рівня експресії мкРНК, зміна роботи генів, їх біогенезу і функціонування (*Dicer* при хворобі Паркінсона, спіноцеребелярній атаксії 1-го типу); *FRM1* – при синдромі Туретта. Поліморфізм мкРНК також асоціюється з синдромом Туретта [29].

МікроРНК регулюють роботу генів, пов'язаних з розвитком цілої низки неврологічних захворювань [30]. Нейронні мкРНК-124, причетні до різних етапів формування нейронних зв'язків, утворення синапсу та його дозрівання. Шизофренія – психічне захворювання з генетичною схильністю зумовлене цілим кластером мкРНК-127, -134, -136, -154, -342, -345 [31].

Ін'єкція мкРНК-430 виправляє патологічне формування мозку риб *Danio rerio*, дефектних за геном *Dicer*, який необхідний для процесингу пре-мікроРНК [32].

У нематоди *Caenorhabditis elegans* мкРНК *lcy-6* регулює білатеральну асиметрію хемосенсорних нейронів.

Доведено на гризунах, що мкРНК регулюється в процесі ембріонального розвитку мозку [33].

Рогачев Е.И. [34] експериментально обґрунтував цілу низку мкРНК, які експресуються в головному мозку нормальних індивідів та хворих на шизофренію: мкРНК-9, мкРНК-124а, *Let-7d*, мкРНК-15а, мкРНК-9*, мкРНК-23b, мкРНК-128а, мкРНК-128b. Автор зазначає, що запроваджений аналіз може допомогти з'ясувати патологію раннього розвитку (макроцефалію, мікроцефалію, недоумкуватість, аутизм, шизофренію, афективні розлади).

Серце.

З врахуванням біогенезу мкРНК на різних етапах онтогенезу можна передбачити, що ефективність їх роботи залежить від поліморфних варіантів як в генах мкРНК, так і в генах, продукти яких задіяні на різних етапах розвитку організму і функціонуванні цього класу молекул. Так, продукт гена *Hand2* – транскрипційний чинник, який визначає експансію кардіоміоцитів у шлуночки при формуванні серця, а *hsa-мкРНК-1* контролює цей ефект на критичні регуляторні білки серця чим забезпечується баланс між диференціюванням і проліферацією під час кардіогенезу. Отже *hsa-мкРНК-1* залучена до формування схильності до захворювань серцево-судинної системи в процесі пренатального онтогенезу людини.

Поліморфний варіант rs1164913 впливає на зв'язок зрілої мкРНК-196a2 з мРНК гена *HOXB-8*, який кодує білок, причетний до формування структури серця і, відповідно, спорадичних уроджених вад цього органа [35].

Миші, позбавлені мікроРНК-1, -2 виявляють дефекти в морфогенезі серця, серцевої провідності і шлуночкової гіпоплазії. У мишей з гіперекспресією мкРНК-133а число проліферуючих кардіоміоцитів зменшується [36]. Надлишкова експресія мкРНК-15 в ембріональному чи постнатальному періоді миші, призводить до гіпертрофії серця і серцевої недостатності [37].

Імунна система.

Серією експериментальних досліджень доведена роль мікроРНК, генів їх біогенезу у формуванні та функціонуванні імунної системи. Так, мкРНК-155 забезпечує розвиток імунної системи, зокрема уродженого імунітету [38]. Повідомляється, що грудне молоко містить міжмолекулярні везикули з мікроРНК, які приймають участь у формуванні імунної системи новонародженого [39]: 1081 мкРНК знайдено в ліпідній фракції грудного молока і 9074 мРНК, які ідентифіковані для мкРНК [40].

Значається, що частина мкРНК приймають участь у диференціюванні клітин імунної системи. Так, утворення гранулоцитів із стовбурових клітин контролюється мкРНК-233, утворення моноцитів забезпечують мкРНК-155. У диференціювання В-клітин долучаються мкРНК-155 та мкРНК-150. Диференціювання Т-клітин забезпечують мкРНК-155 і мкРНК-181а. Формування уродженого імунітету відбувається за участі крім зазначеної вище мкРНК-155 також мкРНК-125b,

мкРНК-132 та мкРНК-146. Після експозиції з антигеном в ефекторних клітинах знижується вміст мкРНК-16, -142, -150 і Let-7f [41].

Ключова функція мікроРНК – участь у противірусному захисті. МікроРНК-28, -125b, -150, -223, -382 забезпечують пряму супресію вірусу HIV-1 (вірус імунодефіциту людини 1-го типу); мікроРНК-1, -128, -146, -296, -351, -431, -448 нейтралізують вірус HCV (вірус гепатиту С); мікроРНК-100, -101 знижують виживання вірусу HSCV (вірус цитомегаловірусу). МікроРНК здат-

ні проникати через гематоенцефалічний бар'єр і переходити в ЦНС де розпізнають короткі нуклеотидні послідовності вірусів і забезпечують пряму їх супресію у ссавців [42].

МікроРНК забезпечують взаємодію вірус-клітина [43].

Проведений аналіз наукових відомостей свідчить про винятково важливу роль мікроРНК у розвитку нового організму, вони можуть бути біомаркерами різної патології і прогнозу тяжких ускладнень.

Література

1. Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):858-62. doi:10.1126/science.1065062.
2. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):853-8. doi: 10.1126/science.1064921.
3. Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):862-4. doi: 10.1126/science.1065329.
4. Ghildiyal M, Zamore PD. Small silencing RNAs: an expanding universe. *Nat Rev Genet*. 2009 Feb;10(2):94-108. doi: 10.1038/nrg2504.
5. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009 Jan;19(1):92-105. doi: 10.1101/gr.082701.108.
6. Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, Bartel DP. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. *Nature*. 2010 Aug 12;466(7308):835-40. doi: 10.1038/nature09267.
7. Bartel DP. MicroRNA Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell*. 2009 Jan 23;136(2):215-33. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
8. miRDB is an online database for miRNA [Internet]. [updated 2014 June 26; cited 2017 Aug 5]. Available from: <http://www.mirdb.org/>
9. miRbase: the microRNA database [Internet]. [updated 2014 June 26; cited 2017 Aug 5]. Available from: <http://www.mirbase.org/>
10. Marson A, Levine SS, Cole MF, Frampton GM, Brambrink T, Johnstone S, et al. Connecting microRNA genes to the core transcriptional regulatory circuitry of embryonic stem cells. *Cell*. 2008 Aug 8;134(3):521-33. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.020.
11. Grimson A, Srivastava M, Fahey B, Woodcroft BJ, Chiang HR, King N, et al. Early origins and evolution of microRNAs and Piwi-interacting RNAs in animals. *Nature*. 2008 Oct 30;455(7217):1193-7. doi: 10.1038/nature07415.
12. Piriyaongsa J, Marino-Ramirez L, Jordan IK. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics*. 2007 Jun;176(2):1323-37. doi: 10.1534/genetics.107.072553.
13. Йонг Х, Джи ЛЦ, Ксюе ЛЮ, Тинг ШК, Цан БВ, Ксянг ЧЧ. Молекулярные функции малых регуляторных некодирующих РНК. *Обзор. Биохимия*. 2013;78(3):303-13.
14. Krawetz SA, Kruger A, Lalancette C, Tagett R, Anton E, Draghici S, et al. A survey of small RNAs in human sperm. *Hum Reprod*. 2011 Dec;26(12):3401-12. doi: 10.1093/humrep/der329.
15. Sandler E, Johnson GD, Mao S, Goodrich RJ, Diamond MP, Hauser R, et al. Stability, delivery and functions of human sperm RNAs at fertilization. *Nucleic Acids Res*. 2013 Apr;41(7):4104-17. doi: 10.1093/nar/gkt132
16. García-López J, del Mazo J. Expression dynamics of microRNA biogenesis during preimplantation mouse development. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Aug;1819(8):847-54. doi: 10.1016/j.bbagr.2012.03.007.
17. Virant-Klun I, Ståhlberg A, Kubista M, Skutella T. MicroRNAs: From Female Fertility, Germ Cells, and Stem Cells to Cancer in Humans. *Stem Cells Int*. 2016;2016:3984937. doi: 10.1155/2016/3984937.
18. Kropp J, Salih SM, Khatib H. Expression of microRNAs in bovine and human pre-implantation embryo culture media. *Front Genet*. 2014 Apr 24;5:91. doi: 10.3389/fgene.2014.00091.
19. Rosenbluth EM, Shelton DN, Wells LM, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Human embryos secrete microRNAs into culture media - a potential biomarker for implantation. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1493-500. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.058.
20. Wang J, Park JW, Drissi H, Wang X, Xu RH. Epigenetic regulation of miR-302 by JMJD1C inhibits neural differentiation of human embryonic stem cells. *J Biol Chem*. 2014 Jan 24;289(4):2384-95. doi: 10.1074/jbc.M113.535799.
21. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 2004 Oct 13;23(20):4051-60. doi:10.1038/sj.emboj.7600385.
22. Nam S, Kim B, Shin S, Lee S. miR-Gator: an integrated system for functional annotation of microRNAs. *Nucleic Acids Res*. 2008 Jan;36(Database issue):159-64. doi: 10.1093/nar/gkm829.
23. Kummerfeld SK, Teichmann SA. DBD: a transcription factor prediction database. *Nucleic Acids Res*. 2006 Jan 1;34(Database issue):74-81. doi: 10.1093/nar/gkj131
24. Wilson D, Charoensawan V, Kummerfeld SK, Teichmann SA. DBD-taxonomically broad transcription factor predictions: new content and functionality. *Nucleic Acids Res*. 2008 Jan; 36(Database issue): D88-92. doi:10.1093/nar/gkm964
25. Sempere LF, Sokol NS, Dubrovsky EB, Berger EM, Ambros V. Temporal regulation of microRNA expression in *Drosophila melanogaster* mediated by hormonal signals and broad-Complex gene activity. *Dev Biol*. 2003 Jul 1;259(1):9-18.
26. Колесников НН, Титов СЕ, Веряскина ЮА, Карпинская ЕВ, Шевченко СП, Ахмерова ЛГ, и др. МикроРНК, эволюция и рак. *Цитология*. 2013;55(3):159-64.
27. Makeyev EV, Zhang J, Carrasco MA, Maniatis T. The MicroRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing. *Mol Cell*. 2007 Aug 3;27(3):435-48. doi: 10.1016/j.molcel.2007.07.015.
28. Visvanathan J, Lee S, Lee B, Lee JW, Lee SK. The microRNA miR-124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development. *Genes Dev*. 2007 Apr 1;21(7):744-9. doi: 10.1101/gad.1519107.
29. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, et al. Sequence variants in SLITRK1 are

associated with Tourette's syndrome. *Science*. 2005 Oct 14;310(5746):317-20. doi: 10.1126/science.1116502.

30. McNeill E, Van Vactor D. MicroRNAs shape the neuronal landscape. *Neuron*. 2012 Aug 9;75(3):363-79. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.005.

31. Бурмистрова ОА, Гольцов АЮ, Абрамова ЛИ, Каледа ВГ, Орлова ВА, Рогачев ЕИ. Микро-РНК при шизофрении: генетический анализ и экспрессия гена miR-130b (22q11) (ускоренная публикация). *Биохимия*. 2007;72(7):860-5.

32. Giraldez AJ, Cinalli RM, Glasner ME, Enright AJ, Thomson JM, Baskerville S, et al. MicroRNAs regulate brain morphogenesis in zebrafish. *Science*. 2005 May 6;308(5723): 833-8. doi: 10.1126/science.1109020

33. Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Townsend M, Yoshii A, Sestan N, Rakic P, et al. Microarray analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain. *Genome Biol*. 2004 Aug 31;5(9):R68. doi: 10.1186/gb-2004-5-9-r68.

34. Рогачев ЕИ. Малая РНК в развитии и заболеваниях мозга человека. *Биохимия*. 2006;71(1):127-31.

35. Xu J, Hu Z, Xu Z, Gu H, Yi L, Cao H, et al. Functional variant in microRNA-196a2 contributes to the susceptibility of congenital heart disease in a Chinese population. *Hum Mutat*. 2009 Aug;30(8):1231-6. doi: 10.1002/humu.21044.

36. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P, Grimson A, Schelter JM, Castle J et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*. 2005 Feb 17;433(7027):769-73. doi: 10.1038/nature03315

37. Porrello ER, Johnson AB, Aurora AB, Simpson E, Nam YJ, Matkovich SJ, et al. MiR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes. *Circ Res*. 2011 Sep 2;109(6):670-9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.248880.

38. Кучер АН, Бабушкина НП. Роль микро-РНК, генов их биогенеза и функционирования в развитии патологических состояний у человека. *Медицинская генетика*. 2011;1:3-13.

39. Zhou Q, Li M, Wang X, Li Q, Wang T, Zhu Q, et al. Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *Int J Biol Sci*. 2012;8(1):118-23.

40. Munch EM, Harris RA, Mohammad M, Benham AL, Pejerrey SM, Showalter L, et al. Transcriptome profiling of microRNA by Next-Gen deep sequencing reveals known and novel miRNA species in the lipid fraction of human breast milk. *PLoS One*. 2013;8(2):50564. doi: 10.1371/journal.pone.0050564.

41. Tili E, Michaille JJ, Calin GA. Expression and function of micro-RNAs in immune cells during normal or disease state. *Int J Med Sci*. 2008 Apr 3;5(2):73-9.

42. Barnes D, Kunitomi M, Vignuzzi M, Saksela K, Andino R. Harnessing endogenous miRNAs to control virus tissue tropism as a strategy for developing attenuated virus vaccines. *Cell Host Microbe*. 2008 Sep 11;4(3):239-48. doi: 10.1016/j.chom.2008.08.003.

43. Scaria V, Hariharan M, Pillai B, Maiti S, Brahmachari SK. Host-virus genome interactions: macro roles for microRNAs. *Cell Microbiol*. 2007 Dec;9(12):2784-94. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01050.x

УЧАСТИЕ МИКРО РНК В РАННЕМ РАЗВИТИИ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

*В.П. Пишак, М. А. Ризничук**

Национальная академия
педагогических наук Украины
(г. Киев, Украина),

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

PARTICIPATION OF MICRO RNA IN THE EARLY DEVELOPMENT OF ANIMALS AND HUMANS

*V. Pishak, M. Ryznychuk**

National Academy of Pedagogical
Sciences of Ukraine
(Kyiv, Ukraine),

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

Резюме. В обзоре рассмотрена роль микроРНК на ранней этапах онтогенеза.

Начало третьего тысячелетия ознаменовано революционным открытием места и роли специфического класса (или классов) малых некодирующих РНК (мкРНК) – разнообразного и довольно распространенного типа молекул РНК, которые не причастны к синтезу белка.

МикроРНК – класс коротких одноцепочечных нуклеотидных последовательностей регуляторных молекул РНК, которые являются продуктами транскрипции коротких, некодирующих белков, генов и характеризуются рядом особенностей: малой длиной (<200 нуклеотидов, в большинстве 21-27 нуклеотидов), не принимают участия в синтезе белков, обладают типичным эффектом негативной регуляции и подавляют экспрессию целых генов.

Предшественники мкРНК образуются в ядре клетки, а затем претерпевают модификации и переносятся в цитоплазму. Доказано, что они причастны не только к репрессии транспозонов, но и к регуляции эмбрионального развития и защиты теломера. Исследованием белка теплового

Summary. The review discussed the role of microRNA in the early stages of ontogenesis.

The beginning of the third millennium was marked by a revolutionary discovery of place and role of a specific class (or classes) of small noncoding RNA (mcRNA) – varied and very common type of RNA molecules that are not involved in process of protein synthesis.

MicroRNA – a class of short single-stranded nucleotide sequences of regulatory RNA molecules, which are products of transcription of short noncoding proteins and genes, and have such characteristics as: short length (<200 nucleotides, mostly 21-27 nucleotides) not involved in the synthesis of proteins, links with proteins – Ago (Argonaute) family members, have typical effects of negative regulation and inhibit the gen expression .

Predecessor's of mcRNA are formed in the cell nucleus, then started the modification and transported to the cytoplasm. It is proved, that they are implicated not only to the repression of transposons, but also take part in regulation of embryonic development and protection of telomeres. The research of heat shock

шока Hsp90 і Piwi доказано участие мкРНК в направленні ембріонального розвитку в результаті послідовної супресії генетических варіацій з використанням епігенетического механізму і торможение активності транспозонів.

Человеческие ембріони выделяють мкРНК в культуральную среду. Показано, что мкРНК-373, мкРНК-302 и др. привлекаются в процесс дифференцировки ембріональных стволовых клеток в разные типы клеток трех зародышевых листков (энтодермы, мезодермы и эктодермы).

Становится все более очевидным, что малые некодирующие РНК выполняют ключевую регуляторную роль в развитии и функционировании организма на всех этапах онтогенеза.

МикроРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем сообщения со специфическими последовательностями мРНК и в значительной степени подавляют трансляцию последних.

Каждая мкРНК способна регулировать сотни мкРНК, участвующих в функционировании генов различных систем (нервной, иммунной, эндокринной и др.) генов, контролирующих экспрессию других генов сигнальной системы и клеточного цикла и тому подобное. Они являются регуляторами таких процессов как апоптоз, самовосстановление стволовых клеток, роста и дифференцировки клеток, обеспечении целостности последних за счет сайленсингу генов, что приводит к остановке трансляции и деградации мкРНК.

Ключевые слова: мкРНК; гены; ембріональное развитие; онтогенез.

Контактна інформація:

Пишак Василь Павлович - д.мед.н., професор, член-кореспондент Національної академії педагогічних наук України (м. Київ, Україна)

Контактна адреса: вул. Крупська, 8, с.Коровія, Глибочкий район, Чернівецька область, Україна.

Контактний телефон: +380958847658
e-mail: pishakvp@gmail.com

Ризничук Мар'яна Олександрівна - к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та медичної генетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, Україна)

Контактна адреса: пр. Незалежності, 95/27, м.Чернівці, 58005, Україна.
Контактний телефон: +380501920953
e-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com

Контактная информация:

Пишак Василий Павлович - д.м.н., профессор, член-корреспондент Национальной академии педагогических наук Украины (г. Киев, Украина.)

Контактный адрес: ул. Крупская, 8, с. Коровия, Глыбоцкий район, Черновицкая область, Украина.

Контактный телефон: +380958847658
e-mail: pishakvp@gmail.com

Ризничук Марьяна Александровна - к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и медицинской генетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина)

Контактный адрес: пр. Независимости, 95/27, г. Черновцы, 58005, Украина.
Контактный телефон: +380501920953
e-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com

protein Hsp90 and Piwi proved the part of mcRNA in embryonic development due to consistent suppression of genetic variation by using epigenetic mechanisms and inhibition of transposons activity.

Human's embryos emits mcRNA in cultural substratum. It is shown that mcRNA-373, mcRNA-302 and others are involved in to the process of differentiation of embryonic stem cells into various types of cells of three germ layers (endoderm, mesoderm and ectoderm).

The small noncoding RNAs play a main role in the regulation of the development and functioning of the body at all stages of ontogenesis.

MicroRNAs regulate gene expression at the posttranscriptional level by pairing to the specific sequences of mRNA and significantly inhibit the transmission of them.

Each mcRNA can regulate hundreds of mRNAs involved in the functioning of different systems genes (nervous, immune, endocrine etc.); genes that control the expression of other genes of signaling system of the cell cycle and so on. They are also regulators of processes such as apoptosis, self-renewal of stem cells, cell differentiation and growth, ensuring the integrity of cells due silencing of genes, leading to stop translation and degradation of mRNA.

Key words: mRNA; Genes; Embryonic Development; Ontogenesis.

Contact Information:

Pishak Vasyi - MD, Professor, Corr. National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Contact address: st. Krupskaya, 8, village of Korovia, Glybtsky district, Chernivtsi region, Ukraine.

Contact phone: +380958847658
e-mail: pishakvp@gmail.com

Ryznychuk Mar'yan - Ph.D., Assistant of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Contact address: Nezalezhnosti ave., 95/27, Chernivtsi, 58005, Ukraine.
Contact phone: +380501920953
e-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК 616.318:616.12-008.311-039.31-036.1]-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.14

*О.В. Воробйова, Є.Є. Шунько,
Ю.П. Сюрха¹, О.М. Бакаєва²,
С.Я. Старенька², Т.В. Голота,
А.С. Капишук, Ю.О. Макарова*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
КЗ КОР «Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини»¹,
Національна дитяча спеціалізована лікарня ОХМАТДИТ,²
(м. Київ, Україна)

ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ.
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЇ
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЇ ТАХІКАРДІЇ
У НОВОНАРОДЖЕНОГО

Резюме. Аритмії у плодів і новонароджених потребують поглибленого вивчення, оскільки часто можуть варіювати від легких до загрозливих для життя станів. Неонатальні аритмії є досить поширеним явищем: до 90% новонароджених і від 1% до 3% вагітностей. Вони можуть розпочинатися ще у пренатальному періоді та діагностуватися під час планового моніторингу або можуть бути неспецифічними проявами багатьох патологічних станів. В 1 на 250-1000 дітей в неонатальному періоді діагностується надшлуночкова (суправентрикулярна) тахікардія (СВТ). У даній статті наводиться клінічний випадок суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії у новонародженого, яка призвела до розвитку серцевої недостатності. Практикуючі лікарі повинні бути інформовані про більш поширені порушення ритму і провідності, які можуть вплинути на плід і новонароджених.

Ключові слова: пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія; новонароджені.

До серцевих аритмій відносять патофізіологічні стани, які супроводжуються зміною частоти, регулярності ритму та/або джерела збудження серця, а також порушення зв'язку чи послідовності між активацією скорочень передсердь і шлуночків [1].

Порушення ритму серця (ПРС) часто зустрічається в анте- і неонатальному періодах. Так само як і у дітей інших вікових груп, аритмії у новонароджених дітей можуть носити спадковий, вроджений і набутий характер.

ПРС та провідності потребують поглибленого вивчення у новонароджених дітей, оскільки часто протікають без клінічних симптомів. Аритмії у новонароджених виникають, як правило, в перші три дні життя і віддзеркалюють як кардіальні, так і екстракардіальні патологічні процеси, деякі з них - транзиторні і доброякісні, у той час як інші можуть спричинити серцеву недостатність у немовлят і навіть призвести до розвитку кардіогенного шоку і смерті [3].

Аритмії у новонароджених, на відміну від дорослих, мають значну частоту і залежність від екстракардіальних чинників і, все ж таки, у більшості випадків носять транзиторний характер. Це трапляється внаслідок стану фізіологічної напруги або неблагополуччя вітальних функцій, але вони можуть набувати і самостійний характер, що визначається анатомо-фізіологічними особливостями (АФО) провідної системи серця у плодів і новонароджених. Серед АФО найчастіше має значення наявність більшої кількості Р-клітин в синусовому вузлі й відносно малої кількості проміжних клітин і колагену, які обмежують міжклітинний контакт, поступову міграцію атріовентрикулярного вузла з повільною резорбцією окремих

його елементів, подальше формування ніжок пучка Гіса і внутрішньошлуночкових провідних шляхів після народження дитини.

Не менш важливими факторами ризику розвитку аритмій у новонароджених є елементи електричної нестабільності у вигляді вогнищ «резорбтивної дегенерації» ембріональної провідної системи, аберантні провідні шляхи, подовження інтервалу QT, вегетативний дисбаланс - гіперсимпатикотонія на фоні функціональної незрілості вагусу. Ці фактори обумовлені транзиторними віковими змінами, пов'язаними з активним диференціюванням і зростанням структур серця, дисхронією дозрівання правих і лівих зірчастих гангліїв симпатичної системи, дисбалансом між симпатичною і парасимпатичною іннервацією [1,2,3].

У практичній роботі лікаря виділяють кілька груп причин, що призводять до ПРС у новонародженої дитини. У першу чергу - це органічні вроджені аномалії анатомії серця, запальні та дегенеративні захворювання міокарду, пухлини серця. Із ВВС порушення серцевого ритму найбільш часто супроводжують загальний відкритий атріовентрикулярний канал, кориговану транспозицію магістральних артерій, аномалію Ебштейна, дефект міжпередсердної перетинки. Сюди також відносяться метаболічні порушення гомеостазу, зокрема, розлади водно-електролітного балансу (гіпо- або гіперкальціємія, - магніємія); гіпо- або гіпертермія; гіпертиреозні стани; вплив лікарських препаратів (антиаритмічні засоби, антидепресанти). Важливу роль у генезі аритмій відіграють автоімунні захворювання сполучної тканини, цукровий діабет, захворювання щитоподібної за-

лози у вагітної. Питома вага серед факторів розвитку аритмій належить захворюванням центральної та вегетативної нервової системи, які розвинулись внаслідок внутрішньоутробної гіпоксії, пологової травми, асфіксії новонародженого. 2/3 дітей з порушеннями серцевого ритму не мають важкої органічної патології з боку серця, що свідчить про поліетіологічність цієї патології [2, 3].

Класифікація порушень ритму та провідності серця затверджена на VI Національному конгресі Кардіологів України (2000 рік) та відображена в Наказі МОЗ України №54 від 08.04.2002 р. «Про затвердження класифікації захворювань органів системи кровообігу»:

I. Порушення утворення імпульсу

- синусова тахікардія (більше 90 ударів за хв.)
- синусова брадикардія (менше 60 ударів за хв.)
- синусова аритмія
- зупинка (відмова) синусового вузла

- передсердні
- повільні, прискорені
- вислизуючі комплекси та ритми:
- з АВ з'єднання, шлуночкові
- АВ дисоціації
- міграція надшлуночкового водія ритму

● Екстрасистолія

- передсердна
- атріовентрикулярна
- шлуночкова
- поодинокі (до 30 за годину)
- часті (30 та більше за годину)
- алоритмія (бі-, три-, квадригеменія)
- поліморфна
- алоритмія
- парна
- рання (R на T)
- тахікардії:
- надшлуночкові:
- *реципрокні
- *вогнищеві
- *хронічні
- *пароксизмальні
- сино-передсердна
- передсердна
- передсердно-шлуночкова
- вузлова (звичайного типу, незвичайного типу)
- з додатковими шляхами проведення (ортодромна, антидромна)

● шлуночкові:

- нестійка
- стійка
- постійно-зворотня
- *мономорфна
- *поліморфна
- фібриляція і тріпотіння передсердь
- пароксизмальна, персистуюча, постійна
- брадісistolічна, тахісistolічна
- фібриляція і тріпотіння шлуночків

II. Порушення проведення імпульсу

- синоаурикулярні блокади;
- атріовентрикулярні блокади:
- I ст.
- II ст. (I та II типу)
- III ст
- внутрішньошлуночкові блокади:
- Однопучкові:

- блокада правої ніжки пучка Гіса;
- блокада передньовверхнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса;
- блокада задньонижнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса.

Двопучкові:

- блокада лівої ніжки пучка Гіса;
- блокада правої ніжки пучка Гіса та передньовверхнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса
- блокада правої ніжки пучка Гіса та задньонижнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса.

Трипучкові

- III. Комбіновані порушення утворення і проведення імпульсу
- парасистолія (передсердна, з АВ з'єднання, шлуночкова).

IV. Захворювання, синдроми і феномени

- ідіопатичні форми аритмій;
- синдроми та ЕКГ- феномени перезбудження шлуночків
- синдром ранньої реполяризації шлуночків;
- синдром подовженого інтервалу QT;
- синдром слабкості синусового вузла;
- синдром Морганьї-Адамса-Стокса;
- аритмогенна дисплазія правого шлуночку;
- синдром Бругада;
- синдром Фредеріка;
- раптова серцева смерть (аритмічна) [4].

Лікар неонатолог або дитячий кардіоревматолог має виключити цілу низку захворювань новонародженого і матері. Важко переоцінити анамнез перебігу вагітності й, особливо, дані пренатальної УЗД. Повноцінне обстеження новонароджених з аритмією, окрім клініко-анамнестичного дослідження, має включати інструментальні методи діагностики (ЕКГ спокою, доплер-ехокардіографію, за наявності показань – ХМ ЕКГ, через стравохідне електрофізіологічне дослідження), а також низку лабораторних (клінічних, біохімічних, імунологічних, бактеріологічних) аналізів [5].

У неонатальному періоді в 1 випадку на 250-1000 дітей діагностується надшлуночкова (суправентрикулярна) тахікардія (СВТ), яка є однією із прогностично важливих аритмій. Понад 40% немовлят з СВТ не мають спонтанних рецидивів у перший рік життя.

Пароксизмальною тахікардією називається патологічно прискорена серцева діяльність, яка раптово починається і раптово припиняється. Суттю нападу є екстрасистолі, які наступають тривалими серіями або активний гетеротопний ритм великої частоти, що виникає в результаті підвищеної збудливості нижчих центрів. Тривалість нападів пароксизмальної тахікардії може бути від декількох хвилин до декількох днів. Якщо ектопічний осередок збудження знаходиться в межах передсердь або атріовентрикулярного вузла, то таку тахікардію називають надшлуночковою або суправентрикулярною. У разі локалізації вогнища високого ектопічного ритму в області ніжок пучка Гіса або міокарду шлуночків, тахікардія носить назву шлуночкової. Такий поділ має важливе значення для визначення тактики лікування та прогнозу захворювання [6].

Суправентрикулярна тахікардія реєструється

у новонароджених з вродженими вадами серця, кардіоміопатіями, вродженими кардитами і при анатомічно нормальному серці. Однак пусковим механізмом формування дизритмій у немовлят без грубих аномалій розвитку серця найбільш часто є хронічна внутрішньоматочна гіпоксія плода, асфіксія плода і новонародженого, яка спричиняє порушення нейровегетативної регуляції діяльності серця. Кардіальні фактори роблять порушення серцевого ритму більш стійкими і торпідними до проведеної терапії. Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція також може бути причиною розвитку різних аритмій у новонароджених дітей, у тому числі і СВТ.

Клінічні симптоми пароксизмальної тахікардії у новонароджених важко оцінити. Підозра на тахікардію виникає в першу чергу при незвично великій ЧСС, що виникає при нормальній температурі тіла і з'являється без будь-якої явної причини. Частіше напад пароксизмальної тахікардії починається раптово. У дитини з'являється дратівливість, раптова блідість шкіри і занепокоєння, неадекватне загальному стану дитини. Шкірні покриви стають сірого відтінку, потім прогресує ціаноз, набухають вени голови, відзначається здуття живота, іноді бувають тонічні судоми. Дитина погано смокче, з'являється блювота. Свідомість і погляд новонародженого ясні.

У частини дітей напади тахікардії супроводжуються непритомністю, порушеннями гемодинаміки, наростаючою серцевою недостатністю. Серед СВТ є ряд тахікардій і клінічних ситуацій, з якими пов'язаний ризик раптової серцевої смерті. Пік першої маніфестації тахікардії припадає на вік до 1 року, другий та третій піки — на вік 5–8 та 10–13 років [5, 6].

При аускультатії серця визначається виражена тахікардія, тони серця погано диференціюються один від одного, пальпується частий пульс. ЧСС 200–320 за хвилину. Артеріальний тиск знижений. Незважаючи на високу ЧСС, тони серця чисті, шийні вени наповнені, венозний тиск крові високий. Печінка часто збільшена.

Тривалий напад пароксизмальної тахікардії призводить до гострої серцевої недостатності, приєднується набряклість обличчя, петехіальний висип, різка млявість, задуха. Найбільш тяжким наслідком тривалого нападу тахікардії є розлад свідомості, що настає в результаті гіпоксії головного мозку. Напад починається раптово і так само раптово закінчується відновленням нормального ритму.

При рентгенологічному дослідженні при короткому нападі не спостерігається відхилень з боку величини і форми серцевої тіні. Після тривалого нападу втомлене серце часто розширюється.

На ЕКГ при надшлуночкової формі пароксизмальної тахікардії реєструються ектопічні зубці Р, у яких змінена форма, амплітуда і напрямок або те й інше разом. Шлуночковий комплекс QRS нормальний, не деформований. В кінці нападу реєструється подовжена компенсаторна пауза. Інтервал PQ або укорочений, або подовжений, залежно від стану АВ-провідності. Внаслідок дуже частого ритму зубець Р може нашаровуватися на зубець Т і іноді його важко розпізнавати або зо-

всім неможливо знайти. Шлуночкова форма пароксизмальної тахікардії на ЕКГ виглядає як серія наступних один за одним шлуночкових екstrasistol. Комплекси QRS розширені, деформовані, зубці Т і сегмент ST спрямовані дискордантно відносно головного зубця комплексу QRS. Передсердя збуджуються під дією синусових імпульсів незалежно від шлуночків, у більш повільному темпі, тому зубці Р позитивні, але розпізнаються насилу внаслідок різко прискореного ритму і нашарування зубця Р на інші елементи ЕКГ. Майже постійні ішемічні зміни міокарда у вигляді деформації зубця Т, зсуву сегменту ST від ізолінії [6, 7].

При лікуванні тахікардії з правильним ритмом використовують вагусні проби (прикладання м'якого льоду до обличчя (до ділянки підборіддя, губ), натискання шпательом на корінь язика, санація катетером ротоглотки). За відсутності ефекту призначають аденозин (АТФ) внутрішньовенно (в/в) болюсно, максимально швидко в дозі 0,05–0,1 мг/кг. Препарат починає діяти через 20 сек. Якщо ефекту немає, дозу АТФ збільшують на 0,05 мг/кг (до максимальної – 0,25 мг/кг).

За результатами, що отримано після введення АТФ, можливо уточнити походження тахікардії:

- Тахікардія припинилась – це рі-ентрі тахікардія за участю синусового або передсердно-шлуночкового вузлів;

- ЧСС зменшилась, але ритм по передсерддям не змінився – це тахікардія у межах передсердь;

- ЧСС не змінилась, зберігається тахікардія з широкими комплексами QRS – це шлуночкова тахікардія (за Дороніним О.В., 2010).

Препаратом вибору при лікуванні СВТ є АТФ 1% 1,0 мл, який за необхідності вводять повторно з інтервалом 10–20 хвилин. Якщо напад не припиняється, використовують антиаритмічні препарати: аміодарон (кордарон) 5–10 мг/кг внутрішньовенно в розчині глюкози. Необхідно пам'ятати про можливість розвитку ускладнень після введення АТФ (бронхоспазм, брадикардія, асистолія). Якщо безпосередньо після введення АТФ у дитини виникає гостра серцева недостатність, призначають швидко дигіталізацію.

Дигоксин є препаратом вибору при лікуванні фетальної надшлуночкової тахікардії, його призначають за наявності гемодинамічних розладів з 33–34 тижня гестації.

При неефективності консервативної терапії у хворих з надшлуночковими тахікардіями в тих випадках, коли тахікардія має безперервний рецидивуючий характер, розвинулись порушення кровообігу проводять хірургічне лікування за допомогою радіочастотної абляції. Таке відбувається за наявності у хворого декількох додаткових шляхів проведення імпульсу або поєднання нападів СВТ та вроджених вад серця, які потребують хірургічної корекції [8,9,10].

Наводимо клінічний випадок, який свідчить за актуальність і складність проблеми СВТ та має важливе теоретичне й практичне значення в плані діагностики та подальшої тактики лікаря-неонатолога у пацієнта із пароксизмальною суправентрикулярною тахікардією.

Хлопчик Ш. народився 06.09.2016 р. о 22.00 год., з вагою – 3250, зростом – 50 см., округлістю

голови – 32 см, окружністю грудної клітки – 30 см. Оцінка за шкалою Апгар – 5/6/7 балів. Дитина від XII вагітності, VI пологів, передчасних, у терміні 36 тижнів гестації, патологічних, у головному передлежанні. Багатоводдя, хронічна плацентарна дисфункція в стадії субкомпенсації, коротка пуповина. Тривалість 1 періоду пологів – 5 год., II періоду – 20 хв., безводний проміжок – 3 год.

Пренатальне ультразвукове дослідження вагітної в терміні гестації 31 тиж. діагностувало в плода ВВС: Порушення ритму серця: суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія з ознаками серцевої недостатності. Рестриктивне овальне вікно.

При ЕКГ дослідженні розташування серця типове (зліва). Відкрите овальне вікно: 2,2 мм., скид право-лівий.

КДР ЛШ: 13.4 мм. Z=0.82 SD

КДР ПШ: 13.2 мм. Z=0.36 SD

МК: 11.3 мм. Z=1.35 SD ТК: 11.2 мм.

Z=0.64 SD

Клапан аорти: 7 мм. Z=2.54 SD

Клапан ЛА: 7.1 мм. Z=1.07 SD

Висхідна аорта: 6.3 мм. Z=0.7 SD

Стовбур ЛА: 7.1 мм. Z=0.36 SD

Хід великих артерій: перехресний

Артеріальна протока 4.6 мм Z=0.52 SD

Сегм «А» дуги аорти: 3.6 мм Z=0.61

SD «А»/ PDA: 0.78 Z=1.62 SD

Даних за коарктацію аорти немає. ЧСС 280 в хв.

Шлунок розташований зліва. Легеневі вени впадають у ліве передсердя, порожнисті вени – у праве передсердя. Аневризматичне випинання міжпередсердної перетинки. Міжпередсердна перетинка потовщена. Рестриктивне овальне вікно. Обидва шлуночки доходять до верхівки серця. Скоротливість міокарду лівого шлуночку та правого шлуночку знижена. Міжшлуночкова перетинка інтактна. Дуга аорти лівостороння. Затримки кровотоку в сегменті «А» немає. Порушення ритму серця плода: суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія. У порожнині перикарду помірна кількість вільної рідини: по задній стінці правого шлуночку – 4.5 мм, зі сторони лівого шлуночку – 4.5 мм. У лівій та правій плевральній порожнині невелика кількість вільної рідини – по 2.5 мм. У черевній порожнині значна кількість вільної рідини.

З моменту народження дитина знаходилась у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КЗ КОР «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини» з діагнозом: Порушення ритму серця: суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія. Відкрите овальне вікно. Відкрита артеріальна протока. Легенева гіпертензія новонароджених. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія змішаного генезу. Синдром пригнічення. Недоношеність 36 тижні. Водянка яєчок.

Дихання - самостійне ослаблене, через 2 доби - подача O_2 – носові канюлі. Гемодинаміка стабільна. Тони серця ритмічні, приглушені, систолічний шум у V точці. Живіт м'який, обвід живота – 35 см. Печінка на 3 см нижче краю правої реберної дуги.

Дані лабораторно-інструментальних методів обстеження:

Оглядова рентгенограма органів грудної та черевної порожнини (07.09.2016 р.): серце збільше-

не в розмірах, серцева тінь зміщена вліво. Рівень рідини з газом в лівому підребер'ї.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (ОЧП) (07.09.2016 р.): асцит, водянка яєчок.

Консультація генетика (07.09.2016 р.): клінічних даних на користь аномалій хромосомної конституції не виявлено. Рекомендовано: обстеження на TORCH-інфекції, контроль УЗД ОЧП, нирок, УЗД серця і судин.

Ехокардіографічне обстеження (08.09.2016 р.): відкрита артеріальна протока (d=1.5 мм). Відкрите овальне вікно (d=2мм.). Легенева гіпертензія новонароджених. Рекомендовано: при виникненні пароксизму суправентрикулярної тахікардії - повторна консультація аритмолога з приводу призначення антиаритмічної терапії. 1 % АТФ (0,1 мг/кг – 0,2 мг/кг). Спостереження кардіолога за місцем проживання; санація хронічних вогнищ інфекції, профілактика інфекційного ендокардиту, консультація аритмолога.

Під час перебування у ВІТН дитині проводилась інфузійна, антигеморагічна, антибактеріальна, протигрибкова терапія.

08.09.2016 р. (2 доба життя) о 21.00 год. загальний стан дитини раптово погіршився до важкого, ЧСС - 290/хв., для купіровання пароксизмів СВТ під контролем ЕКГ екстрено дитина була переведена в Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії (НПМЦДКК).

Об'єктивно: вага 3250, шкіра та видимі слизові чисті, $SpO_2=88\%$, аускультативно в легенях жорстке дихання, ЧД = 58/хв., тони серця приглушені, аритмічні, систолічний шум в II міжребер'ї зліва від грудини; ЧСС = 238/хв. Печінка на 2 см нижче краю правої реберної дуги. Живіт при пальпації м'який, не болючий. Сечовипускання вільне.

Проведено медикаментозну кардіоверсію відновленням синусового ритму з ЧСС = 142/хв. (1% АТФ 0,1 мг/кг – 0,2 мг/кг). У подальшому порушень ритму не спостерігалось, дитина отримувала антиаритмічну терапію внутрішньовенно, далі - перорально.

У віці 8 днів з вагою 2960 дитина переведена для подальшого спостереження та лікування у відділення інтенсивної терапії та ранньої реабілітації дітей з перинатальною патологією (ВІТРРДПП) клініки «ОХМАТДИТ» у тяжкому стані, що обумовлено реалізацією неонатальної інфекції; ВВС: суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія. Відкрита артеріальна протока. Відкрите овальне вікно. Легенева гіпертензія новонароджених. Морфо-функціональна незрілість. Гестаційний вік 36 тижнів.

Стан дитини залишається тяжким до 17-денного віку, потім з позитивною динамікою: зникла інтоксикація, став активніший, почав смоктати до 40 мл, добре набирати вагу.

29.09.2016 р. о 23 год. 35 хв. і 30.09.2016 р. о 00 год. 15 хв. Було діагностовано повторні напади пароксизмальної тахікардії (ЧСС = 270/хв.), які екстрено купувалися в НПМЦДКК.

За період перебування у ВІТРРДПП клініки «Охматдит» дитина обстежена та консультована спеціалістами:

Аритмолог (29.09.2016 р.): враховуючи по-

вторні пароксизми СВТ рекомендовано: дигоксин 20 мкг/кг/добу на 3 прийоми протягом 1 дня, у подальшому провести контроль концентрації дигоксину в крові. При досягненні терапевтичної дози концентрації продовжити у підтримуючій дозі 5 мкг/кг/добу 1 раз на добу, під контролем ЧСС. Рекомендовано: контроль концентрації K⁺ у крові.

Ехокардіографія (16.09.2016 р.): скоротливість обох шлуночків добра. Відкрите овальне вікно - 2 мм. Відкриту артеріальну протоку не візуалізовано. У черевній порожнині візуалізовано вільну рідину, збільшену печінку. В плевральних порожнинах, перикарді вільної рідини немає.

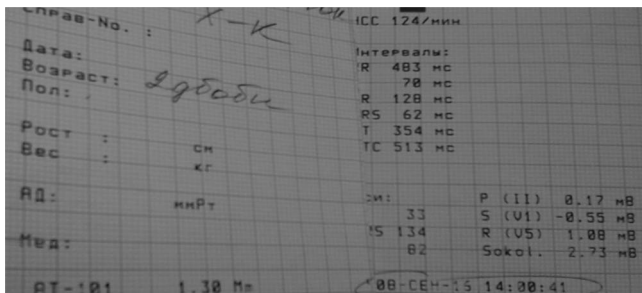
Невролог (16.09.2016): гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, синдром пригнічення. За даними ультразвукового дослідження ознаки перивентри-

кулярної ішемії.

УЗД ОЧП (16.09.2016): печінка збільшена, ПЗР правої долі 61 мм, структура однорідна, помірної ехогенності. Жовчний міхур скорочений. Селезінка помірно збільшена 56x20 мм, ехооднорідна, нирки без особливостей. У черевній порожнині візуалізується помірна кількість рідини.

УЗД ОЧП (19.09.2016): печінка без динаміки. ПЗР правої долі 61мм., структура однорідна, помірної ехогенності. Жовчний міхур скорочений. Селезінка помірно збільшена S-7-26 мм, ехооднорідна, нирки без особливостей. Кількість вільної рідини у міжпечельному просторі зменшилась.

Проводилась антибактеріальна, метаболічна, сечогінна, антиаритмічна терапія, препарати калію, вітамін D, субіотик.



ЕКГ до нападу



ЕКГ під час нападу

Заключення

Таким чином, означена в статті проблема порушень ритму серця у немовлят достатньо актуальна та важлива для практичної діяльності лікаря-неонатолога. Діагностика аритмій серця у новонароджених та вроджених захворювань. Серцеві порушення можуть нести невизначені клінічні симптоми, тобто бути як сприятливими, транзиторними, так і вкрай небезпечними. Ведення дітей з аритміями серця вимагає мультидисциплінарного підходу, потребує

особливої ретельності в інтерпретації отриманих даних та вміння клінічно оцінити стан дитини в цілому. Обов'язково вони повинні наглядатися сумісно з лікарями аритмологами.

На жаль, на сьогодні немає національних стандартів надання медичної допомоги новонародженим з порушенням ритму серця, що утруднює прийняття рішень щодо лікування та подальшої тактики ведення. Тому нагальною потребою є створення локальних протоколів на підставі доказових даних світових досліджень.

Література

1. Царегородцева АД, Белозерова ЮМ, Брегель ЛВ, редакторы. Кардиология детского возраста. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 784 с.
2. Сафина АИ, Лутфуллин ИЯ, Гайнуллина ЭА. Нарушение ритма сердца у новорожденных. Практическая медицина. 2010;6:75-9.
3. Wren C. Cardiac arrhythmias in the fetus and newborn. Semin Fetal Neonatal Med. 2006 Jun;11(3):182-90. doi: 10.1016/j.siny.2005.12.001
4. Про затвердження класифікації захворювань органів системи кровообігу. Наказ МОЗ України від 14 лютого 2002 р. № 54 [Интернет]; [цитовано 2017 Лип 27]; Доступно: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ1631.html
5. Белоконь НА, Кубергер МБ. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей. В 2 томах. Т. 1. Москва: Медицина; 1987. с. 136-97.
6. Sanatani S, Potts JE, Reed JH, Saul JP, Stephenson EA, Gibbs KA, et al. The study of antiarrhythmic medications in infancy (SAMIS): a multicenter, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of digoxin versus propranolol for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Oct;5(5):984-91. doi: 10.1161/CIRCEP.112.972620.
7. Кручина ТК, Егоров ДФ. Суправентрикулярные тахикардии у детей: клиника, диагностика, методы лечения. Санкт-Петербург: Человек; 2011. 356 с.
8. Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Weng HY, Benson DW. Fetal heart rate predictors of long QT syndrome. Circulation. 2012 Dec 4;126(23):2688-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114132.
9. Рооз Р, Генцель-Боровичени О, Прокитте Г. Неонатология. Практические рекомендации. Москва: Медицинская литература; 2011. с. 310-527.
10. Волосовец ОП, Сенаторова ГС, Гончарь МО, Бойченко АД. Диагностика та моніторинг вроджених вад серця у новонароджених: навч. посіб. Харків; 2013. 107 с.

**НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА
У НОВОРОЖДЕННЫХ.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
СУПРАВЕНТРИКУЛЯНОЙ
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИИ
У НОВОРОЖДЕННОГО**

*О.В. Воробьева, Е.Е. Шунько, Ю.П. Сюрха*¹,
*Е.Н. Бакаева*², *С.Я. Старенькая*²,
Т.В. Голота, А.С. Капшук, Ю.О. Макарова

**Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика,
КЗ КОР «Киевский областной центр охраны
здоровья матери и ребенка»**¹,
**Национальная детская специализированная
больница «ОХМАТДЕТ»**²
(г. Киев, Украина)

Резюме. Аритмии у плодов и новорожденных требуют углубленного изучения, поскольку могут варьировать от легких до угрожающих жизни состояний. Неонатальные аритмии являются довольно распространенным явлением: до 90% новорожденных и от 1% до 3% беременностей. Они могут начинаться еще в пренатальном периоде и диагностироваться во время планового мониторинга, или могут быть неспецифическими проявлениями многих патологических состояний. У 1 на 250-1000 детей в неонатальном периоде диагностируется наджелудочковая (суправентрикулярная) тахикардия (СВТ). В данной статье представлен клинический случай суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии у новорожденного, который привел к развитию сердечной недостаточности. Практикующие врачи должны обращать внимания на распространенные нарушения ритма и проводимости, которые могут повлиять на плод и новорожденных.

Ключевые слова: пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; новорожденные.

**CARDIAC ARRHYTHMIAS IN INFANTS.
CLINICAL CASE
OF THE PAROXYSMAL
SUPRAVENTRICULAR
TACHYCARDIA
IN NEWBORN**

*O.Vorobiova, Ie.Shunko, Yu.Siurkha*¹,
*O.Bakaieva*², *S.Starenka*²,
T.Holota, A.Kapshuk, Yu.Makarova

**Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
KZ KOR «Kyiv Regional Center
of Maternal and Child Health»**¹,
**National Children's
Specialized Hospital
«OHMATDET»**²
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Arrhythmias in foetuses and newborns require detailed study, as often results can vary from mild to life-threatening conditions. Neonatal arrhythmias are quite common: in 90% of newborns and from 1% to 3% of pregnancies. They might start in the prenatal period and be diagnosed during routine monitoring or appear as non-specific manifestations of many pathological conditions. The paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT) is diagnosed in 1 of 250-1000 children during neonatal period. This article shows a clinical case of the paroxysmal supraventricular tachycardia in newborn which followed by heart failure development. Practicing physicians should be informed of the common arrhythmias and conduction disorders which might affect the fetus and newborns.

Keywords: paroxysmal supraventricular tachycardia, newborns.

Контактна інформація:

Воробйова Ольга Володимирівна - д.мед.н., професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (м.Київ, Україна).
Контактна адреса: вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112, Україна.
Контактний телефон: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

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

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© О.В. Воробйова, Є.Є. Шунько, Ю.П. Сюрха, О.М. Бакаєва, С.Я. Старенька, Т.В. Голота, А.С. Капшук, Ю.О. Макарова, 2017

Контактная информация:

Воробьева Ольга Владимировна - д.мед.н., профессор кафедры неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика (г.Киев, Украина.).
Контактный адрес: ул. Дорогожичская, 9, Киев, 04112, Украина.
Контактный телефон: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

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: ул. Дорогожичская, 9; Киев, 04112, Украина.
Контактный телефон: (044) 236-09-61, 238-08-58.
e-mail: dr_shunko @ mail.ru

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© O.Vorobiova, Ie.Shunko, Yu.Siurkha, O.Bakaieva, S.Starenka, T.Holota, A.Kapshuk, Yu.Makarova, 2017

Contact Information:

Vorobiova Olga - MD, Professor, Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk (Kyiv, Ukraine).
Contact address: st. Dorogozhitskaya, 9, Kyiv, 04112, Ukraine.
Contact phone: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

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: Dorogozhitska str., 9; Kyiv, 04112, Ukraine.
Contact phone: (044) 236-09-61, 238-08-58.
e-mail: dr_shunko@mail.ru

Надійшло до редакції 14.04.2017
Підписано до друку 18.08.2017

УДК 616.831-007.43-07-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.15

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГОЛОПРОЗЕНЦЕФАЛІЇ У ДОНОШЕНОЇ НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДІВЧИНКИ З МНОЖИННИМИ УРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Ю.Д. Годованець¹, І.В. Ластівка¹,
А.Г. Бабінцева^{1,2}, Л.В. Агафонова^{1,2},
Л.Я. Пісьменна², П.С. Марандюк²,
Т.В. Бурдейна²

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»¹,
МКМУ «Клінічний пологовий будинок №2» м. Чернівці²
(м. Чернівці, Україна)

Резюме. Уроджені вади розвитку центральної нервової системи (УВР ЦНС) становлять одну з найбільш гострих медико-соціальних проблем сучасної медицини, визначають і займають провідне місце у структурі перинатальної й малюкової смертності та дитячої інвалідності. Слід відзначити значні морально-психологічні та економічні збитки для родини та суспільства, оскільки в більшості випадків такі діти є інвалідами з дитинства та потребують витрат для проведення лікувально-реабілітаційних заходів. Одним зі шляхів зниження частоти УВР ЦНС є визначення чинників їх виникнення, прекоцепційна профілактика та своєчасна пренатальна діагностика.

У статті представлено клінічний випадок голопрозенцефалії (ГПЕ) у доношеної новонародженої дівчинки з множинними уродженими вадами розвитку (МУВР). Дитина народилася від першої бажаної вагітності, яка перебігала на тлі дифузного нетоксичного зобу, гестаційної гіпертензії, багатоводдя. Матері 24 роки, освіта середня, працювала швачкою до та у ранніх термінах вагітності; батькові 28 років, освіта середньо-спеціальна, працює будівельником. Шлюб зареєстрований. Шкідливих звичок у батьків не встановлено. Спадковість по лінії матері та батька не обтяжена. На облік з приводу даної вагітності жінка встала своєчасно. При пренатальному ультразвуковому дослідженні плода на 20-му тижні вагітності виявило неімунний набряк плода, синдром затримки розвитку плода, МУВР ЦНС (голопрозенцефалія, шизенцефалія) та серця (дефект міжшлуночкової перетинки). Від переривання вагітності подружжя відмовилося.

Жінка народжувала в умовах акушерського стаціонару III рівня у терміні гестації 38 тижнів природнім шляхом. При народженні маса дитини склала 1700 г, довжина тіла – 41 см, обвід голови – 26 см, обвід огруддя – 26 см. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці першої та впродовж наступних двадцяти хвилин життя склала 5 балів. При оцінці фізичного розвитку новонародженої дівчинки з використанням перцентильних таблиць встановлено, що дитина має «малий розмір до терміну гестації» при значеннях маси та довжини тіла менше 10 перцентилья. При зовнішньому огляді дитини відмічено видимі МУВР лицьового скелету та чисельні стигми дизембріогенезу, у тому числі мікроцефалія, пробосцис та криптофтальм.

Загальний стан дитини при народженні та впродовж усього періоду лікування розцінено як тяжкий за рахунок антенатального ураження плода та проявів синдрому поліорганної невідповідності (СПОН). При ультразвуковому дослідженні встановлено ознаки МУВР дитини з боку ЦНС (ГПЕ, шизенцефалія, зовнішня та внутрішня гідроцефалія) та серця (дефект міжшлуночкової перетинки (ДМШП)).

Клінічний діагноз. Основний: МУВР (УВР ЦНС: ГПЕ, зовнішня та внутрішня гідроцефалія, шизенцефалія; УВР органів чуття: пробосцис, криптофтальм; УВР серця: ДМШП). Ускладнення: СПОН. Супутній: малий розмір плода до терміну гестації.

Незважаючи на адекватне лікування, стан дитини прогресивно погіршувався, на 4-ту добу наступила смерть дівчинки.

Патологоанатомічний діагноз. Основний: МУВР (УВР ЦНС та органів чуття: ГПЕ, зовнішня та внутрішня гідроцефалія, шизенцефалія; УВР серця: ДМШП, загальний артеріальний стовбур; УВР ендокринної системи: гіпоплазія наднирників). Ускладнення: Виражений набряк головного мозку та м'яких оболонок. Атрофія кори та вознищева лейкомаляція головного мозку. Двобічні дифузні ателектази, спадання альвеол та альвеолярних ходів, дислектази легень. Вознищева емфізема легень. Загальне венозне повнокров'я та дистрофічні зміни внутрішніх паренхіматозних органів. Набряки тулуба та кінцівок. Супутній: Малий за розміром та вагою до гестаційного віку.

Таким чином, ГПЕ є тяжкою формою УВР ЦНС, яка зустрічається як в ізольованому виді, так і у складі генних синдромів та хромосомних хвороб з МУВР, характеризується високою смертністю дітей у ранніх термінах постнатального періоду. Оптимізація і своєчасна пренатальна діагностика даної патології є необхідною для її попередження та становить одне з головних завдань сучасної перинатальної медицини. Однією з актуальних та невирішених проблем ведення дітей з ГПЕ, яка поєднана з МУВР, є проведення допологового консультування батьків та вирішення етичних питань щодо надання повної реанімаційної допомоги у пологовій залі та паліативної допомоги у постнатальному періоді.

Ключові слова: множинні уроджені вади розвитку; голопрозенцефалія; шизенцефалія; пробосцис; криптофтальм.

Вступ

Уроджені вади розвитку центральної нервової системи (УВР ЦНС) становлять одну з найбільш гострих медико-соціальних проблем сучасної ме-

дицини, визначають і займають провідні місця у структурі перинатальної й малюкової смертності та дитячої інвалідності. Слід відзначити значні морально-психологічні та економічні збитки для

родини та суспільства, оскільки в більшості випадків такі діти є інвалідами з дитинства та потребують витрат для проведення лікувально-реабілітаційних заходів. Одним зі шляхів зниження частоти УВР ЦНС є визначення чинників їх виникнення, прекоцепційна профілактика та своєчасна пренатальна діагностика [1,2].

Поняття «голопрозенцефалія» (ГПЕ) запропоноване W. De Myerі та W. Zeman для визначення групи аномалій головного мозку, що характеризуються не розділенням переднього мозкового міхура на кінцевий та проміжний мозок. Поширеність ГПЕ варіює від 0,48:10000 до 0,88:10000 немовлят та 1,2:10000 абортусів й мертвонароджених [3-6].

До першого класу ГПЕ відносять алобарний, семілобарний та лобарний типи, при яких найбільш тяжко ураженими ділянками півкуль є базально-вентральний передній мозок, до другого – ГПЕ міжпівкульно-серединної лінії, при якій кортико-дорсальна частина півкуль не розділена при непорушеній структурі базального переднього мозку.

Форми першого («класичного») класу (за не-йрорадіологічними даними):

1. Алобарна – відсутній розподіл кори на півкулі, великі півкулі головного мозку не розділені. Велика «дорсальна кіста» займає задню половину супратенторіального внутрішньочерепного простору. Може спостерігатися енцефалоцеле, відсутність мозолистого тіла, серпу мозку, міжпівкульної борозни, скроневи та потиличних рогів. Третій шлуночок може бути представлений серединно розташованим «жолобком» у таламусі, що має нечітку структуру. Підкіркові утворення та гіпокамп відсутні. Часто виявляється мікроцефалія та гідроцефалія. Характерними є виражена дизморфія черепа та обличчя, гіпотелоризм, ущелина губи та піднебіння, гіпоплазія носа та пробосцис.

2. Семілобарна – є один шлуночок, візуалізується рудимент потиличних часток, скроневі роги, частина задніх рогів бічних шлуночків мозку. Передні відділи мозку диспластичні, міжпівкульна щілина, мозолисте тіло, серп мозку сформовані частково і присутні в задніх відділах мозку, прозора перетинка відсутня, бокові шлуночки зливаються у ділянці передніх рогів та тіл, підкіркові утворення та гіпокамп диспластичні, третій шлуночок гіпоплазований. Міжпівкульна щілина розділяє головний мозок на дві гемісфери. При алобарній та семілобарній формах візіалізуються підкіркові ядра. Має місце черепно-лицева дизморфія у вигляді гіпотелоризму, гіпоплазії носа, ущелини губи та піднебіння.

3. Лобарна – є щілина між півкулями, має місце злиття по середній лінії поясної звивини. Головний мозок має сформовані частки з нормальними розмірами. Бокові шлуночки близько розташовані, вузькі, з'єднані між собою на рівні передніх рогів, відсутня прозора перетинка, лобні долі гіпоплазовані, третій шлуночок диференційований. Передні роги мають прямокутну форму з пласкою поверхнею. Підкіркові утворення і гіпокамп сформовані. Нюхові тракти та цибулини гіпопластичні або відсутні. Мозолисте тіло може бути нормальним, гіпопластичним або відсутнім. Деколю прозора перетинка відсутня. Зорові бугри й бічні

шлуночки частіше розділені, за винятком передніх рогів. Назальна перетинка й гратчасті пазухи відсутні, турецьке сідло зменшене. Дизморфії не характерні для цього типу ГПЕ.

До другого класу відносять ГПЕ «міжпівкульно-серединної лінії» («midline interhemispheric HPE-MIN HPE»), при якій кортико-дорсальна частина півкуль не розділена, але базальний передній мозок може залишатися нормальним. ГПЕ другого класу зустрічається рідше та перебігає легше порівняно з ГПЕ першого класу. Дорсальна частина півкуль не розділена на задню фронтальну та парієтальну ділянки і таламічні структури теж розділені не повністю. Є міжпівкульне розділення базального переднього мозку, передньої частини фронтальних часток і потиличних ділянок. Дизморфії черепа не характерні.

Основними дефектами при ГПЕ є мікроцефалія, єдина сфера мозку із загальним шлуночком, кістозна деформація головного мозку, відсутність прозорої перетинки, відсутність або гіпоплазія гіпокампу, зорових/нюхових трактів та цибулин, аномалія «Вілізієва кола», гіпотелоризм, ано-/мікрофтальмія або циклопія, ущелина піднебіння, гіпоплазія носа, пробосцис. Мозолисте тіло зазвичай відсутнє або представлене задніми сегментами. Діти з алобарною формою ГПЕ в більшості випадків помирають в перші місяці життя. У разі семілобарного, лобарного типів і ГПЕ міжпівкульно-серединної лінії, прогноз більш сприятливий, однак діти є інвалідами з дитинства з неврологічною патологією, порушеннями фізичного та розумового розвитку.

Класична ГПЕ виникає внаслідок мутації генів SHH, PTC, PTCN та GLI2, успадковується переважно за АД типом успадкування. ГПЕ може зустрічатися при більш ніж 40 генетичних синдромах, найбільш частими з яких є синдроми Сміта-Лемлі-Опіца, Меккеля-Грубера, Ламботте, Айкарді та Штайнфельда. Найбільш частими хромосомними хворобами з ГПЕ є синдром Патау, Едвардса, del(13q), del(18p), dup(3p), del(7q36) [7,8].

Пренатально діагноз встановлюється за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД) у першому та другому триместрах вагітності. З метою уточнення діагнозу з 20-го тижня вагітності можна використати магнітно-резонансу томографію (МРТ). Це є важливим щодо подальшої тактики ведення вагітності у жінок групи високого ризику, уточнення термінів пологорозрішення та діагностично-лікувальних заходів після пологів. Пренатальне медико-генетичне консультування (МГК) передбачає встановлення несприятливих чинників, визначення каріотипу плода (при необхідності - каріотипів батьків), прогнозу та ризику для наступного сибса. Завданням пренатального консиліуму є вирішення питання зберігання або переривання вагітності до 22 тижня гестації (у випадку уродженої вади розвитку при несумісній із життям, при відсутності можливості або складності хірургічної корекції). У випадках пізнього діагнозу ГПЕ або відмови від переривання вагітності проводиться повне клініко-лабораторне обстеження та госпіталізація жінки в пологовий стаціонар III рівня для пологорозрішення. За даними літератури, пренатальними чинниками, які

можуть ініціювати ГПЕ на 5-10-му тижнях вагітності, є цукровий діабет у матері, гіпервітаміноз А та зловживання алкоголем [8].

ГПЕ у постнатальному періоді діагностується при фізикальному огляді. Неврологічний огляд дитини включає обов'язкове тестування нюхового аналізатора. Постнатальне радіологічне дослідження, включаючи нейросонографію, рентгівівську комп'ютерну томографію, МРТ головного мозку, дозволяє верифікувати ГПЕ.

Прогноз несприятливий. Вживання залежить від ступеня тяжкості ГПЕ, наявності цитогенетичного та синдромального діагнозу. Для дітей з алобарним типом ГПЕ, циклопією, етмоцефалією характерною є загибель впродовж першого тижня після народження, біля 50% дітей з даним типом ГПЕ помирає у віці 4-5 міс, 20% – впродовж першого року життя. Високі показники смертності обумовлені наявністю дисфункції стовбура головного мозку, гіпоталамо-гіпофізарних структур, підвищеною чутливістю до інфекцій, труднощами вигодовування, супутньою патологією, розвитком поліорганної недостатності. Відзначено вживання більше ніж у 50% випадків дітей з ізольованим семі- чи лобарним типами ГПЕ у віці 12 місяців при відсутності вад розвитку інших систем органів [3,5,6].

Клінічний випадок. У статті представлено клінічний випадок ГПЕ у доношеної новонародженої дівчинки з множинними уродженими вадами розвитку (МУВР). Дитина народилася від першої бажаної вагітності, яка перебігала на тлі дифузного нетоксичного зобу, гестаційної гіпертензії, багатоводдя. Матері 24 роки, освіта середня, працювала швачкою до та у ранніх термінах вагітності; батькові 28 років, освіта середньо-спеціальна, працює будівельником. Шлюб зареєстрований. Шкідливих звичок у батьків не встановлено. Спадковість по лінії матері та батька не обтяжена. На облік з приводу даної вагітності жінка встала своєчасно. При пренатальному УЗД плода на 20-му тижні вагітності виявлено неімунний набряк плода, синдром затримки розвитку плода (СЗРП) та МУВР ЦНС (голопрозенцефалія, шизенцефалія), серця (дефект міжшлуночкової перетинки (ДМШП)). Від переривання вагітності подружжя відмовилося.

Жінка народжувала в умовах акушерського стаціонару III рівня у терміні гестації 38 тижнів природнім шляхом. При народженні маса дитини склала 1700 г, довжина тіла – 41 см, обвід голови – 26 см, обвід огруддя – 26 см. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці першої та впродовж наступних двадцяти хвилин життя склала 5 балів. У пологовій залі проведено заходи первинної реанімаційної допомоги згідно Наказу МОЗ України №225, у тому числі, мануальна штучна вентиляція легенів через інтубаційну трубку.

При оцінці фізичного розвитку новонародженої дівчинки з використанням перцентильних таблиць встановлено, що дитина має «малий розмір до терміну гестації» при значеннях маси та довжини тіла менше 10 перцентіля.

При зовнішньому огляді дитини відмічено видимі УВР лицьового скелету та чисельні стігми дизембріогенезу, у тому числі мікроцефалія, пробоксис та криптофтальм (рис.1,2).



Рис. 1.



Рис. 2.

Загальний стан дитини при народженні та впродовж усього періоду лікування розцінено як тяжкий за рахунок антенатального ураження плода та проявів синдрому поліорганної невідповідності (СПОН) з ураженням дихальної системи (дихальна недостатність III ступеня), серцево-судинної системи (недостатність кровообігу), нервової системи (коматозний стан, гідроцефальний синдром), кишківника (відсутність толерантності до ентерального живлення) та нирок (гостре пошкодження нирок).

В умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених дитині проведено комплексне клініко-параклінічне та інструментальне обстеження. При УЗД встановлено ознаки МУВР дитини з боку ЦНС (ГПЕ, шизенцефалія, зовнішня та внутрішня гідроцефалія) та серця (ДМШП). Дитина консультована дитячими неврологом та окулістом, генетиком. Лікарем-генетиком проведено МГК родини, дані рекомендації на випадок наступної вагітності.

Клінічний діагноз. Основний: МУВР (УВР ЦНС: ГПЕ, зовнішня та внутрішня гідроцефалія, шизенцефалія; УВР органів чуття: пробоксис, криптофтальм; УВР серця: ДМШП). Ускладнення: СПОН. Супутній: малий розмір плода до терміну гестації.

Дитина виходжувалася в умовах ВІТН у відкритій реанімаційній системі з сервоконтролем,

з дотриманням правил охоронного режиму, отримувала коректну інфузійну терапію та часткове парентеральне живлення, мінімальне трофічне живлення зцідженним грудним молоком, антибіотикотерапію. Проводилася штучна вентиляція легенів з адекватною корекцією параметрів вентиляції. Лікування надано згідно відповідних Наказів МОЗ України. Незважаючи на адекватне лікування, стан дитини прогресивно погіршувався, на 4-ту добу наступила смерть.

Патологоанатомічний діагноз. Основний: МУВР (УВР ЦНС та органів чуття: ГПЕ, зовнішня та внутрішня гідроцефалія, шизенцефалія; УВР

серця: ДМШП, загальний артеріальний стовбур; УВР ендокринної системи: гіпоплазія наднирників). Ускладнення: Виражений набряк головного мозку та м'яких оболонок. Атрофія кори та вогнищева лейкомаляція головного мозку. Двобічні дифузні ателектази, спадання альвеол та альвеолярних ходів, дислектази легень. Вогнищева емфізема легенів. Загальне венозне повнокров'я та дистрофічні зміни внутрішніх паренхіматозних органів. набряки тулуба та кінцівок. Супутній: Малий за розміром та вагою до гестаційного віку.

На рис. 3 та 4 представлено результати патологоанатомічного розтину головного мозку дитини.



Рис. 3.



Рис. 4.

Висновки

1. ГПЕ є тяжкою формою УВР ЦНС, яка зустрічається як в ізольованому виді, так і у складі генних синдромів та хромосомних хвороб з МУВР, характеризується високою смертністю дітей у ранніх термінах постнатального періоду.

2. Оптимізація і своєчасна пренатальна діагностика даної патології є необхідною для її по-

передження та становить одне з головних завдань сучасної перинатальної медицини.

3. Однією з актуальних та невирішених проблем ведення дітей з ГПЕ, яка поєднана з МУВР, є проведення допологового консультування батьків та вирішення етичних питань щодо надання повної реанімаційної допомоги у пологовій залі та паліативної допомоги у постнатальному періоді.

Література

1. Кеннет ЛД. Наследственные синдромы по Дэвиду Смигу. Атлас-справочник. Москва: Практика; 2011. 1024 с.
2. Сафонова ИН. Перинатальные отдаленные клинические результаты при различных эхографических вариантах первичных и вторичных аномалий головного мозга плода: часть II (серия из 53 случаев). Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2015;5 (1):68-73.
3. Авраменко ТВ, Шевченко ОА. Голопрозенцефалія: ембріон-неврологічні і клінічні аспекти, пренатальна діагностика, випадки із практики. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2014;11(1):119-28.
4. Милованова ОА, Пиков МІ, Ватолін КВ, Ушакова ЛВ, Калініна ЛВ, Мосін ІМ, та ін. Голопрозенцефалія у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011;73(2):43-7.
5. Hahn JS, Barnes PD. Neuroimaging advances in holoprosencephaly: refining the spectrum of the midline malformation. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010 Feb 15;154C(1):120-32. doi: 10.1002/ajmg.c.30238.
6. Marcorelles P, Laquerriere A. Neuropathology of holoprosencephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010 Feb 15;154C(1):109-19. doi: 10.1002/ajmg.c.30249.
7. Пишак ВП, Ризничук МА. Молекулярная эмбриология: на пути каталогизации генов врожденных пороков головного мозга. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2014;5(2):49-55.
8. Cohen MM, Shiota K. Teratogenesis of Holoprosencephaly. American Journal of Medical Genetics. 2002 Apr 15;109(1):1-15.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИИ У ДОНОШЕННОЙ
ОВОРОЖДЁННОЙ ДЕВОЧКИ
С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ВРОЖДЁННЫМИ
ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ**

*Ю.Д. Годованец¹, И.В. Ластивка¹, А.Г. Бабинцева^{1,2},
Л.В. Агафонова^{1,2}, Л.Я. Письменная²,
П.С. Марандиук², Т.В. Бурдейная²*

**Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»¹,
КМУ «Клинический родильный дом №2»
г.Черновцы²
(г. Черновцы, Украина)**

Резюме. Врождённые пороки развития центральной нервной системы (ВПР ЦНС) представляют одну из наиболее острых медико-социальных проблем современной медицины, определяют и занимают ведущее место в структуре перинатальной и младенческой смертности и детской инвалидности. Необходимо отметить значительные морально-психологические и экономические убытки для семьи и общества, поскольку в большинстве случаев такие дети являются инвалидами с детства и требуют значительных затрат для проведения лечебно-реабилитационных мероприятий. Один из путей снижения частоты ВПР ЦНС – определение причин их возникновения, пре-концепционная профилактика и своевременная пренатальная диагностика.

В статье представлен клинический случай голопрозэнцефалии (ГПЭ) у доношенной новорождённой девочки с множественными врождёнными пороками развития (МВПР). Ребёнок родился от первой желанной беременности, которая протекала на фоне диффузного нетоксического зоба, гестационной гипертензии, многоводия. Матери 24 года, образование среднее, работала швей до и в ранних сроках беременности; отцу 28 лет, образование среднее специальное, работает строителем. Брак зарегистрирован. Вредных привычек у родителей не выявлено. Наследственность по линии матери и отца не отягощена. На учёте по поводу данной беременности женщина встала своевременно. При перинатальном ультразвуковом обследовании на 20-ой недели беременности выявлено неиммунный отёк плода, синдром задержки развития плода, МВПР ЦНС (ГПЭ, шизэнцефалия) и сердца (дефект межжелудочковой перегородки). От прерывания беременности пара отказалась.

Женщина родила в условиях акушерского стационара III уровня в сроке гестации 38 недель естественным путём. При рождении масса тела ребёнка составила 1700 г, длина тела – 41 см, окружность головы – 26 см, окружность грудной клетки – 26 см. Оценка по шкале Апгар в конце первой и на протяжении последующих двадцати минут жизни составила 5 баллов. При оценке физического развития девочки с использованием перцентильных таблиц установлено, что ребёнок имеет «малый размер к гестационному возрасту» при значениях массы и длины тела меньше десятой центили.

Общее состояние девочки при рождении и на протяжении всего периода лечения расценено как тяжёлое за счет антенатального поражения плода и проявлений синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). При ультразвуковом исследовании установлены признаки МВПР ребёнка со стороны ЦНС (ГПЭ, шизэнцефалия, внешняя и внутренняя гидроцефалия) и сердца (дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)).

Клинический диагноз. Основной: МВПР (ВПР ЦНС: ГПЭ, внешняя и внутренняя гидроцефалия, шизэнцефа-

**CLINICAL CASE OF HOLOPROSENCEPHALY IN
A TERM NEWBORN GIRL
WITH MULTIPLE CONGENITAL
DEVELOPMENTAL
DEFECTS**

*Yu. Hodovanets¹, I. Lastivka¹, A. Babintseva^{1,2},
L. Agafonova^{1,2}, L. Pismenna²,
P. Marandiuk², T. Burdeina²*

**Higher State Educational
Establishment of Ukraine «Bukovinian State
Medical University»¹,
CMI «Clinical Maternity Home №2»,
Chernivtsi²
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary. Congenital developmental defects of the central nervous system (CDD CNS) constitute one of the most acute medical-social problems of modern medicine, they determine and occupy a leading position in the structure of perinatal and infantile mortality rate and disability. Considerable moral-psychological and economical loss should be mentioned here as in the majority of cases these children are disabled since their childhood and require certain costs to perform therapeutic-rehabilitation measures. One of the ways to reduce the frequency of CDD CNS is detection of factors promoting their occurrence, pre-conceptual prevention and timely prenatal diagnostics.

The article presents a clinical case of holoprosencephaly (HPE) in a term newborn girl with multiple congenital developmental defects (MCDD). The child was born to the first desired pregnancy undergoing against diffuse non-toxic goiter, gestational hypertension, and fetal hydrops. The mother was 24, with secondary education, worked as a dressmaker before and during early terms of pregnancy; the father was 28, with specialized secondary education, worked as a builder. Their marriage was registered. There were no bad habits found in the family couple. Heredity on the mother's and father's sides was not compromised. The woman was registered on the subject of her pregnancy in time. Prenatal ultrasound examination of the fetus on the 20th week of gestation detected non-immune edema of the fetus, development delay syndrome of the fetus, MCDD CNS (holoprosencephaly, schizencephaly) and heart (ventricular septal defect). The couple refused to interrupt pregnancy.

The women delivered at the obstetrical in-patient department of the III level at the term of gestation of 38 weeks. The labour was physiological. The baby's body weight at birth was 1700 g, body length – 41 cm, head circumference – 26 cm, chest circumference – 26 cm. Assessment according to Apgar score at the end of the first and during the following minutes of life was 5 points. Assessment of physical development of the baby by means of percentile tables determined that the girl had “a small size to the gestational age” with the values of body weight and body length less than 10 percentiles. External examination of the child detected visible MCDD of the facial skeleton and numerous stigmas of dysembryogenesis including microcephaly, proboscis, and cryptophthalmus.

General baby's condition at birth and during the whole period of treatment was assessed as severe at the expense of antenatal lesion of the fetus and manifestations of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ultrasound examination determined the signs of MCDD from the side of the CNS (HPE, schizencephaly, external and internal hydrocephaly) and heart (ventricular septal defect (VSD)).

Clinical diagnosis. The major one: MCDD (CDD

лия; ВПР органов чувств: пробосцис, криптофтальм; ВПР сердца: ДМЖП). Осложнения: СПОН. Сопутствующий: малый размер плода к сроку гестации.

Несмотря на адекватное лечение, состояние ребёнка прогрессивно ухудшалось, на четвёртые сутки наступила смерть.

Патологоанатомический диагноз. Основной: МВПР (ВПР ЦНС и органов чувств: ГПЭ, внешняя и внутренняя гидроцефалия, шизенцефалия; ВПР сердца: ДМЖП, общий артериальный ствол; ВПР эндокринной системы: гипоплазия надпочечников). Осложнения: выраженный отёк мозга и мягких оболочек. Атрофия коры и очаговая лейкомаляция головного мозга. Двухсторонние диффузные ателектазы, спадение альвеол и альвеолярных ходов, дислектазы лёгких. Очаговая эмфизема лёгких. Общее венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних паренхиматозных органов. Отёки туловища и конечностей. Сопутствующий: малый размер и вес к гестационному возрасту.

Таким образом, ГПЭ является тяжёлой формой ВПР ЦНС, которая встречается как в изолированном виде, так и в составе генных синдромов и хромосомных болезней с МВПР, характеризуется высокой смертностью детей в ранних сроках постнатального периода. Оптимизация и своевременная пренатальная диагностика данной патологии необходимы для её предупреждения и являются одной из главных задач современной перинатальной медицины. Одной из актуальных и нерешённых проблем ведения детей с ГПЭ, сочетанной с МВПР, является проведение родового консультирования родителей и решение этических вопросов оказания полной реанимационной помощи в родильном зале и паллиативной помощи в постнатальном периоде.

Ключевые слова: множественные врожденные пороки развития; голопрозэнцефалия; шизенцефалия; пробосцис; криптофтальм.

Контактна інформація:

Годованець Юлія Дмитрівна - доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, Україна).
Контактна адреса: площа Театральна, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.
Контактний телефон: +38 (050) 6189959.
e-mail: yul.godovanets@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Бабінцева Анастасія Генадіївна - к.мед.н., асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, Україна).
Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
Контактний телефон: +380506662230
e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Контактная информация:

Годованец Юлия Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», (г. Черновцы, Украина).
Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58000, Украина.
Контактный телефон: +38 (050) 6189959.
e-mail: yul.godovanets@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Бабинцева Анастасия Геннадьевна - к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).
Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г., Черновцы, 58002, Украина.
Контактный телефон: +380506662230
e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

CNS: HPE, external and internal hydrocephaly, schizencephaly; CDD of the sensory organs: proboscis, cryptophthalmus; CDD of the heart: VSD). Complications: multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Comorbid: small size at birth.

In spite of an adequate treatment the infant's condition deteriorated, and on the 4th day the girl died.

Postmortem diagnosis: the main one: MCDD (CDD CNS and sensory organs; HPE, external and internal hydrocephaly, schizencephaly; CDD of the heart: VSD, common arterial trunk; CDD of the endocrine system: hypoplasia of the adrenal glands). Complications: pronounced cerebral edema and pia mater. Atrophy of the cerebral cortex and focal leukomalacia of the brain. Bilateral diffuse atelectasis, alveolar and alveolar passages slump, dyslectic lungs. Focal lung emphysema. General venous plethora and dystrophic changes of the internal parenchymal organs. Swelling of the trunk and limbs. Comorbid: small size at birth.

Therefore, HPE with severe form of CDD CNS occurring both in an isolated form and as a component of gene syndromes and chromosome diseases with MCDD, is characterized by a high mortality rate of children in early terms of the postnatal period. Optimization and timely prenatal diagnostics of this pathology is essential for its prevention and constitutes one of the main tasks of modern perinatal medicine. One of the topical and unsolved issues of management of children with HPE associated with MCDD is performing prenatal consulting of parents and solution of ethical questions concerning complete resuscitation aid in the maternity room and palliative aid during postnatal period.

Key words: Multiple congenital developmental defects; Holoprosencephaly; Schizencephaly; Proboscis; Cryptophthalmus.

Contact Information:

Hodovanets Yuliya – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).
Contact Address: Teatralnaya Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.
Phone: +38 (050) 6189959.
e-mail: yul.godovanets@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Babintseva A. - Ph.D., Assistant Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)
Contact address: 2 Teatralna Square, Chernivtsi, 58002, Ukraine.
Contact phone: +380506662230
e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

УДК 616.34-008.14/15-036-07-08
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.16

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ЗАПОР У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ НА ПІДСТАВІ ДОКАЗІВ

*Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова**

ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства та гінекології НАМН України»,
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика*
(м. Київ, Україна)

Резюме. Однією з поширених скарг батьків дітей першого року життя є запор. У даний час профільними фахівцями (педіатрами, дитячими гастроентерологами, нутриціологами) на основі доказів розроблені сучасні рекомендації по веденню дітей з функціональним запором. Дані за класифікацію, діагностики та лікування цього стану у немовлят увійшли до стандарту нових IV Римських критеріїв функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей (Сан-Дієго, 22 травня 2016). У статті обговорюються питання оцінки стану, діагностики та терапії функціональних запорів у дітей до 6 місяців. В якості симптоматичної корекції проктогенних і змішаних запорів приводиться досвід застосування і обґрунтовуються рекомендації щодо використання ректального препарату Мікролакс®.

Ключові слова: новонароджені; немовлята; функціональний запор; клінічні рекомендації; Мікролакс®.

Запор у дітей зазвичай є функціональним та результатом стримування процесу випорожнення. Проте, лікарі неонатологи, педіатри, сімейні лікарі повинні приділяти більш пильну увагу, оскільки клінічні ознаки стану можуть вказувати на наявність незвичайних і серйозних органічних причин закріпів, таких як хвороба Гіршпрунга (врожденний aganglionic мегаколон), pseudoobstruction, ураження спинного мозку, первинний та вторинний гіпотиреоз, нецукровий діабет, муковісцидоз, ентеропатія або вроджена аноректальна мальформація. Часом лікування запору носить суто симптоматичний характер, але не враховуються чинники ризику та інші захворювання, що призводять до розвитку вторинних запорів, які вимагають цілеспрямованої етіотропної терапії. Тому внаслідок недостатньої настороженості й переконаності в тому, що у дітей перших років життя зустрічається запор переважно функціонального характеру, із запізненням діагностується вроджена органічна патологія.

Функціональний запор (ФЗ) часто пов'язаний з нечистою та / або болючою дефекацією, нетриманням калу і болем у животі; викликає значні страждання у дитини та сім'ї, а також, має певний рівень вартості лікування [1]. Хоча запор може мати кілька етіологічних чинників, у більшості

дітей, що мають цей симптом, він, все ж таки не є основним медичним захворюванням, відповідальним за загальний клінічний симптомокомплекс.

У статті ми висвітлюємо проблему саме функціонального запору у малюків. За даними світової літератури, ФЗ є актуальною проблемою в дитинстві загальною поширеністю до 3% [2]. Затримка дефекації реєструється у 70% хворих гастроентерологічного профілю [3]. За даними літератури, у 17% - 40% дітей запор починається з перших тижнів життя або впродовж першого року, більш пов'язаний зі штучним вигодовуванням [2]. За іншою інформацією, частота ФЗ коливається в межах від 0,7 до 29,6% з переважанням в структурі дівчаток - 2,1: 1 [3].

У 2010 році S.Osataku і A.Puetraiboon провели обстеження 3010 тайських здорових дітей у віці 4 місяців - 5 років, які відвідували дитячі поліклініки, на підставі опитування батьків і пальпації живота з виявленням наявності великих калових мас у прямій кишці. Запор було діагностовано у 2,4% дітей [4]. Крім того, до 84% дітей з функціональними запором у подальшому страждають від нетримання калу [5,6], більше однієї третини дітей мають поведінкові проблеми [7,8,9].

Дані різних авторів, що стосуються частоти запорів в різних вікових групах дітей наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Дані епідеміологічних досліджень щодо поширеності запорів у дітей

Дослідження (рік)	Страна	Вік дітей	Частота запора, %
YongD. (1998)	Велика Британія	4–7 років	34
Araujo Sant'Anna (1999)	Бразилія	8–10 років	28
Miele E. (2004)	Італія	0–12 років	0,7
Iacono G. (2005)	Італія	0–12 міс.	17,6
Садовнича Т.А. (2005)	Росія	1 міс. – 7 років	21–25
Saps M. (2006)	США	9–11 років	18
Ludvigsson J.F. (2006)	Швеція	2,5 років	6,5

Продовження таблиці 1

Loening-Baucke V. (2007)	США	4–17 років	22,6
Комарова Е.В. (2007)	Росія	2–17 років	30
Lee W.T., Ip K.S., Chan J.S., Lui N.W., Young B.W. (2008)	Гонконг	3–5 років	28,8
Rajindrajith S. та співавт. (2009)	Шри-Ланка	10–16 лет	10,6
Ердес С.І., Мацукатова Б.О. (2010)	Росія	Діти різного віку	59% (от 32% до 68%)

Таким чином, проблема запорів у дитячому віці є досить актуальною і вимагає як пильності лікарів, так і розробки й впровадження сучасних методів ранньої діагностики та ефективного лікування у повсякденній педіатричній практиці.

У 2014 р на основі інтеграції комплексного та систематичного огляду медичної літератури у поєднанні з експертною думкою були опубліковані клінічні рекомендації спільних зусиль Європейського та Північноамериканського товариств дитячих гастроентерологів, гематологів і нутриціологів по веденню дітей з функціональними запором, які в подальшому знайшли відображення у Римських критеріях IV [1, 2]. Крім того, у 2010 році Національний інститут здоров'я та клінічної досконалості (NICE) в Сполученому Королівстві розробив керівні принципи, які базуються на найвищому значенні стратегії для дітей з запорами в ланках первинної і вторинної медичної допомоги [10]. Визначені стандарти надання медичної допомоги малюкам з функціональним запором, створені на підставі доказів високого рівня, призначені для медичних працівників первинної, вторинної та третинної ланки. Основні тези стандартів та Римські критерії IV представлені в цьому огляді.

Далі треба визначитися у терміні «запор», тому що існуючі варіанти інтерпретації визначення значно розрізняються, хоча і мають багато спільного у понятті. У даний час, за даними літератури, запропоновано декілька визначень запору [11,12,13].

Запор (constipation, obstipacio - лат. скупчення) - рідкісне, утруднене, хворобливе або неповне випорожнення кишечника каловими масами різного ступеня щільності й діаметру, що спостерігається довше, ніж 2 тижні або протягом від двох тижнів до двох місяців.

Запор - стан, що виявляється збільшенням інтервалів між дефекаціями (у порівнянні з індивідуальною нормою) або систематично уповільненням, утрудненням і / або недостатнім випорожненням кишечника не менш ніж 2 тижні.

Запор - самостійне випорожнення кишечника один або кілька раз на добу, яке супроводжується напруженням дитини, занепокоєнням, плачем, при цьому калові маси тверді («овечий» або «козячий» кал), які виділяються маленькими порціями, іноді з прожилками крові. До запорів відносять і стілець «кашкою», але після того, як дефекація відсутня до 3 діб.

Запори можуть бути пов'язані зі структурними порушеннями з боку кишки або з порушеннями регуляції її моторної функції без первинного структурного дефекту. Останні позначаються як запори функціонального походження.

Незважаючи на думку світових експертів Римських критеріїв IV щодо використання терміна «функціональний» в назві патологічних станів, зокрема шлунково-кишкового тракту (ШКТ), та вилучення його з назв багатьох розладів із заміною на термінологію «порушення церебро-інтестинальної взаємодії» («disorders of gut-brain interaction»), тобто порушення взаємодії кишечника і головного мозку, у розділі G Дитячі шлунково-кишкові розлади (новонароджені/малюки) підрозділ G 7 Функціональний запор залишився [Drossman, 2016] (таблиця 2). На думку експертів, це пов'язано з необхідністю відрізняти стан від порушень, які мають подібні симптоми, але з чіткою структурною етіологією [14].

Таким чином, у світі сучасних уявлень при ФЗ формується біопсихосоціальна модель функціональних порушень органів травлення, згідно якої симптоми розвиваються внаслідок комбінації декількох відомих фізіологічних детермінант: порушення моторики, вісцеральна гіперчутливість, зміна мукозального імунітету і запального потенціалу, що включають в себе зміни в бактеріальній флорі, а також зміни регулювання осі ЦНС - ЕНС, що знаходиться під впливом психологічних і соціокультурних факторів [11].

Зазвичай усім дитячим лікарям відомо, що ключову роль у становленні системи травлення, у тому числі, режиму дефекації у новонароджених і малюків першого півріччя грає харчування. Якщо дитина здорова та знаходиться на природньому вигодовуванні, дефекація протягом доби може бути як дуже частою (10-12 разів на день), так і траплятися дуже рідко (1 раз у 1-2 тижні). На другому півріччі на тлі введення прикорму випорожнення повинні бути не менше 2 раз на добу, а при штучному вигодовуванні - не менше 1 разу на добу. Однак при відсутності дефекації більше ніж 1-3 доби у дітей грудного віку можна запідозрити запор.

При проведенні більш обґрунтованої диференціальної діагностики ФЗ у дитини на підставі Римських критеріїв IV слід пам'ятати про ще один вид функціонального розладу кишечника у новонароджених та немовлят, який може перебігати з утрудненням дефекації – дитяча дисхезія (G6). Слід розрізняти ці стани, тому за Римськими критеріями IV діагностика дисхезії у немовлят є наступною (табл. 3).

Так, у дітей першого року частота твердих випорожнень становить лише 1,1% серед дітей, які отримують виключно грудне молоко, і 9,2% - у немовлят, які перебувають на штучному вигодовуванні [11]. Показано, що у 10% дітей грудного віку, які отримували дитячі суміші, зберігаються тверді випорожнення, незважаючи на застосування сумішей, збагачених пробіотичними штамами бактерій або пребіотики.

Таблиця 2

**Функціональні шлунково-кишкові розлади:
розлади взаємодії кишечника з головним мозком**

<p>A. Стравохідні розлади A1 Функціональний біль в грудній клітці A2 Функціональна печія A3 Рефлюксна гіперчутливість A4 Ком в горлі A5 Функціональна дисфагія B. Гастродуоденальні розлади B1 Функціональна диспепсія B1a Постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС) B1b Епігастральний больовий синдром (ЕБС) B2 Розлад відрижки B2a Надмірна супрагастральна відрижка B2b Надмірна гастральна відрижка B3 Розлади нудоти і блювоти B3a Хронічний синдром нудоти і блювоти B3b Синдром циклічного блювання B3c Синдром канабіноїдного нестримного блювання B4 Синдром відрижки</p>	<p>E2 Функціональний панкреатичний розлад СО F. Аноректальні розлади F1 Фекальне нетримання F2 Функціональний аноректальний біль F2a Синдром леватора заднього проходу F2b Невизначений функціональний аноректальний біль F2c Швидкоплинна прокталгія F3 Функціональний розлад дефекації F3a Порушена дефекаторна перистальтика F3b Асінергічна дефекація G. Дитячі шлунково-кишкові розлади: новонароджені/малюки G1 Відрижка у немовлят G2 Синдром відрижки G3 Синдром циклічної блювоти (СЦБ) G4 Дитяча коліка G5 Функціональна діарея G6 Дитяча дисхезія G7 Функціональний запор H. Дитячі шлунково-кишкові розлади: дитина/підліток H1 Функціональний розлад нудоти і блювоти H1a Синдром циклічної блювоти (СЦБ) H1b Функціональна нудота і функціональна блювота H1b1 Функціональна нудота H1b2 Функціональна блювота H1b Синдром румінації (відрижки) H1d Аерофагія H2 Функціональні розлади абдомінального болю H2a Функціональна диспепсія H2a1 Постпрандіальний дистрес-синдром H2a2 Епігастральний больовий синдром H2b Синдром подразненого кишечника (СПК) H2c Абдомінальна мігрень H2d Функціональний абдомінальний біль – органонеспецифічний H3 Функціональні розлади дефекації H3a Функціональний запор H3b Фекальне нетримання без закріплення</p>
<p>C. Розлади кишечника C1 Синдром подразненого кишечника (СПК) СПК з переважанням запорів (СПК-З) СПК з переважанням діареї (СПК-Д) СПК зі змішаними ритмами дефекації (СПК-ЗМ) СПК без класифікації C2 Функціональний запор C3 Функціональна діарея C4 Функціональне здуття живота C5 Невизначений розлад кишечника C6 Опіюдно індукований запор D. Центральнопосередкований розлад шлунково-кишкового болю D1 Центральнопосередкований больовий абдомінальний синдром (ЦОБАС) D2 Опіюдна дисфункція кишечника (ОДК)/опіюдно індукована шлунково-кишкова гіпералгія E. Розлади жовчного міхура і сфінктера Одді (СО) E1 Біліарний біль E1a Функціональний розлад жовчного міхура E1b Функціональний біліарний розлад СО</p>	

Таблиця 3

Діагноз встановлюють при наявності всіх перерахованих нижче ознак у дитини до 6-місячного віку:
 • принаймні 10 хвилин напруги і крику перед успішною дефекацією з м'яким випорожненням
 • відсутність будь-яких проблем зі здоров'ям.

Поява ущільнених або твердих калових мас часто виникає при переведенні дитини з грудного вигодовування на штучне або після введення в раціон прикорму. Крім того, тверді випорожнення можуть зустрічатися у немовлят на штучному вигодовуванні сумішами з основним джерелом жирів у вигляді пальмового олію або пальмової олії [11,15]

Згідно Римським критеріям як III, так і IV перегляду (2006, 2016 рр.), запор функціонального походження у новонароджених та дітей раннього віку характеризують наявність двох або більше симптомів протягом одного місяця (при відсутності органічної патології) для дитини віком менше 4 років:

1. 2 дефекації на тиждень;
2. принаймні один епізод нетримання випорожнень на тиждень після придбання навичок туалету (додатковий критерій);

3. епізод надмірного утримання випорожнень;
4. епізод болючих або твердих рухів кишечника;
5. наявність великої фекальної маси у прямій кишці;
6. епізод випорожнень великого діаметру, яка може перешкоджати туалетному стоку (додатковий критерій);

7. епізод випорожнень великого розміру.

Супутні симптоми можуть включати дратівливість, зниження апетиту та / або рання ситість, яка може зникнути одразу після проходження дефекації.

Характерні симптоми для дитини віком більше 4 років:

1. 2 дефекації в туалеті на тиждень;
2. принаймні один епізод нетримання калу в тижні;
3. епізод затримки позиції або надмірне вольове зберігання дефекації;
4. епізод болючих або твердих рухів кишечника;

5. наявність великої фекальної маси у прямій кишці;
6. епізод випорожнення великого діаметру, яка може перешкоджати туалету;
7. епізод випорожнень великого розміру.

Всі симптоми купуються відразу після акту дефекації [16,17,18,19].

Діагноз функціонального запору повинен ґрунтуватися на підставі ретельно зібраного анамнезу і даних об'єктивного обстеження. Окрім оцінки маса тіла і росту дитини, огляд повинен включати обстеження живота, оцінку перианальної і пояснично-крижової областей, а також, неврологічного статусу.

Існує сучасне поняття «червоних прапорів» - симптоми тривоги, на підставі яких повинна проводитися оцінка стану дитини з виключенням клінічних симптомів інших органічних захворювань, що можуть стати причиною запору [1].

До симптомів тривоги відносять: дебют запорів у віці менше 1 міс., відходження меконію більше 48 годин, обтяжений спадковий анамнез щодо захворювань ШКТ (хвороба Гіршпрунга тощо), стрічкоподібні випорожнення, кров у калі, відставання фізичного розвитку, лихоманка, блювота з домішками жовчі, аномалії щитовидної залози, здуття живота, перианальна нориця, аномальне положення анусу, відсутність анального або кремаштерних рефлексів, зменшення сили / тону / рефлексів з нижніх кінцівок, пучки волосся в області хребта, ямка на крижах, сильний страх під час огляду, анальні рубці, а також наявність рефрактерного запору (запор, який не відповідає на адекватну консервативну терапію протягом не менше 3 місяців) [1].

За даними Міжнародних рекомендацій, «червоні прапори» у стані обстеженої дитини з кишковими розладами вимагають наступну послідовність дій з боку лікаря неонатолога / педіатра:

1. консультація хірурга (проведення пальцевого аноректального дослідження);

2. проведення додаткових обстежень з метою уточнення етіології запору у дитини (вибірково!):

- рентгенологічне дослідження черевної порожнини (не використовується для рутинної діагностики функціональних запорів); звичайне рентгенологічне дослідження черевної порожнини може бути використано у випадках колостазу, коли об'єктивне обстеження неможливо або його результати недостатньо інформативні;

- дослідження транзиту по ШКТ (пасаж барію по шлунково-кишковому тракту) - може використовуватися у диференціальній діагностиці функціональних запорів і функціонального нетримання калу, а також, у неясних випадках;

- діагностика алергії до білків коров'ячого молока не проводиться у дітей із запором без наявності симптомів тривоги;

- діагностична елімінаційна дієта терміном від 2 до 4 тижнів може призначатися дітям з рефрактерним запором;

- лабораторна діагностика - скринінг на гіпотиреоз, целіакію і гіперкальціємію НЕ проводиться дітям із запором без наявності симптомів тривоги;

- основним показанням до аноректальної манометрії є рефрактерний запор для оцінки ректоанального інгібіторного рефлексу;

- біопсія слизової прямої кишки є «золотим стандартом» діагностики хвороби Гіршпрунга;

- ірієнографія не є стартовим дослідженням, яке використовується у дітей для оцінки запорів;

- товстокишечна манометрія показана дітям з рефрактерним запором до вирішення питання про необхідність хірургічного втручання;

- магнітно-резонансну томографію спинного мозку не рекомендується використовувати в рутинній практиці у разі рефрактерного запору без наявності неврологічних симптомів;

- біопсія товстої кишки для діагностики нейром'язових захворювань товстої кишки НЕ рекомендується у дітей з рефрактерним запором;

- сцинтиграфія товстої кишки НЕ рекомендується у дітей з рефрактерним запором [1].

Таким чином, коли має місце справжній функціональний запор у дитини, встановлений на підставі ретельно зібраного анамнезу та даних об'єктивного статусу за Римськими критеріями IV перегляду, достатньо спостереження та симптоматичного лікування.

У той же час, наявність «червоних прапорів» симптомів тривоги і рефрактерного запору вимагає поглибленого обстеження з використанням як лабораторних, так і інструментальних методів. У разі рефрактерного запору у дітей раннього віку в першу чергу повинні виключатися хвороба Гіршпрунга, анатомічні аномалії, патологія спинного мозку та алергія до білків коров'ячого молока [1].

Терапія ФЗ повинна розпочатися із сумісного спілкування лікаря й батьків та, перш за все, їх навчання ставленню до проблеми з терпінням та розумінням. Лікарям необхідно розвіяти міфи і страхи родичів дитини, що стосуються ФЗ, і звернути увагу на те, що ФЗ є одним з найбільш поширених безпечних станів в педіатрії, які в більшості випадків з часом зникають. Але ж хронічний запор – це проблема, яка потребує тривалого лікування.

Крім того, потрібен акцент: якщо у немовляти вперше стався випадок відсутності дефекації впродовж 2 діб і більше, доцільно звернутися за консультацією до лікаря педіатра з метою виключення органічної патології ШКТ.

Важливою складовою в профілактиці запорів у дитячому віці є туалетний тренінг, що передбачає висаджування дитини з 1,5 років на горщик 2-3 рази на день протягом 5 хвилин після прийому їжі. Найбільш фізіологічною вважається ранкова дефекація, після сніданку. Навчання туалетній гігієні забезпечує розвиток гастроколітичного рефлексу, який посилює перистальтику кишки за рахунок розтягування шлунку. Слід зазначити, що туалетний тренінг повинен враховувати ступень зрілості ЦНС у дитини. За даними літератури, фізіологічна спроможність дитини «ходити на горщик» формується з вікового періоду від 18 до 24 місяців життя [20]. Не повинно бути агресії та тиску на немовля з боку батьків, інакше дії родичів можуть призвести до формування розладів дефекації та сечовипускання, енкопрезу, енурезу та інших проблем [21,22].

Не менш важливою складовою лікування ФЗ є харчовий та питний режими матері при природньому вигодовуванні, використання спеціальних та лікувальних сумішей, якщо немовля знаходить-

ся на штучному вигодовуванні, та своєчасне введення прикормів у вигляді овочевих блюд, каш та соків.

Медикаментозна терапія ФЗ у новонароджених та дітей раннього віку включає три етапи:

Перший етап – звільнення кишечника (прямої кишки) від калових мас. Копроста зустрічається у 50% немовлят з ФЗ, тому його усунення потрібно до початку комплексної терапії [23,24,25]. За Міжнародними стандартами рекомендовано призначення препаратів поліетиленгліколя (ПЕГ) протягом 3, максимум 6 діб, які вважаються медикаментами першої ланки.

Другий етап – підтримуюча терапія осмотичними проносними засобами (ПЕГ, Лактулоза). Вона повинна тривати не менше 2 міс. [1,25]. При недостатній ефективності і / або в разі наявності значного проктогенного компонента запорів як додаткову терапевтичну опцію також може бути призначено ректальні форми (у тому числі, мікроклізмами) коротким курсом.

З метою прискорення звільнення прямої кишки від калових мас у дітей раннього віку рекомендується застосування, а при гострих запорах бажаний ефект може бути досягнуто призначенням ректальних препаратів у вигляді мікроклізм [26].

Одним з перспективних препаратів для ректального використання є Мікролакс®, який забезпечує швидке та надійне вивільнення кишечника та позбавлення від запору протягом лише 5-20 хвилин. Він може використовуватися з перших діб життя дитини. Зручна форма випуску у вигляді туби мікроклізми (5 мл) з наконечником дозволяє акуратно та безпечно вводити препарат у пряму кишку новонародженим і дітям до 3-х років.

Мікролакс® - комбінований проносний засіб для ректального застосування. Мікролакс® містить ряд активних компонентів, які взаємно доповнюють дію один одного і сприяють розм'якшенню калових мас і полегшенню дефекації. До складу препарату входить сорбіт, натрію лаурилсульфоцетат і натрію цитрат.

Механізм дії Мікролакс® полягає в пептизації калових мас, тобто їх розщепленні на первинні частки під дією спеціальних речовин - пептизаторів. Таким компонентом препарату Мікролакс® виступає натрію цитрат. Він витісняє зв'язану воду, що міститься в калових масах, що сприяє їх виведенню з кишечника. Натрію лаурилсульфоцетат розріджує вміст кишечника, а сорбітол підсилює проносну дію шляхом стимуляції надходження води в кишечник. При цьому, препарат розм'якшує калові маси і зберігає просвіт в прямій кишці для їх виведення.

Мікролакс® НЕ впливає на кишечник або на весь організм! Крім того, Мікролакс® забезпечує безболісну дефекацію, що сприяє формуванню самостійного рефлексу до акту дефекації за відсутності страху болі у дитини, нормалізації ви-

порожнень та підвищує ефективність комплексної терапії ФЗ, у тому числі, при хронічному процесі, ускладненому анальними тріщинами.

Таким чином, ректальний проносний засіб Мікролакс® може використовуватися в комплексі лікування дітей всіх вікових груп з функціональним та хронічним запорами, а також у дітей з дебютом запорів і гострими запорами у вигляді монотерапії коротким курсом до 6 днів.

Третій крок в терапії запорів - поступове скасування проносних засобів. Рекомендується поступове зниження дози до повної відміни, але не раніше ніж через місяць після усунення симптомів запору. Така схема терапії використовується з метою профілактики і оцінки рецидивів [1, 27].

Важливо зауважити, що до тепер відсутні рандомізовані клінічні дослідження, які б свідчили про оптимальну тривалість підтримуючої терапії при функціональних запорах у дітей. У Міжнародних рекомендаціях є положення, згідно з яким терапія повинна бути скасована тільки при досягненні задовільних результатів туалетного тренінгу [1,25].

Ефект від терапії при запорах необхідно оцінювати не раніше ніж через 2 тижні від початку лікування, і в разі неефективності знову оцінити наявність «симптомів тривоги». За даними систематичного огляду, приблизно у 50% дітей можлива повна відміна проносних через 6-12 місяців від початку терапії, 10% хворих не мають симптомів на тлі терапії, а у 40% дітей зберігається клініка запору, незважаючи на проведену терапію [28].

У ході подальшого 5-10-річного спостереження одужання спостерігалось у $56,0 \pm 11,3\%$ дітей, яким згодом не знадобилася терапія проносними засобами. Ці результати збігаються з даними інших авторів, згідно з якими у 50% дітей, яких направлені до гастроентеролога, спостерігалось одужання через 5 років, а через 10 років зникнення запору констатовано у 80% хворих [1,25]. Але у інших дітей симптоми запору зберігалися і в дорослому віці, незважаючи на терапію проносними засобами [27,28,29].

Таким чином, запор є достатньо поширеною проблемою в дитячому віці. Зазвичай він має функціональну природу. Незважаючи на те, що діагноз функціонального запору - клінічний, все ж таки в окремих неясних випадках необхідним є додаткове ретельне обстеження дитини: при виявленні «червоних прапорів» у стані немовлят, так званих «симптомів тривоги», а також при рефрактерному варіанті запору (з відсутністю або недостатньому ефекті терапії). Як правило, такі запори пов'язані з наявністю органічної патології або проктогенного компонента, який потребує обстеження та призначення ректальних форм проносних засобів окрім звичайної терапії. Раннє своєчасне лікування запору є ключовим моментом, що визначає одужання дитини і прогноз захворювання.

Література

1. Liem O, Harman J, Benninga M, Kelleher K, Mousa H, Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr.* 2009 Feb;154(2):258-62. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.060.
2. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Feb;58(2):258-74. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
3. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011 Feb;25(1):3-18. doi: 10.1016/j.bpg.2010.12.010.

4. Osatakul S, Puetpaiboon A. Use of Rome II versus Rome III criteria for diagnosis of functional constipation in young children. *Pediatr Int.* 2014 Feb;56(1):83-8. doi: 10.1111/ped.12194.
5. Liem O, Harman J, Benninga M, Kelleher K, Mousa H, Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr.* 2009 Feb;154(2):258-62. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.060.
6. Abi-Hanna A., Lake AM. Constipation and encopresis in childhood. *Pediatrics in Re-view.* 1998;19(3):23-31.
7. Coccorullo P, Quitadamo P, Martinelli M, Staiano A. Novel and alternative therapies for childhood constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Apr;48(2):104-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a15fd7.
8. Loening-Baucke V, Cruikshank B, Savage C. Defecation dynamics and behavior profiles in encopretic children. *Pediatrics.* 1987 Nov;80(5):672-9.
9. Loening-Baucke V. Factors determining outcome in children with chronic constipation and faecal soiling. *Gut.* 1989 Jul;30(7):999-1006.
10. Bardisa-Ezcurra L, Ullman R, Gordon J. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010 Jun 1;340:2585. doi: 10.1136/bmj.c2585.
11. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1377-90.
12. Drossman DD, editor. *Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders.* 3rd ed. VA, USA: Degnon Associates, Inc.; 2006. 1048 p.
13. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016 May;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
14. Майданик ВГ. Римські критерії IV (2016): що нового? Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(1):9-18.
15. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1527-37.
16. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1469-80. doi: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015.
17. Benninga AM, Nurko S, Faure C, Hyman PE, Roberts JSt.I, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016 May;150(6):1443-55. doi: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016.
18. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1519–26.
19. Clifford C, Gorodzinsky F. Toulet learning: Anticipatory guidance with a child-oriented approach. *Paediatr Child Health* 2000;5(6):333–5.
20. American Academy of Pediatrics Guide to Toilet Training. 1 th ed. Random House Publishing Group; 2003. 224 p.
21. Brazelton TB, Sparrow JD. *Toilet Training - The Brazelton Way.* Cambridge (MA): de Capo Press; 2004.
22. Mota DM, Barros AJ. Toilet training: methods, parental expectations and associated dysfunctions. *J Pediatr (Rio J)* 2008 Jan-Feb;84(1):9-17. doi:10.2223/JPED.1752.
23. Benninga MA, Voskuijl WP, Taminiu JA. Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Nov;39(5):448-64.
24. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Constipation in children. *BMJ Clin Evid* 2010 Apr 6;2010:303.
25. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Clinical practice: diagnosis and treatment of functional constipation. *Eur J Pediatr.* 2011 Aug;170(8):955-63. doi: 10.1007/s00431-011-1515-5.
26. Камалова АА, Шакирова АР. Функциональные запоры у детей раннего возраста: диагностика и терапия на практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;61(4):108-13. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-108-113.
27. Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, Berger MY. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Mar;50(3):256-68. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181afcdc3.
28. Michaud L, Lamblin MD, Mairesse S, Turck D, Gottrand F. Outcome of functional constipation in childhood: a 10-year follow-up study. *Clin Pediatr (Phila).* 2009 Jan;48(1):26-31. doi: 10.1177/0009922808320599.
29. van Ginkel R, Reitsma JB, Buller HA, van Wijk MP, Taminiu JA, Benninga MA. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology.* 2003 Aug;125(2):357-63.
30. Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics.* 2010 Jul;126(1):156-62. doi: 10.1542/peds.2009-1009.

**ФУНКЦИОНАЛЬНИЙ ЗАПОР У ДТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА: СОВРЕМЕННОЕ
СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НА ОСНОВАНИИ
ДОКАЗАТЕЛЬСТВ**

*Т.К. Знаменська, *О.В. Воробьева*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»,
* Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика
(г. Киев, Украина)

Резюме. Одной из распространенных жалоб родителей детей первого года жизни является запор. В настоящее время профильными специалистами (педиатрами, детскими гастроэнтерологами, нутрициологам) на основе доказательств разработаны современные рекомендации по ведению детей с функциональным запором. Данные по классификации, диагностики и лечению этого состояния у младенцев вошли в стандарт новых IV Римских критериев функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей (Сан-Диего, 22 мая, 2016). В статье обсуждаются вопросы оценки состояния, диагностики и терапии функциональных запоров у детей до 6 месяцев. В качестве симптоматической коррекции проктогенных и смешанных запоров приводится опыт применения, и обосновываются рекомендации по использованию ректального препарата Микралакс®

Ключевые слова: новорожденные, младенцы, функциональный запор, клинические рекомендации, Микралакс®

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
Контактна адреса: вул.Рибальська, буд.11, кв. 44, м.Київ, 01011, Україна.
Контактний телефон: +38(067) 4038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробьева Ольга Владимировна - д.мед.н., професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (м. Київ, Україна).
Контактна адреса: вул. Дорогожичська, 9, м.Київ, 04112, Україна.
Контактний телефон: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© Т.К. Знаменська, О.В. Воробьева,

**FUNCTIONAL CONSTIPATION I
N INFANTS: THE MODERN STATE
OF PROBLEMS ON THE BASIS
OF EVIDENCE**

*T.K. Znamenskia, * O.V. Vorobiova*

Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine,
* Shupik National
Medical Academy
of Postgraduate Education

Summary. One of the common complaints of parents of infants is constipation. At the present time, based on the evidence, specialists (pediatricians, pediatric gastroenterologists, nutritional specialists) have developed modern guidelines for managing children with functional constipation. Data on the classification, diagnosis and treatment of this condition in infants are included in the standard of the new IV Rome criteria for functional gastrointestinal disorders in children (San Diego, May 22, 2016). The article discusses the assessment of the condition, diagnosis and therapy of functional constipation in children under 6 months. As a symptomatic correction of proctogenic and mixed constipation, experience is given and recommendations for the use of the rectal preparation Microlax®

Key Words: newborns, infants, functional constipation, guideline, Microlax®

Contact Information:

Znamenska Tetiana - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, main non-autistic neonatologist of the Ministry of Health of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)
Contact address: Ribalskaya st., 11, sq. 44, Kiev, 01011, Ukraine.
Phone: +38 (067) 4038120.
E-mail: tkznamenska@gmail.com

Vorobiova Olga - MD, Professor, Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk (Kiev, Ukraine).
Contact address: st. Dorogozhitskaya, 9, Kyiv, 04112, Ukraine.
Contact phone: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© T.Znamenskia, O.Vorobiova, 2017

Надійшло до редакції 18.04.2017
Підписано до друку 19.08.2017

УДК: 613.953.2-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.17

И.И.Мебелова, М.Е.Пруткин,
О.В.Голбай, Е.А.Павлюк*

Детская Республиканская больница
(г. Петрозаводск, Россия),
Областная детская клиническая больница №1*
(г. Екатеринбург, Россия)

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННОГО БЕЛКА В ПИТАНИИ ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Резюме. Раннее энтеральное вскармливание является определяющим аспектом выхаживания недоношенного ребенка, как для поддержания нормального функционирования органов и систем организма в неонатальном периоде, так и для долгосрочного прогноза. Особенности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), частая сопутствующая тяжелая полиорганная патология влияют на толерантность к энтеральному питанию недоношенных детей, особенно у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ). При отсутствии или недостаточном количестве грудного молока необходимо подобрать такой субстрат для вскармливания недоношенного ребенка, который даст возможность быстрее адаптировать ЖКТ к энтеральному питанию и обеспечит скорость роста, приближенную к внутриутробной.

Ключевые слова: недоношенный ребенок; энтеральное питание; экстремально низкая масса тела (ЭНМТ); очень низкая масса тела (ОНМТ); желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); некротизирующий энтероколит (НЭК); бронхолегочная дисплазия (БЛД); частично гидролизированный белок; экстенсивно (высоко) гидролизированный белок; гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР).

Целью современной клинической практики вскармливания недоношенных детей является: максимально приблизить скорость роста ребенка к внутриутробному соответственно гестационному возрасту, поддержать нормальную концентрацию нутриентов в крови и тканях, и, тем самым, обеспечить удовлетворительное функциональное развитие органов и систем [1,2]. Не подлежит сомнению факт, что раннее энтеральное питание имеет ключевое значение для развития пищеварительного тракта, профилактики инфекции и НЭК [6,7]. Задержка энтерального питания, недостаточное питание ведет к атрофии слизистой незрелой кишки, отставанию в развитии моторной функции кишечника, нарушению абсорбции, секреции гормонов, факторов роста, активации нервных путей ЖКТ, нарушению микробиоты, а также, к сдвигу воспалительного ответа в сторону увеличения концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов [8, 9, 10]. Кроме того, недостаточное питание недоношенного новорожденного отрицательно сказывается на становлении дыхательной функции, увеличивая риск развития БЛД [2,11].

Трудности энтерального вскармливания недоношенного ребенка обусловлены с одной стороны необходимостью быстрого клеточного роста и высокой потребностью в белке и энергии, с другой стороны - функциональной и морфологической незрелостью органов и систем, прежде всего ЖКТ. Характерными особенностями являются низкие запасы гликогена и жира, ограниченная низкоамплитудная, некоординированная и нерегулярная перистальтика кишечника [3,4], низкая кислотность желудочного сока, сниженная активность протеолитических ферментов, особенности строения слизистой кишки, эндокринной системы ЖКТ [5], повышенная проницаемость кишечной стенки, незрелый воспалительный ответ.

Дефицит питания нарушает развитие ЦНС, ведет к редукции пролиферации и дифференциации нейронов, уменьшению размера коркового слоя головного мозга, замедлению процесса миелинизации, нарушению морфологии клеток глии, концентрации нейротрансмиттеров, количества рецепторов. Нейропротективный эффект адекватного питания может быть опосредованным - через противовоспалительный эффект, стимуляцию местного и общего иммунитета, через коммуникативную связь ЦНС и нервной системы ЖКТ (ось: микробиота – кишка – мозг) [12, 13]. Высокие темпы прибавки массы тела определяют лучший неврологический прогноз для недоношенного ребенка [11,14]. Раннее питание также уменьшает негативное влияние раннего неонатального сепсиса на ЦНС [15], что определяет важность адекватной нутритивной поддержки недоношенных детей даже в условиях тяжелого состояния.

Существует достаточное количество исследований, доказывающих высокую потребность в белке у недоношенных детей, которая в свою очередь зависит от гестационного возраста ребенка и массы тела при рождении. Уровень белка, получаемый недоношенным ребенком с энтеральным питанием, должен находиться в диапазоне от 4,0 – 4,5 г/кг/сут. для ребенка с массой тела менее 1000,0 г и 3,5 – 4,0 г/кг/сутки для ребенка с массой тела 1000,0 – 1800,0 г [16,17,18, 19,13]. Последствия неадекватного поступления белка являются значительными и напрямую связаны с долгосрочным нейрокогнитивным и метаболическим исходом [20]. Последние рекомендации также показывают, что исключительно важным является соотношение белок/энергия. Низкое соотношение белок/энергия ведет к избыточному отложению жира, значимому повышению риска развития ожирения и связанных с ним осложнениями в более старшем возрасте.

Таблица 1

**Рекомендации по соотношению белок/калории
при энтеральном питании для недоношенных детей**

Масса тела (гр)	Белок (гр/кг/сут)	Энергия ккал/кг/сут)	Белок/калории (гр на 100 ккал)
500-700	4,0	105	3,8
700-900	4,0	109	3,7
900-1200	4,0	119	3,4
1200-1500	3,9	127	3,1
1500-1800	3,6	128	2,8
1800-2200	3,4	131	2,6

Данные из: Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011;58(Suppl 1):8–18.

Современная клиническая практика энтерального вскармливания недоношенных детей общеизвестна: начало энтерального питания с первых часов жизни ребенка, быстрое расширение объема энтеральной нагрузки к достижению полного объема к 7-14 суткам жизни, исключительный приоритет - грудное молоко, фортификация «зрелого» грудного молока при достижении объема 100 мл/кг/сутки. При отсутствии грудного молока используется донорское молоко, специализированные смеси для недоношенных детей. Доминирующий показатель оценки энтерального питания - белковое обеспечение. Необходимо учитывать особые клинические состояния недоношенного ребенка: БЛД, синдром холестаза, метаболическую болезнь костей, ГЭР [9, 21, 22, 23, 24].

Особенности ЖКТ недоношенного ребенка ставят перед клиницистами задачу выбрать такой субстрат энтерального питания, который обеспечит как хорошую толерантность ЖКТ к питанию, так и оптимальный рост и развитие ребенка. Без сомнения, таким субстратом является грудное молоко - лучший источник питательных веществ для недоношенного малыша. При отсутствии грудного молока или его недостаточном количестве подбирается специализированная смесь. И здесь важным является качество белка в смеси. Предпочтение отдается сывороточному белку, в смесях с цельным белком соотношение сывороточного белка и казеина не должно быть менее 60:40. Увеличение доли казеинов замедляет процесс утилизации белка, может приводить к метаболическому ацидозу, увеличению концентрации фенилаланина, тирозина, метионина, снижению уровня таурина. Казеин ухудшает толерантность к питанию вследствие более низкой скорости эвакуации из желудка, снижения абсорбции [25] и способности коагулироваться в кислой среде желудка (в литературе описываются лактобегоары у детей с ОНМТ при вскармливании смесями с преобладанием казеинов в составе белкового компонента [26]. В этой связи возможность применения 100% сывороточного частично гидролизованного белка для вскармливания недоношенных детей, прежде всего детей с ОНМТ и ЭНМТ, выглядит привлекательной с точки зрения улучшения толерантности к энтеральной нагрузке, а также достижению обеспечения необходимым количеством белка.

Что на сегодня известно специалистам - нео-

натологам, педиатрам и нутрициологам о гидролизованном белке? Известна значимость частично гидролизованного белка для первичной профилактики аллергии – в частности, атопического дерматита [34]. Консенсус 2014 г. (5 Конгресс EAPS, Барселона, Испания, 17-21 октября) определил, что частично гидролизованный белок может быть полезной альтернативой при диетотерапии часто встречающихся функциональных проблем ЖКТ у младенцев, таких как кишечные колики, синдром рвот и срыгиваний, запоры [27].

Исследования показывают, что, в случае вскармливания недоношенного ребенка стандартной смесью частота эпизодов рвоты и срыгиваний выше, чем при вскармливании смесями на основе гидролизованного белка [28]. При вскармливании смесями на основе гидролизованного белка удавалось быстрее достичь полного энтерального питания (в среднем за 10 дней, в отличие от 12 дней в случаях применения стандартной смеси), возраст к достижению питания 150 мл/кг также был короче – 13 дней, в отличие от 16 дней при вскармливании смесями на основе цельного белка. Длительность парентерального питания уменьшалась с 16 до 13 дней, а, следовательно, и риск осложнений парентерального питания был ниже. При вскармливании смесями на основе частично гидролизованного белка стул у младенцев был чаще, что является косвенным свидетельством более быстрого транзита пищи по ЖКТ [29]. Показана значимость смесей на основе гидролизованного белка в уменьшении клинических проявлений эпизодов ГЭР у недоношенных детей [30]. В настоящее время изучается возможность влияния цельных белков коровьего молока на формирование местного иммунного ответа в кишке, и, в связи с этим, частоту состояний у недоношенных детей, клинически схожих с НЭК [31].

Сравнение инсулинемии и отношения инсулинемия/гликемия при вскармливании смесями на основе частично гидролизованного и цельного белка показало, что при использовании формул с частично гидролизованным белком отмечались менее значимые изменения инсулинемии и отношения инсулинемия/гликемия до кормления и через 30 и 60 мин. после кормления [32].

В Российской Федерации в 2015 г. зарегистрирована готовая к применению смесь для вскармливания недоношенных детей с частично гидролизованным белком «PreNAN Stage 0». Со-

став смеси «PreNAN Stage 0» на 100 мл: белок 2,88 (на сегодня – это смесь с самым высоким уровнем белка из представленных на рынке в Российской Федерации), жир 3,99 углеводы 8,12, калорийность 80кКал, осмоляльность 308мосм/кг. Белок в смеси представлен 100% сывороточным белком при соотношении белок/энергия = 3,6/100 кКал, что соответствует рекомендациям ESPGAN-10, смесь обогащена таурином до среднего уровня его содержания в грудном молоке. В составе углеводного компонента смеси 40% составляет лактоза, а 60% - мальтодекстрин. Подобная комбинация позволяет предупредить развитие симптомов непереносимости лактозы, а наличие мальтодекстрина – снизить осмолярность смеси, что является значимым фактором, влияющим на переносимость энтеральной нагрузки.

Жировой компонент смеси на 40% представлен среднецепочечными триглицеридами (МСТ), усвоение которых не требует увеличения активности ферментных систем. Включение в состав смеси длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (докозогексаеновая и арахидоновая) имеет важное значение, поскольку в условиях нормально протекающей беременности их максимальное накопление в тканях ребенка происходит в третьем триместре беременности, играя важную роль в формировании мозга и зрительной функции. Общее содержание жира в «PreNAN Stage 0» соответствует рекомендациям ESPGHAN - 10, 4 г на 100 кКал или 5 г на 100 мл.

С целью оценки переносимости и эффективности продукта «PreNAN Stage 0» у детей с массой при рождении менее 1800 грамм была проведена апробация продукта на базе отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных №1 ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1 (г. Екатеринбург) и Неонатального центра Детской Республиканской больницы (г. Петрозаводск). Под наблюдением в двух центрах находилось 32 пациента с массой тела при рождении от 890 г до 2500 г ($X \pm m$ 1616,1 ± 341,1). Гестационный возраст составил от 28 до 36 недель ($X \pm m$ 31,8 ± 1,9 недель). Дети находились в стационаре от 22 до 46 дней ($X \pm m$ 18,8 ± 10 дней), длительность применения продукта составила от 11 до 49 дней ($X \pm m$ 18,0 ± 10,1 дней).

Энтеральное питание преимущественно стартовало с минимального вскармливания грудным молоком и продолжалось в варианте смешанного питания или с переходом на искусственное вскармливание. Наряду со смесью, грудное молоко получали 20 детей, из них только у 11 грудное молоко было ежедневно. Большинство детей (16 респондентов) получали грудное молоко с первого дня наблюдения, позднее введение грудного молока отмечалось у 6 детей (на 2-й, 3-й, 4-й, 9-й, 11-й день). Объем грудного молока варьировал от 34 мл (min) до 248 мл (max) в сутки и составлял в среднем 118,76±53,4 мл. На исключительно искусственном вскармливании находились 12 пациентов. Объем смеси в питании увеличивался постепенно, с 6 мл/сутки (min) в первые дни до 400 мл/сутки (max) к 24 дню наблюдения составил в среднем 142,7±87 мл/сутки.

Динамика прибавки роста и массы тела у де-

тей соответствовала средним нормам. У всех пациентов наблюдалась положительная динамика прибавки массы тела ($R^2=0,98$, где R – линейная корреляция веса с днем наблюдения по Пирсону).

Средняя прибавка массы тела составила 17±0,6 г/кг/сутки.

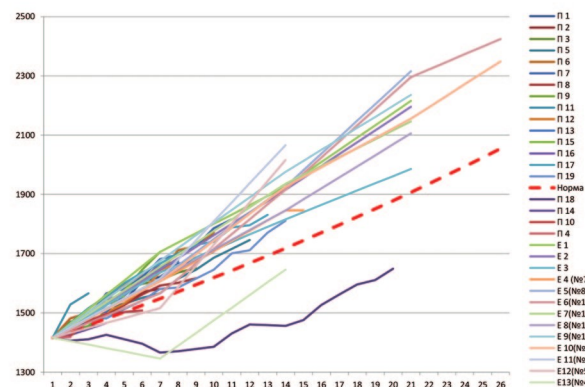


Рис. 1. Накопленная прибавка в весе, приведенная к среднему начальному весу пациентов (1437 грамм)

В 50% случаев наблюдения прибавка массы составляла 20 г/кг/сутки, в 21% случаев - 30 г/кг/сутки, в 10% случаев - 40-50 г/кг/сутки. Только в 12% случаев прибавка составила 10 г/кг/сутки, в 7% - менее 10 г/кг/сутки. Низкая прибавка массы тела отмечена у двух пациентов в первые 7 дней наблюдения. Это были дети с выраженной задержкой внутриутробного развития, тяжелым течением респираторного дистресс синдрома, сепсисом, требующие ИВЛ. После достижения положительной динамики состояния по основной патологии прибавка массы тела стала удовлетворительной.

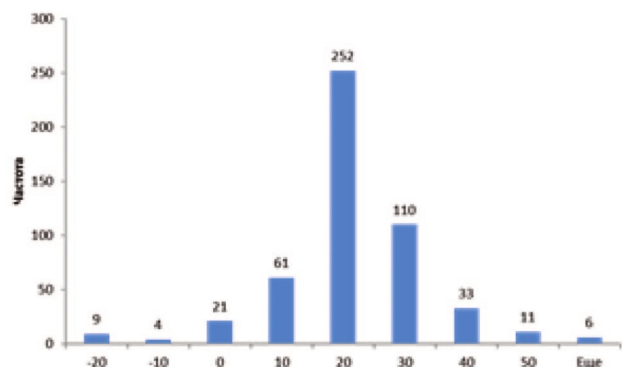


Рис. 2. Гистограмма прироста веса на 1000 гр массы тела (n=507 (количество наблюдений, ежедневная антропометрия))

За время апробации эпизодов непереносимости питания не отмечено. В трех случаях отмечены эпизоды срыгиваний, которые купировали с помощью родовизирующей терапии.

Во время применения смеси «PreNAN Stage 0» в исследуемой группе отмечена нормальная работа кишечника с регулярным отхождением стула, что особенно важно в группе недоношенных новорожденных. Средняя частота стула в группе

наблюдения варьировала от 1 до 4 раз в сутки. Необходимость в применении клизм отмечена только у одного пациента в первые 8 дней наблюдения, в дальнейшем стул стал самостоятельным.

Лабораторные показатели (общий белок и мочевины в сыворотке крови) находились в пределах референтных значений, только у 2-х из наблюдаемых детей отмечено снижение уровня мочевины ниже возрастной нормы, причем эти дети имели тяжелую сопутствующую патологию, включая выраженную ЗВУР.

Удобная фасовка и готовая к применению форма позволяет удобно применять смесь «PreNAN Stage 0» в условиях крупного перинатального центра.

Выводы

Использование продукта «PreNAN Stage 0»

у недоношенных детей с массой при рождении менее 1800 грамм позволило в полной мере обеспечить особые потребности недоношенного ребенка в питательных веществах, показало высокую интенсивность прибавки массы тела, удовлетворительные значения лабораторных показателей – маркеров адекватной энтеральной нагрузки. Корреляционный анализ показал отсутствие линейной зависимости объема смеси и величины прибавки массы тела. Средний срок выхода на полный объем энтеральной нагрузки составил 4,6 дня, от 1 дня (min) до 13 дней (max). Нельзя не отметить хорошую переносимость продукта и отсутствие осложнений при его применении.

Все выше указанное позволяет рекомендовать использование продукта «PreNAN Stage 0» в неонатальной практике.

Литература

1. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990 Dec 22-29;336(8730):1519-23.
2. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Basel: Karger; 2014. Vol 110, World Review Nutrition and Dietetics.; p. 201–14.
3. Bekkali N, Hamers SL, Schipperus MR, Reitsma JB, Valerio PG, Van Toledo L, et al. Duration of meconium passage in preterm and term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Sep;93(5):376-9. doi: 10.1136/adc.2008.138024.
4. Setu M, Mollah MAH, Amin SK, Morshed SMN, Pervez M, Akhter A. Duration of Meconium Passage in Term and Preterm Infants. *AKMMC J*. 2013;4(1):6-9.
5. Neu J. *Gastroenterology and Nutrition: Neonatology Questions and Controversies*, 2th ed. Elsevier; 2012. 361 p.
6. Sanjay S. *Nutrition for the Preterm Neonate, a Clinical Perspective*. 2th ed. Springer-Verlag; 2013. 450 p.
7. Cochrane Database of Systemic Reviews: all issues. Cochrane library [Internet]. 2008 [cited 2017 Jul 29];2. Available from: <http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/table-of-contents/2008/Issue2/>
8. Carobotti M, Scirocco A, Severi C, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun; 28(2):203–9.
9. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LA, Kuschel CA. et al. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Jan;97(1):56-61. doi: 10.1136/adc.2010.204123.
10. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. *Perinat Med*. 2010 May;38(3):233-8. doi: 10.1515/JPM.2010.073.
11. Sammallahti S, Pyhälä R, Lahti M, Lahti J, Pesonen AK, Heinonen K, et al. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J Pediatr*. 2014 Dec;165(6):1109-1115.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.08.028.
12. Raban MS, Joolay Y, Horn A R, Harrison MC. Enteral feeding practices in preterm infants in South Africa. *South African Journal of Child Health*. 2013;7(1):8-12.
13. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D; Decsi, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the Europe Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jan;50(1):85-91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
14. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Ped*. 2006 Apr;117(4):1253-61.
15. Beauport L, Schneider J, Hagmann P, Faouzi M, Fischer Fumeaux CJ, et al. Effect of early nutrition on preterm cerebral maturation and brain injury reflected by MR-Imaging at term JPNIM. Switzerland; 2015.
16. Ziegler E. Protein requirements of very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Dec;45(3):170-4.
17. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr*. 2002 Jun;132(6 Suppl 1):1395-577.
18. Kleinman RE, editors. *Pediatric Nutrition Handbook*. American Academy of Pediatrics; 2004. p. 23–54.
19. Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ*. 1995 Jun 1;152(11):1765-85.
20. Brown LD, Hendrickson K, Masor ML, Hay WW Jr. High-Protein Formulas Evidence for Use in Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2014 Jun;41(2):383-403. doi: 10.1016/j.clp.2014.02.002.
21. Грошева ЕВ, Дегтярева АВ, Ионов ОВ, Ленюшкина АА, Нароган МВ, Рюмина ИИ. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Клинический рекомендации. Москва; 2015. 25 с.
22. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr*. 2013 Dec;163(6):1592-95. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.011.
23. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, Paap MC, van Vliet I, Scheerder I, Muizer Y, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology*, 2012 Aug 24;102(4):276-81 doi: 10.1159/000341335.
24. Johnson TJ *Neonatology* 2015; 107:207.
25. Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL, Beaufrère B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Dec 23;94(26):14930-5.
26. Schreiner RL, Brady MS, Ernst JA, Lemons JA. Lack of lacto bezoars in infants given predominantly whey protein formulas. *Am J Dis Child* 1982 May;136(5):437-9.
27. Vandenplas Y, Cruchet S, Faure C, Lee H, Di Lorenzo C, Staiano A, et al. When should we use partially hydrolysed formulae for frequent gastrointestinal symptoms and allergy prevention? *Acta Paediatr*. 2014 Jul;103(7):689-95. doi: 10.1111/apa.12637.
28. Riezzo G, Indrio F, Montagna O, Tripaldi C, Laforgia N, Chiloiro M, et al Gastric Electrical Activity and Gastric

Emptying in Preterm Newborns Fed Standard and Hydrolysate Formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Sep;33(3):290-5.

29. Mihatsch WA, Franz AR, Hogel J, Frank Pohland Hydrolyzed Protein Accelerates Feeding Advancement in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2002 Dec;110(6)

30. Corvaglia L, Mariani E, Aceti A, Galletti S, Faldella G. Extensively hydrolysed protein formula reduced acid gastro-esophageal reflux in symptomatic preterm infants. *Early Hum Dev.* 2013 Jul;89(7):453-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.04.003.

31. Abdelhamid A, Chuang SL, Hayes P, Fell JM. Evolution of in vitro cow's milk protein-specific inflammatory and regulatory cytokine responses in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Jan;56(1):5-11. doi: 10.1097/MPG.0b013e31826ee9ec.

32. Agosti M, Pugni L, Ramenghi LA, Mosca F, Marini A. Hydrolysed proteins in preterm formula: influence on plasma aminoacids, blood fatty acids and insulinaemia. *Acta Paediatr Suppl.* 2003 Sep;91(441):34-8.

33. Szajewska H, Albrecht P, Stoitiska B, Prochowska A, Gaweczka A, Laskowska-Klita T. Extensive and Partial Protein Hydrolysate Preterm Formulas: The Effect on Growth Rate, Protein Metabolism Indices, and Plasma Amino Acid Concentrations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Mar;32(3):303-9.

34. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sussmann M, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy.* 2016 Feb;71(2):210-9. doi: 10.1111/all.12790.

ЗАСТОСУВАННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ СУМІШІ НА ОСНОВІ ЧАСТКОВО ГІДРОЛІЗОВАНОГО БІЛКА В ХАРЧУВАННІ ДЛЯ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОЇ АПРОБАЦІЇ

I.I. Mebelova, M.E. Prutkin,
O.V. Galbay, E.A. Pavluc*

Дитяча Республіканська лікарня
(м Петрозаводськ, Росія),
Обласна дитяча клінічна лікарня №1 *
(г. Екатеринбург, Росія)

USING OF A PARTIALLY HYDROLYZED PROTEIN TO FEEDING PRETERM INFANTS. CLINICAL TRIAL RESULTS

*I. Mebelova, M. Prutkin,
O. Galbay, E. Pavluc*

Children's Republican Hospital
(Petrozavodsk, Russia),
Regional Children's Clinical Hospital №1 *
(Ekaterinburg, Russia)

Резюме. Раннє ентеральне вигодовування є визначальним аспектом виходжування недоношеної дитини, як для підтримки нормально функціонування органів і систем організму в неонатальному періоді, так і для довгострокового прогнозу. Особливості шлунково-кишкового тракту (ШКТ), часта супутня важка поліорганна патологія впливають на толерантність до ентерального харчування недоношених дітей, особливо у дітей з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ) і дуже низькою масою тіла (ДНМТ). При відсутності або недостатній кількості грудного молока необхідно підібрати такий субстрат для вигодовування недоношеної дитини, який дасть можливість швидше адаптувати ШКТ до ентерального харчування і забезпечить швидкість росту, наближену до внутрішньоутробної.

Ключові слова: недоношена дитина; ентеральне харчування; екстремально низька маса тіла (ЕНМТ); дуже низька маса тіла (ДНМТ); шлунково-кишковий тракт (ШКТ); некротизуючий ентероколіт (НЕК); бронхолегенева дисплазія (БЛД); частково гідролізований білок; екстенсивно (високо) гідролізований білок; гастроєзофагальний рефлюкс (ГЕР).

Summary. Early enteral feeding is extremely important aspect for the care of a premature baby, maintaining the normal functioning of organs and systems in the neonatal period, and for the long-term prognosis. Features of the digestive tract, often accompanied by severe pathology affect tolerance to enteral feeding in preterm infants, particularly in children with ELBW and VLBW. In the absence or insufficient amount of breast milk you must choose a substrate for a premature infant feeding, which will enable faster to adapt the gastrointestinal tract enteral nutrition and will provide the growth rate, the approximate for the fetal growth.

Keywords: premature baby, enteral feeding, extremely low birth weight (ELBW), very low birth weight (VLBW), gastrointestinal tract (GIT), necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BPD), partially hydrolyzed protein, extensively hydrolyzed protein, gastroesophageal reflux (GER).

Контактна інформація:

Мebelova Інесса Ісааківна - керівник неонатального центру, Дитяча Республіканська лікарня (м Петрозаводськ, Росія).
Контактний телефон: +7 (921) 7007737.
e-mail: inmebelova@mail.ru

Пруткін Марк Євгенович - завідувач відділенням анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії для новонароджених №1 ГБУЗ СО Обласна дитяча клінічна лікарня №1 (м Єкатеринбург, Росія).
Контактний телефон: +7 (912) 2420477.
e-mail: meprutkin@mail.ru

Галбай Олеся Василівна - медична сестра по вигодовуванню неонатального центру Дитяча Республіканська лікарня (м. Петрозаводськ, Росія).

Павлюк Олена Олександрівна - старша медична сестра неонатального центру, Дитяча Республіканська лікарня (м Петрозаводськ, Росія)

Контактная информация:

Мebelova Инесса Исааковна - руководитель неонатального центра, Детская Республиканская больница (г. Петрозаводск, Россия).
Контактный телефон: +7(921)7007737.
e-mail: inmebelova@mail.ru

Пруткин Марк Евгеньевич - заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных №1 ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1 (г. Екатеринбург, Россия).
Контактный телефон: +7(912)2420477.
e-mail: meprutkin@mail.ru

Галбай Олеся Васильевна - медицинская сестра по вскармливанию неонатального центра Детская Республиканская больница (г. Петрозаводск, Россия).

Павлюк Елена Александровна - старшая медицинская сестра неонатального центра, Детская Республиканская больница (г. Петрозаводск, Россия).

Contact Information:

Mebelova Inessa - Head of the Neonatal Center, Children's Republican Hospital (Petrozavodsk, Russia).
Contact phone: +7 (921) 7007737.
e-mail: inmebelova@mail.ru

Prutkin Mark - Head of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care Unit for Newborns №1 ГБУЗ СО Regional Children's Clinical Hospital №1 (Ekaterinburg, Russia).
Contact phone: +7 (912) 2420477.
e-mail: meprutkin@mail.ru

Galbay Olesya - nurse for feeding the neonatal center Children's Republican Hospital (Petrozavodsk, Russia).

Pavlyuk Elena - senior nurse of the neonatal center, Children's Republican Hospital (Petrozavodsk, Russia).

© «Неонатология, хирургия та перинатальна медицина», 2017
 © И.И.Мebelova, М.Е.Пруткин, О.В.Голбай, Е.А.Павлюк, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
 © I.Mebelova, M. Prutkin, O.Galbay, E.Pavluck, 2017

Надійшло до редакції 18.05.2017
 Підписано до друку 19.08.2017

УДК: 613.953.11

ПРОФЕСІОНАЛИ ОБИРАЮТЬ НАЙКРАЩЕ.
ДОПОМАГАЄМО МАМАМ ГОДУВАТИ
ГРУДДЮ ДОВШЕ

Резюме. Грудне вигодовування є головною умовою, яка визначає здоров'я сучасних і майбутніх поколінь, фізичне і психічне здоров'я суспільства. Philips Avent докладає зусиль, щоб допомогти жінкам годувати груддю якомога довше. Продукція Philips Avent створюється на основі докладних знань про особливості грудного вигодовування та з урахуванням глибокого розуміння механіки процесу смоктання. Ефективність та безпечність продуктів компанії науково підтверджено клінічними дослідженнями та співпрацею з провідними спеціалістами та професіоналами у сфері догляду за матір'ю та дитиною протягом понад 25 років.

Ключові слова: Грудне вигодовування, комфорт, ефективність, безпечність, Philips Avent.

Здоров'я матері та дитини — золотий фонд нації і обов'язкова умова стабільного розвитку суспільства. Народження дитини в атмосфері любові і щасливого очікування — запорука біологічного, соціального і психоемоційного здоров'я людини у подальшому житті. Дослідження останніх десятиліть, проведені в багатьох країнах світу, показали, що природне вигодовування є головною умовою, яка визначає здоров'я сучасних і майбутніх поколінь, фізичне і психічне здоров'я суспільства.

Материнське молоко є ідеальною їжею для немовляти і цілком забезпечує всі потреби в поживних речовинах та енергії дітей перших місяців життя. Організація раціонального харчування дитини протягом всього періоду росту і розвитку є найнеобхіднішою умовою у загальному комплексі заходів щодо підтримки і забезпечення високого рівня здоров'я. Саме тому, розуміючи важливість грудного вигодовування, Philips Avent докладає зусиль, щоб допомогти жінкам годувати груддю якомога довше.

Philips Avent підтримує рекомендації ВООЗ [1] та підтверджених директив Американської Академії Педіатрії [2], щоб допомогти мамам дарувати своїм малюкам здоровий початок життя, забезпечивши виключно грудне вигодовування до 6 місяців та продовжити годування груддю після введення прикорму.

Спеціалістами Philips Avent проводилось дослідження за участю молодих мам щоб краще зрозуміти їхні прагнення, потреби та труднощі, з якими вони стикаються, розпочинаючи грудне вигодовування і намагаючись зберегти лактацію якомога довше, а також щоб допомогти їм подолати усі можливі перешкоди на шляху до успішного грудного вигодовування. Компанія співпрацює з професійними організаціями [3, 4] з метою мінімізації труднощів та бар'єрів, які стоять перед жінкою, що намагається продовжувати грудне вигодовування якомога довше, і пропонує сучасні рішення для їх вирішення. Наприклад, завдяки зціджуванням у проміжках між годуваннями молоковідсмоктувачі можуть допомогти стимулювати лактацію. Крім того, за їх допомогою жінка може робити запас молока для додаткового догодування у разі недостатнього насичення малюка, або інші члени родини зможуть погодувати малюка грудним молоком під час відсутності мами, наприклад, у зв'язку з виходом на роботу.

Коли загрозою грудного вигодовування є болісні відчуття у жінки, у нагоді стають спеціальні аксесуари для грудей: наприклад, м'які захисні вкладиші у бюстгальтер з великою поглинальною

здатністю зменшують дискомфорт під час приливу молока та забезпечують сухість протягом дня та під час сну, а захисні накладки на соски захищають потріскані та подразнені соски під час годування.

Більше комфорту – більше молока

Співпрацюючи з Дослідницьким центром, Philips Avent продовжує розширювати та поглиблювати свої знання про те, як саме відбувається годування груддю, адже краще розуміння механіки цього процесу дозволяє запропонувати більш вдалі рішення, які допоможуть жінкам зробити грудне вигодовування максимально тривалим.

Офіційні дослідження показали, що коли мама відчуває стрес, виділення молока та процес годування погіршується, оскільки при стресі блокується потік молока та зменшується його об'єм [4-6]. Philips Avent провів клінічне тестування, щоб оцінити, як саме ефект релаксації пов'язаний з ефективністю зціджування молока. Під час дослідження 48 жінок повинні були проводити зціджування за допомогою молоковідсмоктувача у наступних двох ситуаціях, які чергувалися випадковим чином: безпосередньо після виконання вправи на релаксацію та без виконання цієї вправи. Об'єм молока, ступінь релаксації та міра відчуття комфорту замірювалися таким чином, що різниця в останніх 2 показниках можна було порівняти з різницею в об'ємі молока. Результати продемонстрували, що коли матері розслаблені, вони почувалися більш комфортно та можуть зцідити значно більший об'єм молока [7]. Отже, для кращого потоку молока жінка під час зціджування повинна почуватися максимально комфортно та розслаблено, наскільки можливо.

Нещодавні дослідження, проведені Philips Avent, засвідчили та підтвердили, що малюки виконують перистальтичні рухи язика (для отримання молока з груді) у поєднанні зі смоктальною активністю для збільшення сили відсмоктування молока. Малюки здатні застосовувати різну інтенсивність перистальтичної компресії та смоктання протягом одного годування для стимуляції потоку молока, змінюючи ритм в залежності від різної кількості молока у грудях (до повного висмоктування), демонструючи вроджену здатність пристосовуватися до різної швидкості потоку молока протягом смоктання грудей. Тож, достатню лактацію підтримує ефективна комбінація одночасного стискання груді та інтра-орального вакууму, що виникає в результаті перистальтичних рухів язика малюка [8-10]. Саме на розумінні цих особливостей базується принцип дії молоковідсмоктувачів серії Philips Avent Comfort. Для мінімізації хви-

лювань, пов'язаних з грудним вигодовуванням, та для підвищення відчуття релаксації молоковідсмоктувачі спроектовані так, що забезпечують жінці максимальний комфорт при використанні, і таким чином сприяють покращенню потоку молока. У результаті дослідження за участю жінок було визначено, що загальне поняття комфорту включає у себе розслаблену позу при зіджуванні, простоту використання пристрою та делікатні відчуття безпосередньо в процесі зіджування.

Продукція, створена на основі доведених фактів

Молоковідсмоктувачі Philips Avent серії Comfort мають насадку-конус особливої форми з захистом від протікання та укороченою інтегрованою воронкою. Це дозволяє жінці сидіти у комфортній позі без необхідності нахилитися вперед. Таке вертикальне положення також дозволяє молоку текти безпосередньо у контейнер прийому молока. Зручна поза під час зіджування допомагає жінці почуватися більш комфортно, і в результаті – зіджувати більше молока.

Молоковідсмоктувачі відтворюють природну перистальтичну активність немовлят під час смоктання завдяки комбінації двох дій - компресії (стискання) груді та делікатного ефекту всмоктування. Цей ефект реалізується за допомогою клінічно підтвердженої масажної насадки з м'якими пелюстками, які ніжно стискають ареолу та частину груді навколо неї для стимуляції молока [11-13]. Лінійка молоковідсмоктувачів серії Comfort удосконала особливу оксамитову текстурою накладки, яка відчувається на шкірі як теплий дотик, що додатково допомагає жінці розслабитися під час зіджування. Крім того, було доведено, що одночасне зіджування з обох грудей за допомогою подвійного електричного молоковідсмоктувача є більш ефективним та навіть може підвищити (здатність) продукування грудного молока [14].

Молоковідсмоктувачі нового покоління стали особливо компактними та невагомими, а ручні моделі відрізняє ручка ергономічної форми, яка

забезпечує легкий контроль одним натиском пальця. Вони дозволяють жінці щільно прикласти накладку до груді та легко зберігати ефект вакууму, що робить процес зіджування менш виснажливим і більш комфортним, забезпечуючи незрівнянне враження від використання. Тож, нові молоковідсмоктувачі Philips Avent серії Comfort є найбільш комфортними на сьогодні.

При вмиканні електричний молоковідсмоктувач автоматично починає роботу в режимі легкої стимуляції, викликаючи прилив та потік молока. Жінка може вибрати одну з трьох швидкостей, щоб підібрати найбільш комфортну та ефективну для неї інтенсивність потоку молока.

Жінки, що користувалися цими молоковідсмоктувачами, відмічали більш високий загальний рівень комфорту. Результати клінічних досліджень свідчать, що відчуття комфорту сприяє кращому потоку молока та полегшує процес зіджування.

Таким чином, продукція Philips Avent створюється на основі докладних знань про особливості грудного вигодовування та з урахуванням глибокого розуміння механіки процесу смоктання, оскільки компанія знаходиться в постійній співпраці з провідними спеціалістами та професіоналами у сфері догляду за матір'ю та дитиною протягом понад 25 років. Ефективність та безпечність продуктів компанії науково підтверджено проведеними клінічними дослідженнями, а також масштабними опитуваннями споживачів за участю понад 15 000 жінок по всьому світу.

Philips Avent має за мету допомогти жінкам якомога довше зберігати грудне вигодовування, оскільки вважають його найкращим рішенням як для малюка, так і для мами. З певних причин деякі мами не можуть годувати своїх немовлят груддю (наприклад, у зв'язку з виходом на роботу), і тому зіджують молоко. Саме у цих випадках для жінок важливо мати змогу покластися на комфортні та ефективні молоковідсмоктувачі та зручні контейнери для зберігання грудного молока.

Література

1. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding [Internet]. World Health Organization: Geneva; 2003. [cited 2017 Sept 17]. 30 p. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/gf_infant_feeding_text_eng.pdf
2. Breastfeeding and the Use of Human Milk. Section on breastfeeding [Internet]. Pediatrics. 2012 [cited 2017 Sept 17];129(3):e827. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/129/3/e827.full.pdf>
3. Philips Avent Breastfeeding Support Set [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Sept 17]. Available from: <https://www.momentsinmommyland.com/philips-avent-breastfeeding-support-set-mimwelcomingbaby/>
4. Lau C. Effects of Stress on Lactation. Pediatric Clinics of North America. 2001 Feb;48(1):221-34. doi: 10.1016/S0031-3955(05)70296-0
5. Renfrew MJ, Lang S, Woolridge M. Oxytocin for promoting successful lactation. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000156.
6. Ueda T, Yokoyama Y, Irahara M, Aono T. Influence of psychological stress on suckling-induced pulsatile oxytocin release. Obstet Gynecol. 1994 Aug;84(2):259-62.
7. de Jager M, Hartley K, Terrazas J, Merr J. Barriers to Breastfeeding – A Global Survey on Why Women Start and Stop Breastfeeding [Internet]. European obstetrics & Gynaecology. 2012 [cited 2017 Sept 17]:25-30. Available from: http://www.newscenter.philips.com/pwc_nc/main/shared/assets/es/Downloadablefile/breastfeeding/bareers_to_breastfeeding.pdf
8. Monaci G, Woolridge M. Ultrasound video analysis for understanding infant breastfeeding. In: 18th IEEE International Conference on Image Processing [Internet]; 2011 Sept 11-14; Brussels. Brussels; 2011 [cited 2017 Sept 17]. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6115802/?reload=true&doi=10.1109/ICIP.2011.6115802>
9. Woolridge MW. The mechanisms of breastfeeding revised – new insights into how babies feed provided by fresh ultrasound studies of breastfeeding. Evidence-based Child Health. 2011;6(Suppl. 1):46.

10. Deng J, Burton P, McDonald D, Yates R, Fewtrell M. P23.04: 4D ultrasound of tongue movements during breast-feeding - would the findings lead to prenatal studies? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011;38(Suppl. 1):168–281. doi: 10.1002/uog.9891.

11. Device Improves Swallowing in Newborns. In: American Academy of Pediatrics (AAP) 2010 National Conference and Exhibition [Internet]; 2010 Oct 1-5; San Francisco, California; 2010 [cited 2017 Sept 17]. Available from: <http://www.medscape.com/viewcollection/31760>

12. Fewtrell M, Lucas P, Collier S, Lucas A. Randomized study comparing the efficacy of a novel manual breast pump with a mini-electric breast pump in mothers of term infants. *J Hum Lact.* 2001;17:126-31.

13. Fewtrell MS, Lucas P, Collier S, Singhal A, Ahluwalia JS, Lucas A. Randomized trial comparing the efficacy of a novel manual breast pump with a standard electric breast pump in mothers who delivered preterm infants. *Pediatrics.* 2001;107:1291-97.

14. Jones E, Dimmock PW, Spencer SA. A randomised controlled trial to compare methods of milk expression after preterm delivery [Internet]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 [cited 2017 Sept 17];85:91–5. Available from: <http://fn.bmj.com/content/fetalneonatal/85/2/F91.full.pdf>

**ПРОФЕССИОНАЛЫ ВЫБИРАЮТ ЛУЧШЕЕ.
ПОМОГАЕМ МАМАМ КОРМИТЬ
ГРУДЬЮ ДОЛЬШЕ**

**PROFESSIONALS CHOOSE THE BEST.
HELP OUR MOTHERS
BREASTFEED LONGER**

Резюме. Грудное вскармливание является главным условием, определяющим здоровье настоящих и будущих поколений, физическое и психическое здоровье общества. Philips Avent прикладывает много усилий, чтобы помочь женщинам кормить грудью как можно дольше. Продукция Philips Avent создается на основе подробных знаний об особенностях грудного вскармливания и с учетом глубокого понимания механики процесса сосания. Эффективность и безопасность продуктов компании научно подтверждено клиническими исследованиями и сотрудничеством с ведущими специалистами и профессионалами в области ухода за матерью и ребенком на протяжении более 25 лет.

Summary. Breastfeeding is a prerequisite that determines the health of modern and future generations, the physical and mental health of society. Philips Avent strives to help women breastfeed as long as possible. The Philips Avent products are based on detailed knowledge of the features of breastfeeding and with a thorough understanding of the mechanics of the sucking process. The effectiveness and safety of the company's products have been scientifically proven by clinical research and collaboration with leading specialists and professionals in the field of mother and child care for over 25 years.

Ключевые слова: Грудное вскармливание; комфорт; эффективность; безопасность; Philips Avent.

Key words: Breastfeeding, comfort; efficiency; safety; Philips Avent.

Матеріал статті підготовлено на замовлення ТМ Philips Avent

**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 (обов'язково для всіх!):
 - 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.
- Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
- Декларація про відсутність плагіату.
- Ліцензійний договір на використання твору.

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською/російською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо 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 пошукових систем.

3. Ключові слова: українською, російською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується 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 (SI). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

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 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

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 мовою 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.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovnnyk.ua/services/translit.php>.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті:

<http://www.translit.ru>.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://themecraft.net/www/sourceaid.com>

Всі статті проходять подвійне сліпе 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 англослов'янським 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).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;

- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

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://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: 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: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон: +38 (050) 6189959

Листування з питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:

Редакційний відділ: ТОВ «РА «Дольче Віта», керівник Шейко Ірина Петрівна.

Адреса: пров. Бехтерівський, 4-Б, м. Київ, 04053, Україна.

код ЄДРПОУ 37905676,

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПНН 379056726511

Контактний телефон: 044-3313822

e-mail: rkdvita@gmail.com

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://neonat.org.ua/uk/>

Заповнену анкету надсилати на e-mail: rkdvita@gmail.com

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: ¹.**

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 ¹

Наприклад:

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. ²

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". ^{1(c23)}

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 ^{1,5-7} 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 зазначати скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англomовні: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> ²¹
- україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf ¹

	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. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ільченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі 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: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 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: http://radio.kpi.ua/article/view 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: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщиков КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nouu.org.ua/article/view/39029 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: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc 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: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
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. Vlastyvishti rozv'язkiv skholastychnykh dyferentsialno-funktsionalnykh rivnyan 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: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 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: http://www.disslib.org/analitychni-ta-statystychni-modeli-otsinjувannya-pokaznykiv-efektyvnosti.html
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 проєктів 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):	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. або Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.	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: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проєктів 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: http://sit.nuou.org.ua/article/view/37210 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: http://www.abms.org/publications.asp 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: http://icatt.org.ua/proc/
Електронний ресурс (веб-сайт)	Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.urau.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалопоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovybirni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	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: http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376 Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалопоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. 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. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetskyy botanichnyy sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

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, юбилеи) - 2-3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

К статье прилагаются:

- Официальное направление в установленном порядке с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью.
- Вывод биоэтической экспертизы.
- Данные об авторах (обязательно для всех!):
 - 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.
- Декларация об отсутствии/наличии конфликта интересов.
- Декларация об отсутствии плагиата.
- Лицензионный договор на использование произведения.

Формы для заполнения в формате PDF представлены на официальном web-сайте журнала: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

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.slovyuk.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 читателю должна быть понятна суть проведенного исследования. В соответствии с этим читатель определяет, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной информации. Тексты резюме должны быть аутентичными.

Опубликованное резюме будет доступно на сайте 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 30. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет.

Список литературы должен быть представлен согласно рекомендациям 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.

Пример системы автоматической транслитерации источников на украинском языке на сайте: <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>

Пример системы автоматической транслитерации источников на русском языке на сайте: <http://www.translit.ru>

Все статьи проходят двойное слепое 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 её 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, публикуя 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).

Авторы статьи несут персональную ответственность за раскрытие всех финансовых и личных отношений с учётом вероятного конфликта интересов.

При подаче статьи указываются:

- источники поддержки работы, в т.ч. имена спонсоров, а также объяснения роли данных источников, если таковые имеются (составление дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, составление отчета и принятие решения о представлении материала для публикации) либо заявление о том, что источники поддержки не было либо они не принимали такого участия;

- пояснение характера и степени доступа авторов к результатам публикуемых исследований, в т.ч., является ли доступ постоянным.

Публикационная этика журнала соответствует положению «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, подготовке и редактированию биомедицинских публикаций» Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

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://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Материалы для публикации и сопроводительные документы подаются на официальный

сайт журнала: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: 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: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактный телефон: +38 (050) 6189959

Переписка по вопросам размещения рекламы и информации о лекарственных средствах:

Редакционный отдел ООО «РА« Дольче Вита », руководитель Шейко Ирина Петровна.

Адрес: проулок Бехтеревский, 4-Б, г. Киев, 04053, Украина.

код ЄГРПОУ 37905676,

№ свидетельства плательщика НДС 200007843, ИНН 379056726511

Контактный телефон: 044-3313822

e-mail: rkdvita@gmail.com

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://neonat.org.ua/uk/>

Заполненную анкету присылать на e-mail: rkdvita@gmail.com

**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 theses and scientific-research works:

- Neonatology
- Resuscitation and intensive care of newborns
- Neonatal surgery
- Perinatal medicine
- Pediatrics
- Medical genetics
- Clinical pharmacology
- Physiology and pathophysiology
- Pathomorphology
- Ethics, deontology, perinatal psychology

- Clinical lectures

- Review articles

- News of evidence-based medicine

Discussion club

- Practical cases

- Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.

● News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).

- Postgraduate education of physicians

- Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian and Russian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

The article is supplied with:

● official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed;

- conclusion of bioethics expertise;

- information about authors:

- full name,

- academic degree, academic rank,

- place of work, position,

- contact telephone, E-mail and address for correspondence.

- 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.

- Declaration of absence / presence of a conflict of interest.

- Declaration on the absence of plagiarism.

- License contract for the use of the work.

Forms for filling in the PDF format are available on the official web-site of the journal (<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>)

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.slovnuk.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 30. 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.slovnyk.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.
2. 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.
3. 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 (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

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://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: 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: neonatology@bsmu.edu.ua

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 бібліографічних посилань - Ширенкова А.О.
Редагування англійського тексту – Пятничанин Ю.С.
Дизайн та комп'ютерна верстка – Кудін Н.П.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу
правовласників

Підписано до друку 01.09.2017. Формат 64X90/9. Папір офсетний
Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.

Ум-друк. арк. 17.0
Тираж 1000 пр. Зам. №1060
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.