



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

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T. VII, № 4(26), 2017





Шановні читачі – науковці та лікарі!

**Найщиріші вітання від редакційної колегії часопису
з Новим 2018 роком та Різдвом Христовим!**

Від імені редакційної колегії дякуємо Вам за увагу та цікавість до часопису «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», а також за плідну співпрацю за роки його існування. Маємо надію, що опубліковані матеріали сприяють підвищенню Вашої наукової та лікарської кваліфікації й розширенню кругозору.

Рік, що минає, ознаменований багатьма важливими подіями, зокрема у реформуванні галузі охорони здоров'я України. Редакційна колегія часопису намагається висвітлювати найбільш важливі події практичного розвитку неонатології та перинатальної медицини в Україні, а також важливі напрямки та світові тенденції наукових досліджень. Ми дякуємо шановним авторам та аудиторії читачів, які є активними учасниками цього процесу. Важливо, щоб у Новому 2018 році ми продовжували працювати в обраному напрямі та не зупинялися на досягнутому.

Щирозердно вітаємо Вас із Новорічними та Різдвяними святами! Бажаємо щедрості, радості та благополуччя у Ваших домівках. Нехай прийдешній рік додасть Вам здоров'я, наснаги, життєвих сил та позитивних емоцій! Нехай спокій і мир у душі принесе тиха Свята Ніч!

Нехай Новий 2018 рік стане роком успіхів та перемог на благо розвитку охорони здоров'я та вищої медичної освіти в Україні на благо майбутніх поколінь!

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

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





НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

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

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

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

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)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гулєв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Караваєва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Кривченя Д.Ю. (м. Київ, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Лосєв О.О. (м. Одеса, Україна)
Македонський І.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Микієв К.М. (м. Бішкек, 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)
Воробйова І.І. (м. Київ, Україна)
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)
Паращук Ю.С. (м. Харків, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Грищенко О.В. (м. Харків, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Дубоссарська З.М. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Жук С.І. (м. Київ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
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)
Сімрок В.В. (м. Луганськ, Україна)
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)
Чайка В.К. (м. Донецьк, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бішкек, 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)

Марушко Т.В. (м. Київ, 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)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (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)
Ластивка І.В. (м. Чернівці, Україна)
Тимченко О.І. (м. Київ, Україна)

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

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

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

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:

Воробйова 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)
Притула 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)
Починко 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)
Регада М.С. (м. Львів, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

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

*Рекомендовано Вченою радою Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
Протокол №4 від 28 листопада 2017*

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, ППН 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**ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ**

<i>Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова, Т.Ю. Дубініна</i> СТРАТЕГІЧНІ НАПРЯМКИ РЕКОНСТРУКЦІЇ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ДІТЕЙ УКРАЇНИ.....	5
<i>Л.В. Мельничук, Ю.Д. Годованець, І.С.Вострікова</i> ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОДІЛЬ ТА НОВОНАРОДЖЕНИХ МІСТА ЧЕРНІВЦІВ.....	13

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

<i>Є.Є. Шунько, В.В. Краснов, Н.П. Гончарук,</i> <i>О.І. Сіренко, Ю.Ю. Краснова, О.Т. Лакса</i> ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОСТІ ПОРУШЕННЯ ПОСТНАТАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ У ПІЗНІХ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ.....	19
<i>Н.С. Артьомова, О.В. Коробка, В.І. Похилько,</i> <i>С.М. Цвіренко, О.М. Ковальова</i> ІНТЕГРОВАНА МОДЕЛЬ ПРЕДИКЦІЇ РОЗВИТКУ ОРГАННИХ ДИСФУНКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З АСФІКСІЄЮ ТА ПРИКЛАДНІ ТОЧКИ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ.....	24
<i>А.І. Белорус, Р.М. Федосюк, О.М. Ковальова</i> КОМУНІКАЦІЙНІ ПРОТОКОЛИ ЯК ІНСТРУМЕНТ ПІДВИЩЕННЯ БЕЗПЕКИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПІД ЧАС ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНОГО ПРОЦЕСУ.....	31
<i>М.О. Гончарь, А.Д. Бойченко, І.Ю. Кондратова</i> РОЛЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ ГЕНІВ-КАНДИДАТІВ ENOS, MNSOD2, ADRB1 У РОЗВИТКУ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	37
<i>І.І.Редько, Н.Т.Івахненко, О.М.Чакмазова</i> ЕНТЕРОВІРУСИ ЯК ПРИЧИНА ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ ПЛОДУ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	41
<i>О.О. Ріга, Н.М.Коновалова</i> ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ, ЯКІ ВЖИВАЮТЬ АЛКОГОЛЬ.....	46
<i>І.В.Сидоренко, Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова</i> ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ У ДІТЕЙ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА ПРИ НАРОДЖЕННІ.....	51

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

<i>А.А. Лосев, І.Р. Диланян, Д.А. Самофалов,</i> <i>Н.В. Сиволап, Е.А. Лосева</i> ДЕСТРУКТИВНІ ПНЕВМОНИЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ С ХІРУРГІЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАННЯМИ.....	55
<i>С.В. Веселий, Р.П. Кліманський</i> ВНУТРІШНЬОУТРОБНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ.....	61
<i>І.М. Бензар</i> ЛІМФАТИЧНІ МАЛЬФОРМАЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: АКТИВНЕ ХІРУРГІЧНЕ ВТРУЧАННЯ ЧИ ВИЧІКУВАЛЬНА ТАКТИКА?.....	67

CONTENTS**ORGANIZATION AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT
OF PERINATAL CARE IN UKRAINE**

<i>T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova, T.Yu. Dubinina</i> STRATEGIC DIRECTIONS FOR RECONSTRUCTION OF THE HEALTH SYSTEM NEWBORNS AND CHILDREN OF UKRAINE.....	5
<i>L.V. Melnychuk, Yu.D. Hodovanets, I.S.Vostricova</i> PROBLEMATIC ISSUES OF THE PURULENT- INFLAMMATION DISEASES IN PREGNANT WOMANS AND NEWBORNS CITY OF CHERNIVTSI	13

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

<i>Ie. Shunko, V. Krasnov, N. Honcharuk,</i> <i>O. Sirenko, Yu. Krasnova, O. Laksa</i> PROGNOSTICATION OF THE POSSIBILITY OF POSTNATAL ADAPTATION DISORDERS IN LATE PRETERM INFANTS	19
<i>N.S. Artyomova, O.V. Korobka, V.I. Pokhylko,</i> <i>S.M. Tsvirenko, O.M. Kovalova</i> INTEGRATED MODEL FOR THE PREDICTION OF ORGANIC DYSFUNCTIONS DEVELOPMENT IN NEWBORNS WITH ASPHYXIA AND APPLIED POINTS OF ITS IMPLEMENTATION	24
<i>A.I. Belorus, R.M. Fedosiuk, O.M. Kovalova</i> COMMUNICATION PROTOCOLS AS A TOOL FOR IMPROVING THE SAFETY OF NEWBORNS DURING THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT PROCESS	31
<i>M.O. Gonchar, A.D. Boichenko, I.Yu. Kondratova</i> THE ROLE OF VARIABILITY OF CANDIDATE GENES eNOS, MnSOD2, ADRB1 IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN NEWBORN	37
<i>I.I. Redko, N.T. Ivakhnenko, O.M. Chakmazova</i> ENTEROVIRALES AS A REASON OF INTRAUTERINE INFECTIONS OF FETUS AND NEONATAL DISEASES	41
<i>O.O. Riga, N. M. Konovalova</i> CHARACTERISTICS OF THE PERINATAL PERIOD OF CHILDREN FROM MOTHERS CONSUME ALCOHOL	46
<i>I. Sydorenko, Ye. Shunko, Yu. Krasnova</i> CHALLENGING ISSUES OF BREASTFEEDING IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANT S.....	51

NEONATAL SURGERY

<i>A. Lossev, I. Dilanyan, D. Samofalov,</i> <i>N. Sivolap, E. Losseva</i> DESTRUCTIVE PNEUMONIA IN NEWBORNS WITH SURGICAL DISEASES	55
<i>S.V. Veselyy, R.P. Klimanskyi</i> INTRAUTERINE INFECTION AS A RISK FACTOR OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH CONGENITAL INTESTINAL OBSTRUCTION	61
<i>I. Benzar</i> LYMPHATIC MALFORMATIONS IN CHILDREN: ACTIVE SURGICAL INTERVENTION OR OBSERVATION?	67

ПЕДІАТРІЯ

<i>О.Г. Іванько, А.В. Соляник</i> ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТРОМБІНОВОГО КОМПЛЕКСА І РІВКА-II У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ 6 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГРУДНОМ ВСКАРМЛІВАННІ.....72	
<i>Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук, Ю.В. Вижга, Т.І. Антонєць, Л.С. Старинець</i> ВПЛИВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ -509 СС ТА +869 ТТ ГЕНА TGF B1 НА ПЕРЕБІГ ПІСЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ.....80	

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

<i>К.В. Дяк, О.М. Юзько</i> ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ: РЕАЛІЇ І ПЕРСПЕКТИВИ.....87	
<i>І.В. Каліновська, К. М. Лісова</i> ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕМБРІОНА У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ.....91	

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>Т.К.Мавропуло</i> НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ НОВОНАРОДЖЕНИХ – ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ.....95	
--	--

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>О.О. Костюк, В.М. Тишкевич, О.В. Барановська, Л.В. Ніконова, С.Я. Старенька, А.О. Трохименко</i> НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ У НОВОНАРОДЖЕНОГО НЕЗ'ЯСОВАНОГО ГЕНЕЗУ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК).....102	
---	--

НОВИНИ

<i>О.В. Балясна</i> УКРАЇНА МАСШТАБНО ВІДЗНАЧИЛА ДЕНЬ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ.....107	
--	--

ЮБІЛЕЇ

Вітання до 70-річчя Д.І. Заболотного.....109	
--	--

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА».....111	
--	--

PEDIATRICS

<i>O.G.Ivanko, O.V.Solianik</i> THE PROTHROMBIN TEST AND PIVKA-II IN BREASTFEDINFANTS AGED THE FIRST 6 MONTHS OF LIFE72	
<i>N. I. Tokarchuk, I. V. Odarchuk, Y.V. Vyzhga, T.I. Antonec, L.S. Starineca</i> INFLUENCE OF POLYMORPHIC OPTIONS -509 CC and +869 TT TGF B1 GENE IN PATIENTS WITH PYLEONEPHRITIS IN CHILDREN OF EARLY AGE.....80	

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

<i>K.V. Dyak, O.M. Yzko</i> FORECASTING PREVIOUS POLAGES: REALITIES AND PERSPECTIVES87	
<i>V. Kalinovska. K.M. Lisova</i> FEATURES OF DEVELOPMENT OF THE EMBRYO IN PREGNANT WOMEN WITH THE DYSFUNCTION OF CHILDBEARING91	

ANALYTICAL REVIEWS

<i>T.K.Mavropulo</i> NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS - DIAGNOSTIC PROBLEMS95	
--	--

CASES FROM PRACTICE

<i>O. Kostiuk, V. Tyshkevych, O. Baranovska, L. Nikonova, S.Staren'ka, A.Trokhymenko</i> UNKNOWN NEURODEGENERATIVE DISEASE IN NEONATE (CLINICAL CASE).....102	
--	--

NEWS

<i>O. Balyasna</i> UKRAINE HAS NOTED A LARGE SCALE DAY OF PREMATURELY BORN BABY.....107	
---	--

ANNIVERSARIES

Congratulations to the 70th anniversary of D.Zabolotny.....109	
---	--

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE».....111	
--	--

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ / ORGANIZATION AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF PERINATAL CARE IN UKRAINE

УДК: 614.2:616-053.2+616-053.31(477)
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1

СТРАТЕГІЧНІ НАПРЯМКИ РЕКОНСТРУКЦІЇ
СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ДІТЕЙ УКРАЇНИ

*Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова,
Т.Ю. Дубініна**

ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
НАМН України"
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика*
(м. Київ, Україна)

Резюме. У статті проаналізовано демографічну ситуацію в Україні у контексті збереження здоров'я новонароджених та дітей, а також здійснено контент-аналіз рекомендаційної бази ООН, Ради Європи в галузі охорони здоров'я та ВООЗ щодо припинення попереджувальних втрат новонароджених, забезпечення доступу до системи охорони здоров'я для дітей в Україні.

Обговорено декілька загально визнаних проблемних питань, які потребують уваги політиків, державних органів влади та спеціалістів: демографічна ситуація в Україні; захворюваність та смертність дітей, здоров'я підлітків і пропозиції щодо реконструкції галузі медичної допомоги дитячому населенню України.

Зроблено висновки, що напрямком стратегічного розвитку подій має стати впровадження загальнодержавних заходів, орієнтованих на раннє виявлення патології та збереження здоров'я дитини, на створення умов для повноцінного життя і розвитку дитини від народження до повноліття. Держава повинна координувати ресурси та спрямовувати їх на якісні програми для підтримки новонароджених та дітей раннього віку.

Для успішного впровадження інновацій та розвитку медичної допомоги дітям необхідно забезпечити комплексність та наступність дій на рівні держави, регіону та адміністративно-територіальної одиниці, забезпечення персоналізованої допомоги кожній дитині, застосування ефективних технологій та систематизація діагностично-лікувальних процесів, реалізація системного та міжвідомчого підходу та створення простору для розвитку сучасної медичної допомоги дитячому населенню України, формування аналітично-стратегічних процесів планування медичної допомоги дітям, а також подальше вивчення існуючих викликів та потреб.

Ключові слова: демографія; здоров'я; розвиток; новонароджені; діти.

Обговорено декілька загально визнаних проблемних питань, які потребують уваги політиків, державних органів влади та спеціалістів: демографічна ситуація в Україні; захворюваність та смертність дітей, здоров'я підлітків і пропозиції щодо реконструкції галузі медичної допомоги дитячому населенню України.

Зроблено висновки, що напрямком стратегічного розвитку подій має стати впровадження загальнодержавних заходів, орієнтованих на раннє виявлення патології та збереження здоров'я дитини, на створення умов для повноцінного життя і розвитку дитини від народження до повноліття. Держава повинна координувати ресурси та спрямовувати їх на якісні програми для підтримки новонароджених та дітей раннього віку.

Для успішного впровадження інновацій та розвитку медичної допомоги дітям необхідно забезпечити комплексність та наступність дій на рівні держави, регіону та адміністративно-територіальної одиниці, забезпечення персоналізованої допомоги кожній дитині, застосування ефективних технологій та систематизація діагностично-лікувальних процесів, реалізація системного та міжвідомчого підходу та створення простору для розвитку сучасної медичної допомоги дитячому населенню України, формування аналітично-стратегічних процесів планування медичної допомоги дітям, а також подальше вивчення існуючих викликів та потреб.

Здоров'я дитячого населення відображає рівень соціально-економічного розвитку держави. Становлення системи охорони здоров'я дітей – це тривалий і складний процес, який повинен враховувати усі виклики сьогодення та ефективно використовувати існуючі ресурси.

В умовах реформування медичної галузі надзвичайно важливо визначити основні стратегічні цілі та сформувані реалістичне бачення логістики змін, особливо у створенні моделі організації медичної допомоги дитячому населенню.

У статті проаналізовано демографічну ситуацію в Україні у контексті збереження здоров'я новонароджених та дітей, а також здійснено контент-аналіз рекомендаційної бази ООН, Ради Європи в галузі охорони здоров'я та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо припинення попереджувальних втрат новонароджених, забезпечення доступу до системи охорони здоров'я для дітей в Україні.

В умовах демографічної кризи в Україні збереження життя і здоров'я кожної дитини набуває важливого державного значення, вирішення якої відповідає пріоритетам державної політики відповідно до Закону України «Про охорону дитинства». Станом на 01 січня 2017 року чисельність дітей віком до 18 років в Україні становила 7,614 млн. осіб, що дорівнює 17,8% загальної чисельності населення країни. За період з 1990 по 2017 роки чисельність дитячого населення України скоротилася на 5,691 млн. осіб (42,7%) [3].

Обговоримо лише декілька загально визнаних проблемних питань, які потребують уваги політиків, державних органів влади та спеціалістів:

1. Демографічна ситуація в Україні.
2. Захворюваність дітей.
3. Смертність дітей.
4. Здоров'я підлітків.
5. Пропозиції щодо реконструкції галузі медичної допомоги дитячому населенню України.

1. Демографічна ситуація в Україні. Сьогодні населення України переживає вплив економічної, екологічної і демографічної криз, які посилюють одна одну й гальмують вихід суспільства на шлях підвищення якості життя і сталою соціально-економічного розвитку. Вирішення питань охорони здоров'я є невід'ємною складовою сучасної політики держави і безпосередньо впливає на відтворення населення та становище сімей в Україні. Найбільш актуальними демографічними проблемами, коло яких утворює довготривалу кризову ситуацію у соціально-демографічній сфері, можна вважати: депопуляцію, високий рівень постаріння населення, низьку народжуваність, деформацію шлюбно-сімейних процесів та їх соціальні наслідки, погіршення стану здоров'я та скорочення тривалості життя, військовий конфлікт на сході країни. Вирішальну роль у негативному напрямку демографічної основи відіграли потужні міграційні потоки. При цьому треба врахувати, що показник природного приросту населення в Україні залишається від'ємним, а сумарний коефіцієнт народжуваності становить лише 1,5 дитини на одну жінку, тоді як для досягнення рівня простого відтворення населення він має становити 2,03-2,08 [1,3].

Рівні народжуваності й смертності в Україні на початку XXI ст. настільки несприятливі, що якби вони збереглися протягом декількох десятиріч при нульовому сальдо міграції, то вже через 50 років наше населення скоротилося б удвічі. За офіційною статистикою перевищення числа померлих над кількістю народжених нині не є надзвичайною подією в Європі. У 17 країнах (Польща, Італія, Молдова, Німеччина, Румунія, Естонія, Угорщина, Литва, Латвія та ін.) спостерігається депопуляція. Нажаль Україну вирізняє її масштабність і прискорені темпи скорочення чисельності: коефіцієнт природного зменшення населення України найвищий серед цих 17-ти європейських держав [2, 13].

«Всесвітній інформаційний довідник» засвідчує, що рейтинги України серед 226 країн наступні: 5 місце у рейтингу смертності, 189 місце у рейтингу народжуваності та 221 місце за темпами відтворення населення [15].

За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, сучасний стан здоров'я населення України характеризується вкрай високими показниками захворюваності та смертності, низьким рівнем тривалості життя, відсутністю можливості отримувати належну медичну допомогу. Так, середня тривалість життя на 5 років нижча, ніж у Європейському регіоні і на 9 років нижча, ніж у країнах ЄС. Удвічі вищим за країни ЄС є рівень малокової смертності (один із основних показників якості роботи системи охорони здоров'я) [10, 16]. При цьому показник природного приросту населення в Україні стійко залишається від'ємним.

2. Захворюваність та смертність дітей. За офіційними статистичними даними МОЗ у 2016 році народилося 379 тисяч дітей, з них 22 тисячі народжені передчасно. Хворі з моменту народження - 60 тисяч дітей, з яких 9 тисяч - з вродженими вадами і генетичною патологією. Саме вони мають високий ризик поповнити "армію" дітей з інвалідністю, яка щороку складає до 18 тисяч. Як результат - сьогодні зареєстровано 216 тисяч дітей з вродженими вадами розвитку, тобто кожна 11 дитина віком до 18 років [1,3].

За останні 5 років відбулося значне зростання поширеності хвороб з хронічним перебігом, які призводять до формування інвалідності, а саме: хвороб нервової

системи - на 9%, новоутворень - 13%, генетичних та вроджених вад розвитку - на 17%. Упродовж останніх років щорічно вперше набувають інвалідність 16-18 тисячі дітей [1,3]. За даними МОН України 36% учнів загальноосвітніх шкіл мають низький рівень фізичного здоров'я, 34% - нижче за середній, 23% - середній, 7% - вище середнього і лише 1% - високий. Серед учнів загальноосвітніх навчальних закладів спостерігаються функціональні відхилення в діяльності різних систем організму - у 50%, функціональні відхилення серцево-судинної системи - у 26%, нервово-психічні розлади - у 33%, захворювання органів травлення - у 17% та ендокринної системи - у 10% школярів [6].

У 2010 - 2016 рр. серед причин дитячої інвалідності: перше місце - вроджені вади розвитку, деформації та генетично зумовлені (хромосомні) аномалії (28,3 - 30,95%), друге - хвороби нервової системи (18,44 - 17,14%), третє - розлади психіки та поведінки (14,37 - 13,91%). Загалом 2% від загальної кількості дитячого населення віком до 18 років - діти з інвалідністю. Станом на січень 2016 року в Україні зареєстровано 153 547 дітей-інвалідів [3].

Мінсоцполітики України інформує, що середні розміри соціальних виплат на дитину з інвалідністю - 2,2 тис. грн./74у.е./місяць/дитину [15]. За орієнтовними розрахунковими даними середні витрати тільки на медичну допомогу передчасно народженій дитині в Україні складають 36,4 тис. грн./1348 у.е./місяць/дитину, з якої фактично 40% - бюджетні видатки, а 60% сплачують батьки. Для порівняння, за орієнтовними розрахунковими даними, середні витрати на медичну допомогу передчасно народженій дитині у країнах Європи - 725 тис. грн./25 тис. у.е./місяць/дитину [11].

Низький рівень доступності новонароджених та дітей раннього віку до якісної медичної допомоги, відсутність стабільного державного фінансування вже сьогодні зумовлює високі показники дитячої інвалідності та в подальшому збільшує витрати на охорону здоров'я, соціальний захист та освіту. Саме тому, державна підтримка висококваліфікованої допомоги і реабілітації новонароджених та дітей віком до 3-х років є реальним інструментом для зменшення інвалідності та смертності цієї популяції.

3. Смертність дітей. Як інформує ВООЗ, ЮНІСЕФ - щодня в світі помирають 18 000 дітей від хвороб й обставин, виникненню яких можна запобігти. Результати систематичного аналізу з оцінки дитячої смертності за період 1990-2015 роки показують зменшення щорічної кількості випадків смерті новонароджених у всьому світі з 5,1 (4,9 - 5,3) млн. в 1990 році до 2,7 (2,5 - 2,9) млн. у 2015 році, у віці до 5 років смертність знизилася з 12,7 (12,6 - 13,0) млн. до 5,9 (5,7 - 6,4) млн. [9,10,13].

Загальний коефіцієнт смертності дітей до 5 років зменшився на 53% (50-55%) за останні 25 років. Разом з тим за прогнозами до 2030 року може бути втрачено 94,4 млн. дітей віком до 5 років, якщо показники смертності у кожній країні залишаться на рівні 2015 року [2,14].

Аналіз ситуації дитячої смертності потребує врахувати, що серед рангових причин дитячих втрат є певні відмінності, пов'язані з віком дитини. За даними Держкомстату України показник смертності у дітей від народження до 17 років у перерахунку на 10 тис. дітей у віці 0-17 років має тенденцію до зменшення у порівнянні з 2010 роком (рис. 1)[1,3].



Рис. 1. Смертність дітей віком до 17 років в Україні, абсолютні дані та показник

Починати аналіз дитячих втрат потрібно з перинатальних причин, які виникають до народження дитини, оскільки майже 65% з них помирають ще до свого народження у період вагітності та пологів (рис.2). У 2016 році було зареєстровано 2,2 тис. мертвороджень [3]. Припинення цих втрат повинно стати пріоритетом для впровадження програм спостереження за перебігом вагітності, станом і розвитком плода, стандартів безпечних пологів та заходів, орієнтованих на збереження репродуктивного здоров'я підлітків та молоді.

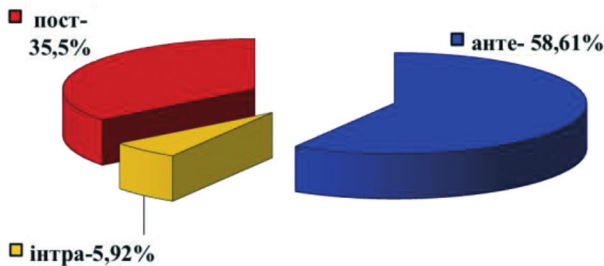


Рис. 2. Структура перинатальної смертності у закладах охорони здоров'я МОЗ України у 2016 році

Найбільші втрати дітей у 2016 році в Україні зафіксовано у перший тиждень життя після народження (майже 41%), 22% - з 7 до 27 доби життя, наступним критичним періодом є період після 28 доби життя, коли померло 37% дітей [1,3]. Основний ресурс втрат у неонатальному періоді - це діти, народжені передчасно, та з вадами розвитку і генетичними захворюваннями (рис. 3). За даними ВООЗ у світі тільки у неонатальному періоді відбувається близько 44% всіх випадків смерті дітей у віці до 5 років [9,16].

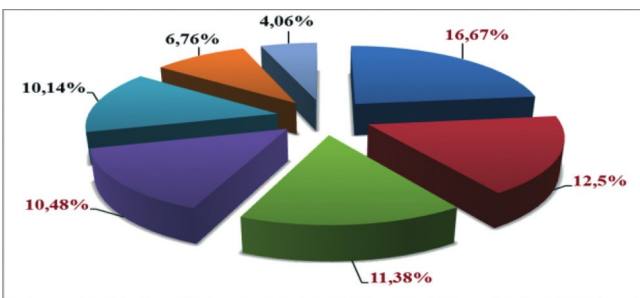


Рис. 3. Причини смертності новонароджених у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України за 2016 рік

I місце – Вроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення.

II місце – ВІШК і субарахноїдальні крововиливи.

III місце – Інфекції, специфічні для перинатального періоду.

Структура основних причин смертності новонароджених у 195 країнах світу: інфекції, специфічні для перинатального періоду, включаючи пневмонію (27%), інтранатальні ускладнення (23%), вроджені аномалії - 10% [1,3].

Станом на 01 січня 2017 року у віці до 1 року померло 2955 дітей. Рівень малюкової смертності становив 7,4 на 1000 живонароджених [1]. Причиною смерті більшості дітей були окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (53,1%), а також вроджені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (23,8%). Разом з тим, випадки смерті дітей до 1 року від зовнішніх причин склали 5,5%, хвороб органів дихання – 4,1%, хвороб нервової системи – 3,2%, деяких інфекційних та паразитарних хвороб – 2,9% [3].

В межах періоду дитинства на особливу увагу заслуговує рівень смертності дітей у віці 1-5 років. Уважається, що рівень смертності дітей цього віку є порівняно незалежним від ризиків у передпологовий, пологовий та післяпологовий періоди і відображає недостатність харчування або ж інших оптимальних умов життя, а тому може бути чутливим індикатором соціально-економічного розвитку і рівня медичного обслуговування.

Основними причинами втрат дітей віком до 5 років у 2015- 2016 роках були: стани, що виникають у перинатальному періоді - 43,5% від усіх смертей; вроджені вади розвитку - 23,1%; зовнішні причини захворюваності та смертності - 10,2%, хвороб нервової системи – 4,3% [3]. Загалом у 2016 році померло 3610 дітей, віком до 5 років, що складає 71% від загальної кількості померлих дітей, віком 0-17 років включно. При зменшенні кількості народжених дітей, збільшується показник смертності дітей у віці до 5 років [3].

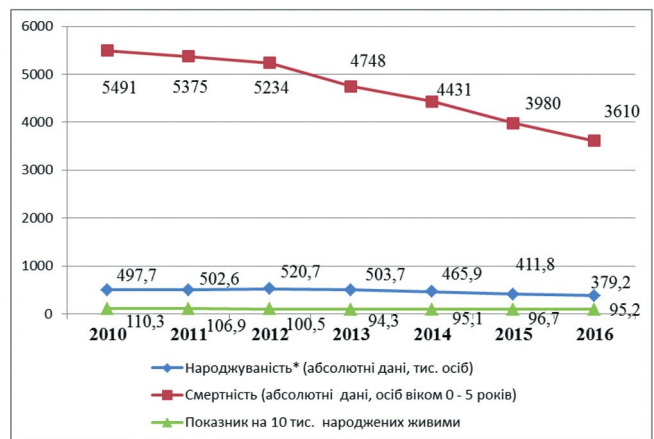


Рис. 4. Народжуваність/рік, смертність дітей віком до 5 років в Україні, абсолютні дані та показники (за даними Держстату)

Підсумовуючі дані, можна зробити наступні висновки:

1. Велика частка (23,1%) втрат новонароджених та дітей до 5 років - від вроджених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій, що потребує уваги до впровадження на державному рівні програм розширеного пре- та неонатального скринінгу, діагностики генетичних

(хромосомних) аномалій розвитку, рідкісних (орфанних) захворювань і своєчасних високоспеціалізованих втручань і стабільного забезпечення необхідними ліками.

2. Значний відсоток від загальної кількості дитячих втрат (71%) складають діти віком до 5 років. Тенденція до збільшення цього показника у 2015-2016 роках свідчить про поступове виснаження компенсаторних можливостей системи охорони здоров'я дитячого населення та погіршення оптимальних умов життя родин.

3. Особливе занепокоєння викликає смертність від зовнішніх причин у дітей віком до 5 років, яка виступає на третє місце, тобто від причин, які можуть бути усунені за умови якісного догляду та піклування у сім'ї.

4. Здоров'я підлітків. Особливої уваги потребує здоров'я дітей віком від 10 до 18 років, саме вони у найближчому часі формуватимуть репродуктивний ресурс населення країни. Згідно з даними Держкомстату, підлітки в Україні складають 27,5% от всього дитячого населення у віці від 0 до 18 років, з них юнаків - 51,3%, підлітків - дівчат - 48,7%. У сільській місцевості їх мешкає в два рази менше, ніж в містах (відповідно 34,3% та 65,7%) [3].

Значний вплив на здоров'я підростаючого покоління України мають соціальні ризики. Багато факторів ризику пов'язані із бідністю, поганим харчуванням, вживанням алкоголю та наркотиків, табакокурінням, депресіями, психологічними травмами. За даними дослідження, проведеного в Україні в межах міжнародного проекту «Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді», досвід статевих стосунків на момент опитування мали 27 - 62% підлітків, а статевий контакт у віці до 15 років - 7,2 - 15% підлітків (залежно від типу навчального закладу). Щороку з понад 12 млн. зареєстрованих випадків захворювань, що передаються статевим шляхом, 3 млн. з них припадають на підлітків [5,6]. Результатами ризикової статевої поведінки підлітків і молоді можуть стати розлади здоров'я, безпліддя, проблеми у статевих стосунках і стосунках у сім'ї.

Тривожними є дані стосовно знань учнівської молоді про шляхи передачі ВІЛ/СНІДу: чверть підлітків відповіли, що не знають про шляхи передачі ВІЛ/інфекції, лише 17% мають коректні знання з цих питань. За даними соціологічного дослідження, вживання алкогольних напоїв за свідчили 53, 50 і 45% респондентів відповідно. Перша спроба алкогольних напоїв найчастіше є у 13-15 років. Результатами опитування українських учнів і студентів свідчать, що пробували курити 48% усіх опитаних, перейшли від спроб до звички курити біля 38%. Характерно, що перша хвиля куріння припадає на 11 років, коли ще не завершене формування зрілості організму дитини, і сила впливу несприятливих чинників, зокрема куріння, на розвиток патологічних змін різних органів і систем надзвичайно висока [5,6].

Важливо формувати позитивні моделі поведінки підлітків, навчати уважному відношенню до здоров'я, сімейних цінностей, готувати їх до відповідального батьківства.

5. Пропозиції щодо реконструкції галузі ме-

дичної допомоги дитячому населенню України. Ми живемо у час нових викликів та глобальних змін, у цей складний період для України особливої турботи потребують наші діти. Національна стратегія у сфері прав людини, затверджена Указом Президента України від 25.08.2015 № 501, чітко визначає вектори розвитку державної політики - стратегічні напрямки у сфері охорони здоров'я: забезпечення рівного доступу до високоякісної медичної допомоги та профілактиці, раннє виявлення та ефективне лікування захворювань, у сфері забезпечення прав дитини - створення сприятливого середовища для виховання, навчання, розвитку дитини та ефективної системи забезпечення реалізації її прав, у сфері забезпечення права на життя - забезпечення належних гарантій захисту права на життя [4,7]. Маємо усвідомити відповідальність кожного з нас за майбутнє кожної дитини в Україні. Необхідно об'єднати зусилля суспільства, батьків, медиків, освітян, юристів, представників влади та народних депутатів використовувати позитивний досвід місцевих громад, громадських організацій та позитивний досвід соціально-орієнтованого бізнесу країни та реально забезпечити виконання законів України та дотримання права кожної дитини на захист, збереження її здоров'я та розвиток.

Підґрунтям для формування таких процесів може стати визначені ООН пріоритети глобального розвитку, які з 1 січня 2016 року офіційно визнані державами-членами ООН. Майже всі 17 Цілей сталого розвитку (ЦСР) безпосередньо пов'язані зі здоров'ям або будуть опосередковано сприяти поліпшенню здоров'я. Одна з цілей - № 3 - конкретно закликає «забезпечити здоровий спосіб життя і сприяти благополуччю всіх в будь-якому віці» та до 2030 року знизити смертність дітей у віці до 5 років до менше, ніж 25 випадків на 1000 дітей, народжених живими. Забезпечення здорового способу життя та сприяння благополуччю для всіх в будь-якому віці є основою для стратегічного розвитку в частині формування державної політики для збереження здоров'я та життя новонароджених та дітей [2,9].

Напрямок стратегічного розвитку подій має стати впровадження загальнодержавних заходів, орієнтованих на раннє виявлення патології та збереження здоров'я дитини.

Починати потрібно з заходів для збереження здоров'я вагітних, породіль і дитини у перинатальному періоді. Надзвичайно актуальним є впровадження обов'язкових скринінгових програм і діагностики вроджених захворювань та порушень розвитку дитини. Цей напрямок має дві важливі складові: скринінг вагітної і дитини у пренатальний період та розширений неонатальний скринінг. Основною метою скринінгових програм є раннє виявлення вроджених або спадкових захворювань, що підлягають корекції і лікуванню у перші години і дні життя дитини та формування груп ризику.

Нажаль, існуюча система медичної допомоги дітям майже не використовує сучасні інструменти оцінки стану здоров'я та розвитку дітей. Як правило, дитина з перинатальною патологією

з моменту народження отримує дороговартісну високоспеціалізовану допомогу, а наступний етап диспансерного спостереження та лікування і система обов'язкових медичних профілактичних оглядів дитячого населення не відповідає сучасним потребам галузі та є неефективною. Статистичні дані МОЗ України відображають інформацію щодо загальної кількості хворих дітей з різними гострими та хронічними захворюваннями, вродженими вадами, кількість хірургічних втручань, госпітальну летальність, забезпеченість медичними кадрами, кількість лікувально-профілактичних закладів, тощо.

В Україні не існує жодного офіційного загальнодержавного інформаційного ресурсу, який акумулює персоніфіковану інформацію щодо стану здоров'я і розвитку дитини, наданих медичних послугах і реабілітації, результатів лікування, забезпечення її потреб у медикаментах, лікувальному харчуванні. Персоніфіковані дані і генетична складова, обсяги медичних втручань, а також соціальні фактори мають величезний вплив і значення для збереження здоров'я дитини, це стосується багатьох захворювань набутих і вроджених. Впровадження обов'язкових скринінгових досліджень вагітних, новонароджених та дітей, у першу чергу, потребуватиме узагальнення та збереження отриманої інформації.

За останні десятиріччя на міжнародному рівні велику увагу спеціалісти приділяють спостереженню за здоров'ям та розвитком передчасно народжених дітей, оскільки саме вони формують контингент з неврологічними захворюваннями та затримками розвитку. Національний інститут дитячого здоров'я і розвитку людини (NICHD), Національний інститут неврологічних розладів та інсульту (NINDS) рекомендують 4 рівні катамнестичного спостереження за новонародженими групи ризику: 1-й рівень – телефонне інтерв'ю з батьками лікаря-неонатолога або лікаря первинної медико-санітарної допомоги; 2-й рівень – відвідування клініки з використанням інструментів скринінгу або діагностичного тестування порушень розвитку; 3-й рівень – всебічне обстеження стану здоров'я з залученням усіх необхідних фахівців за одне відвідування родини з дитиною; 4-й рівень – послідовне оцінювання стану здоров'я та розвитку дитини мультидисциплінарною командою фахівців [7,10]. Довгострокове послідовне спостереження за новонародженими групи ризику дозволяє виявляти зв'язок між факторами ризику, підходами до лікування і відновлення здоров'я дитини.

Вітчизняні спеціалісти наголошують, що в Україні є інформаційний «розрив» між перинатальними та довгостроковими результатами. Бракує інформації, підкріпленої доказами, стосовно ускладнень у новонароджених групи ризику та більшості лікувань, застосованих у неонатальному періоді. Одним з ключових моментів дефіциту інформації є відсутність систематизованої бази даних [8].

Логічно, що наступним стратегічним кроком мають бути процеси створення вітчизняної системи катамнестичного спостереження, здійснення аналізу отриманих даних, формування стра-

тегічних напрямків медичної та іншої допомоги. Саме за таких умов можливо здійснювати планування і ефективно забезпечити ресурсами кожну дитину, яка потребує збереження здоров'я.

Наведемо декілька фактів, які підтверджують нашу позицію. За оцінками експертів, кожна 33-я дитина у світі народжується з вадами розвитку, тобто 3,2 млн. дітей. Глобальний тягар хвороб, обумовлений неінфекційними захворюваннями в дитинстві і пізніше в житті, швидко зростає, незважаючи на те, що дії численних факторів ризику можна запобігати.

За даними статистики МОЗ України – 216 тис. дітей мають вроджені вади розвитку. У структурі основних причин смертності немовлят, така патологія складає 23,8% проти 10% у середньому з 195 країн світу [1].

За повідомленням ВООЗ, згруповані разом рідкісні захворювання зачіпають 6-8% (або 30 млн. людей) з 508 мільйонів населення країн ЄС, це приблизно дорівнює оцінній поширеності діабету в європейському регіоні, яка у 2013 році становила 6,8% з 658,7 млн. дорослих у віці 20 - 79 років [10,11,13]. Така ситуація ілюструє парадокс раритету: кожне захворювання зустрічається рідко, але колективно рідкісні захворювання зачіпають багатьох людей. ВООЗ занепокоєна тягарем рідкісних хвороб, маючи цю проблему серед своїх головних пріоритетів.

В Україні проблема захисту громадян, які страждають на орфанні захворювання, набула загальнодержавного значення у 2014 році, відповідно до внесених Верховною Радою України змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я. На сьогодні формується система допомоги цим пацієнтам, створюються медичні центри, здійснюються клінічні наукові дослідження.

Обов'язковий неонатальний скринінг у період до 2011 року здійснювався тільки на дві рідкісні нозології – фенілкетонурию та вроджений гіпотиреоз. До 2014 року було збільшено кількість державних програми скринінгу та доповнено нозологіями: адреногенітальний синдром та муковісцидоз. Загальнодоступним скринінговим дослідженням в Україні є визначення вмісту біомаркерів із застосуванням імунофлюоресцентного методу «одна пляма крові – одне захворювання».

У період з 2007 року у європейському регіоні, США, Канаді, Австралії сформована ідеологія розширеного скринінгу новонароджених для виявлення до 27 спадкових орфанних захворювань. Такий підхід дозволяє впровадити заходи, орієнтовані на збереження здоров'я дитини, мінімізувати розвиток тяжких інтелектуальних порушень та запобігти раптовій дитячій смерті. Загальнодоступними скринінговими методами є «одна пляма крові – одне захворювання» та дослідження цілої низки метаболічних маркерів із застосуванням методу тандемної хроматомас-спектрометрії за принципом «одна пляма крові – багато захворювань» [2].

Впровадження розширеного неонатального скринінгу в Україні потребуватиме реконструкції організаційної системи та здійснення нових діагностичних методик для підтвердження діа-

гнозу рідкісного орфанного захворювання. В умовах дефіциту кваліфікованих кадрів і відсутнього державного фінансування для оснащення лабораторій, є реальний ризик знову залишитись на рівні 2014 року.

Висновки

Сьогодення потребує впровадження ефективних заходів, які спрямовані на створення умов для повноцінного життя і розвитку дитини від народження до повноліття.

Джеймс Дж. Хекман - професор економіки Чиказького університету, лауреат Нобелівської премії з економіки та експерт з економіки людського розвитку, провів дослідження та зробив висновки, що 1 долар, витрачений на високоякісні програми дітям, віком до 5 років та їх родинам з малозабезпеченою ситуацією, у перспективі примножує інвестиції до 13% щороку [12].

Держава повинна координувати ресурси та спрямовувати їх на якісні програми для підтримки новонароджених та дітей раннього віку. Вартість бездіяльності сьогодні - це трагічна втрата людського та економічного потенціалу, яку ми не можемо і не повинні собі дозволити.

Запрошуємо до обговорення наступних пропозицій щодо реконструкції галузі медичної допомоги дитячому населенню України.

1. Перелік гарантованих державою медичних послуг/стандартів (стандарт безпеки дитини, вагітної і породіллі), які мають бути забезпечені державним бюджетом та медичною субвенцією:

1.1. Вагітність, пологи та розширений неонатальний скринінг:

- Пренатальні скринінгові програми для вагітних
- Програми спостереження вагітності
- Програми пологів (фізіологічних та патологічних)

● Розширений неонатальний скринінг на виявлення:

- вроджених вад і генетичних (хромосомних) аномалій розвитку,
- рідкісних (орфанних) захворювань,
- втрат слуху та зору, зумовлених різними причинами

● Катamnестичне спостереження за станом здоров'я та розвитком дітей з груп ризику (від народження до 3-х років).

1.2. Діти, віком від народження до 18 років:

● Екстрена та невідкладна медична допомога та лікування у відділеннях інтенсивної терапії

● Діагностика, хірургічне лікування вроджених вад розвитку у дітей

● Забезпечення медичною допомогою дітей в умовах стаціонару, у тому числі: діагностика, лікування соматичних та хірургічних захворювань, проведення екстрених та планових хірургічних втручань та медична реабілітація

● Забезпечення діагностики, лікування та реабілітації орфанних захворювань, злоякісних новоутворень у дітей (генетичні, метаболічні, онкологічні та інші)

● Паліативна допомога дітям вдома, в умовах

хоспісів, центрів/відділень реабілітації та паліативної допомоги

● Профілактичні щеплення дітям, відповідно до Національного календаря

● Забезпечення медичною допомогою дітей на первинному рівні медичної допомоги

● Комплексна послуга раннього втручання у дітей віком до 3-х років (раннє виявлення, профілактика та корекція порушень здоров'я та розвитку дитини, соціалізація дитини та її сім'ї).

2. Перинатальна допомога

● Продовження програми регіоналізації перинатальної допомоги

● Стандартизація перинатальної діагностики порушень розвитку та захворювань плода та новонароджених

● Стандартизація медичної допомоги вагітним та породіллям

● Впровадження стандартів безпечних пологів

● Створення тренінгових (симуляційних) центрів по перинатальній медицині.

3. Стандартизація медичної допомоги новонародженим та дітям за участю професійних медичних асоціацій, у тому числі впровадження стандартів безпеки дитини у стаціонарі.

4. Визначення потреб дитячого населення у якісній та доступній медичній допомозі та раціональне використання наявних ресурсів: матеріально-технічної бази та кадрового забезпечення (розробка методик розрахунків, впровадження реєстрів хворих).

5. Модернізація системи додипломної та післядипломної підготовки спеціалістів (лікарів, медичних сестер, акушерок, фізіотерапевтів, психологів, педагогів, соціальних працівників) та інших спеціалістів, які надають медичну допомогу дітям груп ризику.

6. Проведення різнопланових (аналітичних, статистичних, клінічних та інш.) досліджень стану здоров'я дитячого населення та формування стратегічних напрямків медичної та іншої допомоги на загальнодержавному рівні.

Для успішного впровадження інновацій та розвитку медичної допомоги дітям на сьогодні необхідно забезпечити комплексність та наступність дій на рівні держави, регіону та адміністративно-територіальної одиниці. Основною метою цих дій має бути забезпечення персоналізованої допомоги кожній дитині, застосування ефективних технологій та систематизація діагностично-лікувальних процесів, реалізація системного та міжвідомчого підходу та створення простору для розвитку сучасної медичної допомоги дитячому населенню України.

Надзвичайно актуальним є формування аналітично-стратегічних процесів планування медичної допомоги дітям, а також подальше вивчення існуючих викликів та потреб. Такий підхід до вирішення проблем дасть змогу змінити негативну динаміку показників захворюваності, інвалідності та смертності дитячому населенню та реально впровадити заходи, спрямовані на створення умов для безпечного та благополучного зростання кожної дитини.

Література

1. Аналітично-статистичний довідник протягом 12 місяців 2012-2016 роки Київ:2017:35
2. Глобальний план дій щодо здоров'я дітей та вплив середовища, що їх оточує ВООЗ ООН: <http://www.who.int/ceh/ru/>
3. Державна служби статистики України <http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/>
4. Лібанової ЕМ, редактор. Комплексний демографічний прогноз України на період до 2050 р. (колектив авторів). Київ: Український центр соціальних реформ: 2006:138 с.
5. Красовський КС, Андреева ТІ, Григоренко АА, Поліщук МЄ, Скіпальський АП, Стойка ОО. Контроль над тютюном в Україні. Другий Національний звіт. Київ: МОЗ України; 2014. 128 с.
6. Балакірева ОМ, Бондар ТВ, Павлова ДМ, Рингач НО, Білоус ЄІ, Василяшко ПП, та ін. Показники та соціальний контекст формування здоров'я підлітків. Київ: ЮНІСЕФ; 2014. 156 с.
7. Ранній розвиток дітей, ВООЗ ООН, ЮНІСЕФ: <http://www.data.unicef.org/child-mortality/under-five.html>
8. Ріга ОО. Результати катamnестичного спостереження за дітьми групи ризику. Лікарська справа. Врacheбное дело. 2016;(3-4):86-91.
9. Сайт ООН: http://www.undp.org/content/undp/en/home/sdgoverview/mdg_goals.html ? Millennium Development Goals
10. Estimation method for child mortality / Level and trends of child mortality.– WHO, UNICEF, UN Population Division and World Bank, 2014.
11. Every Newborn: an action plan to end preventable deaths: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/newborn/enap_consultation/en/
12. Holland WW. European Community Atlas of Avoidable Death. Commission of the European Communities Health Services Research Series. New York: Oxford Medical Publications. 1991;1(6).
13. Levels & trends in child mortality. Maternal, newborn, child and adolescent health United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). [Електронний ресурс]. New York: UNICEF, 2013: www.childmortality.org
14. The Global Strategy For Women's, Children's And Adolescents' Health (2016-2030) _ Every Woman Every Child: <http://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/en/>
15. <https://www.cia.gov/library/publications/resources/the-world-factbook/geos/up.html>
16. Brown T. WHO Releases Guidelines for Reducing Maternal, Newborn Deaths. Medscape [Internet]. 2015 Dec 8 [cited 2017 Oct 19]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/855582>

**СТРАТЕГИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ
РЕКОНСТРУКЦИИ СИСТЕМЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ
И ДЕТЕЙ УКРАИНЫ**

*Т.К. Знаменская, О.В. Воробьева,
Т.Ю. Дубинина **

**ГУ „Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины,
*Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика
(г. Киев, Украина)**

Резюме. В статье проанализированы демографическая ситуация в Украине в контексте сохранения здоровья новорожденных и детей, а также проведен контент-анализ рекомендательной базы ООН, Совета Европы в области здравоохранения и ВООЗ о прекращении предупредительных потерь новорожденных и обеспечения доступа к системе охраны здоровья для детей в Украине.

Обсуждены несколько общепризнанных проблемных вопросов, требующих внимания политиков, государственных органов власти и специалистов: демографическая ситуация в Украине; заболеваемость и смертность детей, здоровье подростков, а также предложения по реконструкции области медицинской помощи детскому населению Украины.

Сделаны выводы, что направлением стратегического развития событий должно стать внедрение общегосударственных мероприятий, ориентированных на раннее выявление патологии и сохранения здоровья,

**STRATEGIC DIRECTIONS
FOR RECONSTRUCTION
OF THE HEALTH SYSTEM
NEWBORNS AND CHILDREN OF UKRAINE**

*T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova,
T.Yu. Dubinina **

**State Institution "Institute Of Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology
of NAMS of Ukraine"
Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education *
(Kiev, Ukraine)**

Summary. The article analyzes of the demographic situation in Ukraine in the context of preserving the health of newborns and children, as well as the content analysis of the recommendations of the UN, the Council of Europe in the field of health and WHO on stopping the preventive loss of newborns, providing access to the health care system for children in Ukraine .

We discussed several generally recognized problem issues that require attention of politicians, state authorities and specialists: the demographic situation in Ukraine; morbidity and mortality of children, adolescent health and proposals for the reconstruction of the area of medical care for the children of Ukraine.

It is concluded that the direction of strategic development of events should be the introduction of nationwide activities aimed at early detection of pathology and health, to create conditions for a full life and development of the child from birth to adulthood. The state should coordinate resources and direct them

на создание условий для полноценной жизни и развития ребенка от рождения до совершеннолетия. Государство должно координировать ресурсы и направлять их на качественные программы для поддержки новорожденных и детей раннего возраста.

Для успешного внедрения инноваций и развития медицинской помощи детям необходимо обеспечить комплексность и преемственность действий на уровне государства, региона и административно - территориальной единицы. Организовать обеспечение персонализированной помощью каждого ребенка, применение эффективных технологий и систематизация диагностических и лечебных процессов, реализацию системного и межведомственного подхода и создание пространства для развития современной медицинской помощи детскому населению Украины, формирование аналитически - стратегических процессов планирования медицинской помощи детям, а также дальнейшее изучение существующих вызовов и потребностей.

Ключевые слова: демография; здоровье; развитие; новорожденные; дети.

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)
Спеціальність: Неонатологія. Педіатрія.

Науковий напрямок: Фізіологія та патологія дітей неонатального періоду та перших років життя.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Контактна адреса: вул. Рибальська, буд.11, кв. 44, м.Київ/, 01011, Україна
Контактний телефон: +380674038120
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробієва 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>

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)

Специальность: Неонатология. Педиатрия.

Научное направление: Физиология и патология детей неонатального периода и первых лет жизни.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Контактный адрес: ул. Рибальская, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.
Контактный телефон: +380674038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробьева Ольга Владимировна - д.м.н., профессор кафедры неонатологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л.Шупика (г.Киев, Украина.).

Контактный адрес: ул. Дорогожицька, 9, Киев, 04112, Украина.

Контактный телефон: +380676243760

e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

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)

Specialty: Neonatology. Pediatrics. Scientific direction: Physiology and Pathology of Children of the Neonatal Period and the First Years of Life.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Contact address: Rybalskaya st., 11/44, Kiev, 01011, Ukraine.

Contact phone: +380674038120

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: Dorogozhitska str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine.

Contact phone: +380676243760

e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

УДК: 618.7+616-053.31]-002.3-07-08(477.85)
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.2

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОДІЛЬ ТА НОВОНАРОДЖЕНИХ МІСТА ЧЕРНІВЦІВ

Л.В. Мельничук ¹, Ю.Д. Годованець ¹,
І.С. Вострікова ²

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет» ¹,
Управління охорони здоров'я Чернівецької
міської ради ²
(м. Чернівці, Україна)

Резюме. У статті представлені результати аналізу гнійно-запальних захворювань породіль та новонароджених за 2012-2016 роки в м. Чернівцях. Гнійно-запальні захворювання серед новонароджених в пологових будинках міста коливаються в межах 1,5-4,6 на 1000 народжених живими дітей та не перевищують допустимі епідеміологічні порогові значення. Аналіз видового спектру колонізуючих агентів засвідчує, що домінуючою мікрофлорою є *S.epidermidis* (18,1%), *E.faecalis* (14,9%), *E.coli* (9%), *St.haemolyticus* (6,4%).

Ключові слова: новонароджений; породілля; гнійно-запальні захворювання; мікрофлора.

Гнійно-запальні захворювання (ГЗЗ) залишаються важливою проблемою у породіль та новонароджених. Клінічна картина гнійних захворювань за останні десятиліття змінилася, що пов'язано з розповсюдженням антибіотикорезистентних форм мікроорганізмів, а також, зміною реактивності організму та змінами реакцій імунітету дитячого організму [1]. Змінилася структура та перебіг гнійно-запальних захворювань. Велика питома вага цих захворювань, їх ускладнення та наслідки, котрі призводять до інвалідизації в дитячому віці, обумовлює актуальність даної теми [2,3].

Спектр збудників госпітальних інфекцій постійно змінюється. Впродовж останніх десятиліть на зміну Грам-позитивним мікроорганізмам прийшли Грам-негативні. Останнім часом основними збудниками бактеремії у новонароджених знову стали Грам-позитивні коки, особливо *S. aureus* і коагулозонегативні стафілококи [5].

Не менш складним є питання нозокоміальної інфекції. Внутрішньолікарняні інфекції новонароджених є надзвичайно важливою сучасною проблемою. Новонароджені з несформованим власним біоценозом є сприятливим об'єктом для колоніза-

ції госпітальними полірезистентними штамами. Ці мікроорганізми в наступному можуть стати збудниками таких вторинних піємічних вогнищ, як остеомієліт, артрит, деструктивна пневмонія, виразково-некротичний ентероколіт, а також брати участь в розвитку післяопераційних ускладнень і сепсису у новонароджених [1,4]. Однак, існуючі в нашій країні методи оцінки епідемічної ситуації недостатньо чутливі, а діюча система нагляду орієнтована на захворюваність, а не на фактори, які її детермінують. Офіційно зареєстрована захворюваність є у декілька разів меншою, ніж реально існуюча [5].

У 2016 році в КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1» міста Чернівців відбулося 1990 пологів (у 2015 році - 2145 пологів), народилося 2024 дитини (2175 дітей - в 2015 році), із них живими 2015 дітей. Проведено 425 кесарських розтинів та 637 гінекологічних операцій. За 2016 рік зареєстровано 22 випадки ГЗЗ серед породіль проти 9 випадків в 2015 році, у тому числі виявлено 13 випадків гострих респіраторних вірусних інфекцій (3 - у 2015 році) та 1 випадок двобічної пневмонії. Серед інших інфекційних захворювань було виявлено випадок вітряної віспи.

Таблиця 1

Абсолютна кількість ГЗЗ у породіль за 2012-2016 роки

Рік\місяць	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Всього
2012	1	1	1	2	1	-	3	-	1	-	2	2	14
2013	-	-	-	-	1	-	1	1	-	2	2	-	7
2014	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	3
2015	-	2	3	-	-	-	1	1	-	-	-	2	9
2016	4	3	-	-	-	-	-	-	1	1	2	11	22

Внутрішньолікарняних інфекцій серед породіль не зареєстровано, випадки ГЗЗ не пов'язані із перебуванням породіль у даному закладі. Захворювання розцінюються як реалізація ендемічної інфекції.

Чернівці за 2016 рік не зареєстровано (Рис.2).

Середнє значення захворюваності за ці місяці:

$$0,2+0,2+0+0,2+0,3$$

Середня захворюваність = ----- = 0,2

5

$$100 - 0,2$$

$$\sigma = \frac{0,2}{\sqrt{499}} = 22,3$$

Фоновий рівень = $0,2 + (22,3 \times 2) = 44,8$ на 100 породіль (проти 55,74 в 2015 році).

Гнійно-запальні захворювання серед новонароджених в пологових будинках міста коливаються в межах 1,5-4,6 на 1000 народжених живими дітей та не перевищують допустимі епідеміологічні порогові значення. Спалахів ГЗЗ в пологових будинках міста Чернівці за 2016 рік не зареєстровано (Рис.2).

Таблиця 2

Захворюваність на ГЗЗ у породіль за місяцями (на 100 породіль)

Рік/місяць	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
2012	0,4	0,5	0,5	0,9	0,4	-	0,7	-	0,5	-	1,04	1,5
2013	-	-	-	-	0,5	-	0,5	0,5	-	0,9	0,9	-
2014	-	-	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	1,2
2015	-	1,3	1,6	-	-	-	3,3	1,6	-	-	-	1,1
2016	2,4	2,1	-	-	-	-	-	-	0,5	0,5	1,1	6,7

Таблиця 3

Середній рівень захворюваності на ГЗЗ у породіль за місяцями 5-річного періоду (на 100 породіль)

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
0,6	0,8	0,4	0,2	0,2	0	1,0	0,4	0,2	0,3	0,6	2,1

Найнижчі рівні захворюваності породіль на ГЗЗ реєструвалися в IV, V, VI, IX, X місяцях (Рис.1).

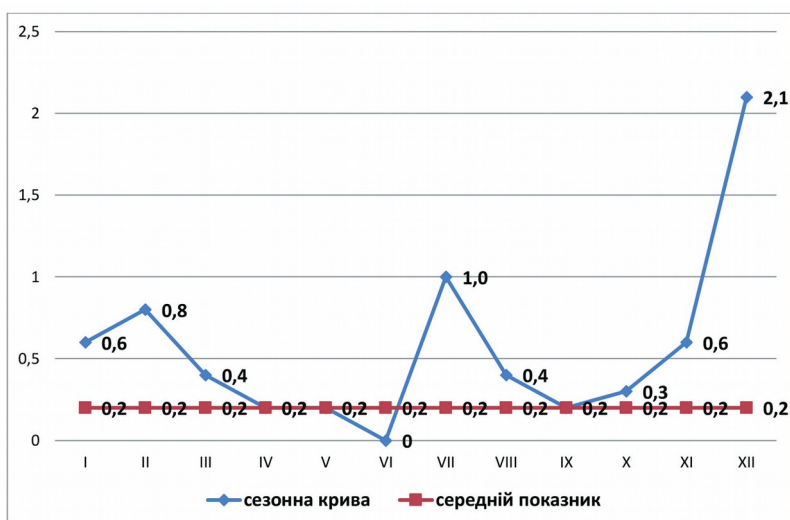


Рис. 1. Сезонна крива рівня захворюваності на ГЗЗ породіль (на 100 пологів) за 2012-2016 роки в КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1»

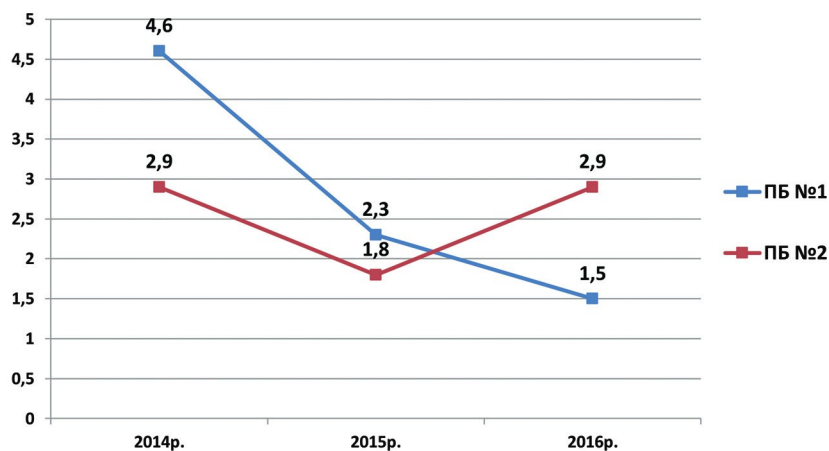


Рис. 2. Показник захворюваності на ГЗЗ в пологових будинках міста Чернівці за 2014-2016рр

Нозологічна структура ГЗЗ в пологових будинках м. Чернівці за 2016 рік представлена наступними нозологічними формами: ПБ №1-1,5%: 2 випадки неонатального сепсису, 1 випадок – інфільтрат в ділянці лівого надпліччя. ПБ №2 – 2,9%: піодермія новонароджених – 1 випадок, гнійний кон'юнктивіт – 1 випадок, пухирчатка

новонароджених – 3 випадки, катаральний омфаліт – 2 випадки, неонатальний сепсис – 1 випадок. По даним випадкам проведено епідеміологічне розслідування із розглядом результатів. Гнійно-запальні захворювання розцінено, як внутрішньо-утробне інфікування, та не пов'язане із перебуванням в пологовому будинку.

Таблиця 4

Кількість новонароджених за 2012-2016 роки в КМУ «Міський пологовий будинок №1»

Рік\місяць	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Всього
2012	202	194	189	222	232	302	412	76	212	226	192	139	2598
2013	234	165	210	189	202	-	196	213	192	205	226	183	2215
2014	149	151	185	220	213	216	205	193	215	193	87	170	2197
2015	175	150	193	192	174	194	305	60	195	181	164	192	2175
2016	164	139	186	149	175	202	209	52	197	188	188	166	2015

Таблиця 5

Абсолютна кількість ГЗЗ у новонароджених за 2012-2016 роки в КМУ «Міський пологовий будинок №1»

Рік\місяць	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Всього
2012	1	-	-	2	1	-	3	-	1	-	-	1	9
2013	2	1	3	4	3	-	1	-	-	3	-	1	18
2014	-	3	-	-	1	1	2	2	2	1	-	2	14
2015	-	-	-	1	-	-	3	1	1	-	3	1	10
2016	1	-	-	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-

Таблиця 6

Захворюваність на ГЗЗ у новонароджених за місяцями (на 100 новонароджених) в КМУ «Міський пологовий будинок №1»

Рік\місяць	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
2012	0,4	-	-	0,9	0,4	-	0,7	-	0,4	-	-	0,7
2013	0,8	0,6	1,4	2,1	1,4	-	0,5	-	-	1,4	-	0,5
2014	-	1,9	-	-	0,4	0,4	0,9	1,03	9,3	0,5	-	1,1
2015	-	-	-	0,5	-	-	0,9	1,6	0,5	-	1,8	0,5
2016	0,6	-	-	0,6	1,1	0,4	-	-	-	-	-	-

Таблиця 7

Середній рівень захворюваності на ГЗЗ у новонароджених за місяцями 5-річного періоду (на 100 новонароджених)

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
0,3	0,5	0,2	0,8	0,7	0,1	0,6	0,5	2,04	0,4	0,3	0,5

Найнижчі рівні захворюваності новонароджених на ГЗЗ реєструвалися в I, III, VI, X, XI місяцях (Рис.3).

Середнє значення захворюваності за ці місяці:

$$0,3+0,2+0,1+0,4+0,3$$

$$\text{Середня захворюваність} = \frac{\quad}{5} = 0,26$$

$$\sigma = \frac{100 - 0,26}{5} = \sqrt{383,6} = 19,5$$

Фоновий рівень = $0,26 + (19,5 \times 2) = 39,3$ на 100 породіль (проти 37,4 в 2015 році).

В 2016 році проводились дослідження біологічного матеріалу новонароджених, що перебували у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Було обстежено 129 дітей, проведено 409 досліджень. Аналізуючи видовий спектр колонізуючих агентів, можна зробити висновки, що найвищу питому вагу за рік складає мікрофлора *S.epidermidis* (18,1%), *E.faecalis* (14,9%), *E.coli* (9%), *St.haemolyticus* (6,4%). Звертає на себе увагу великий відсоток відсутності росту мікрофлори до 37%.

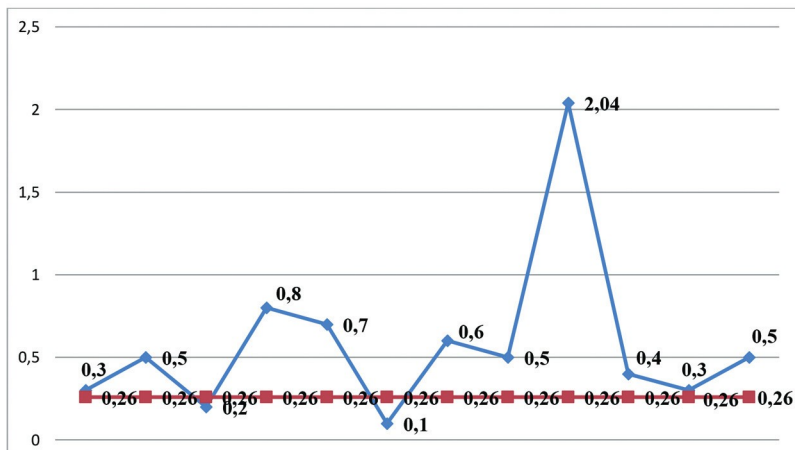


Рис. 3. Сезонна крива рівня захворюваності на ГЗЗ серед новонароджених за 2012-2016 роки в КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1»

Таблиця 8

Видовий спектр колонізуючих агентів новонароджених

	I кв.	II кв.	III кв.	IV кв.	Всього	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1		1	0,2%
<i>St. haemolyticus</i>			11	15	26	6,4%
<i>S. aureus</i>	2	2	7	8	19	4,6%
<i>S. epidermidis</i>	15	26	9	24	74	18,1%
<i>E. coli</i>	3	11	10	13	37	9,0%
<i>E. faecalis</i>	14	19	9	19	61	14,9%
<i>Bac. cereus</i>			1	3	4	1,0%
<i>Kl. pneumoniae</i>	11	12			23	5,6%
<i>Candida albicans</i>			3	1	4	1,0%
Спорова м/ф			2	2	4	1,0%
<i>Ent. Aerogenes</i>			1	1	2	0,5%
<i>Acinetobacter</i>				2	2	0,5%
<i>C. albicans</i>				1	1	0,2%
<i>Strep. viridaens</i>						
Ріст мікрофлори відсутній	21	17	45	68	151	37,0%
Всього обстежено дітей	39	41	20	29	129	
Всього проведено досліджень	83	70	99	157	409	

Випадків внутрішньо-лікарняної інфекції серед новонароджених не виявлено.

Згідно наказу МОЗ від 10.05.2007 року №234 «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах» в установах ведуться епідеміологічні спостереження за виникненням ознак ГЗЗ у новонароджених в палатах спільного перебування матері і дитини, та в блоці інтенсивної терапії новонароджених. В акушерських відділеннях ведуться карти епідеміологічного спостереження за виникненням ознак

гнійно-запальних захворювань у породіль, карти активного епідеміологічного спостереження за інфекціями області хірургічного втручання після операції кесарського розтину. В гінекологічному відділенні ведуться карти активного епідеміологічного нагляду за результатами хірургічних операцій. Операційні працюють почергово, відповідно до затвердженого графіку роботи.

В 2016 році проводився мікробіологічний контроль епідемічно значущих об'єктів внутрішнього середовища стаціонару.

Таблиця 9

Мікробіологічний контроль епідемічно значущих об'єктів внутрішнього середовища стаціонару

Обстеження знахідки	Кількість аналізів	Позитивні	%
Змиви показову флору	638	3	0,4%
Змиви на стерильність	1425	0	0
Змиви з рук	296	5	1,7%
Контамінація дез. розчинів	274	0	0
Контамінація антисептиків	168	0	0
Дослідження повітря	158	0	0
Стафілокок у медперсоналу	1011	36	3,5%
Кишкова група у медперсоналу	477	0	0

Досліджено 638 змивів на санітарно-показову мікрофлору, із них виявлено 3 позитивні знахідки умовно-патогенної флори, що складає 0,4%. Досліджено 1425 змивів на стерильність, позитивних знахідок не виявлено. Проведено 296 бактеріологічних досліджень з рук медичного персоналу, виявлено 5 позитивних знахідок, що складає 1,7%. Досліджено 158 проб повітря на забруднення, позитивних знахідок не виявлено. Проведено 274 дослідження на контамінацію дезінфекційних розчинів та 168 на контамінацію антисептиків, позитивних знахідок не виявлено.

При проведенні медичних профілактичних оглядів проводяться бактеріологічні дослідження медичного персоналу. Протягом року було

проведено 1011 досліджень на носійство золотистого стафілококу, із них виявлено 36 безсимптомних носіїв, що складає 3,5%. Всі носії не мали стійкості до метициліну.

Протягом року бактеріологічною лабораторією проводилося дослідження профілів антибіотикограм до мікроорганізмів, виділених із епідемічно значущих об'єктів внутрішнього середовища стаціонару. При проведенні аналізу виявлено, що полірезистентних штамів не виділено (коли нечутливі до 2-х і більше або різних груп), що свідчить про негоспітальне походження мікроорганізмів. Виявлено, що профіль до кожного штаму - з різною чутливістю, що також свідчить про негоспітальне походження.

Таблиця 10

Профілі антибіотикограм до мікроорганізмів, виділених із епідемічно значущих об'єктів внутрішнього середовища стаціонару за 2016 р.

Антибіотики (мм)	Цифтріаксон	Амоксицилін клавуланат	ципрофлоксацин	Фосфоміцин	Амікацин	Меропенем	Ванкоміцин	Оксацилін	Азитроміцин	Цефуросим	Цефтазидим
Назва культури											
St. aureus	26	24	23			24	16	20	18		
St. aureus	24	28	29			28	18	32	26		
E. coli	21	18	26	28	20	26				14	
St. aureus	30	22	26			26	20	28	24		
Kl. Pneumon	22	21	28	26	22	22				15	
Kl. Pneumon	24	18	24	18	16	24				12	
St. aureus	21	20	28			30	24	24	28		
E. coli	24	22	23	24	22	22				14	

Висновки:

1. Гнійно-запальні захворювання серед новонароджених в пологових будинках міста коливаються в межах 1,5-4,6 на 1000 народжених живими дітей, та не перевищують допустимі епідеміологічні порогові значення.

2. Аналіз видового спектру колонізуючих агентів засвідчує, що найвищу питому вагу за

рік складає мікрофлора *S.epidermidis* (18,1%), *E.faecalis* (14,9%), *E.coli* (9%), *St.haemolyticus* (6,4%).

3. Дослідження профілів антибіотикограм до мікроорганізмів, виділених із епідемічно значущих об'єктів, довело, що полірезистентних штамів не виділено, і підтверджує негоспітальне походження мікроорганізмів.

Література

- Добрянський ДО. Сучасні підходи до діагностики і лікування сепсису в новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013;3(4):106-17.
- Дудіна ОО, Терещенко АВ, Моїсєнко РО. Сучасні перинатальні технології – важлива складова поліпшення здоров'я дітей. Современная педиатрия. 2015;4(68):24-9.
- Мельничук ЛВ, Годованець ЮД, Кошурба ІВ. Актуальні питання надання допомоги новонародженим у місті Чернівцях. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(1):8-14.
- Шунько ЄЄ, Краснова ЮЮ, Костюк ОО, Лакша ОТ. Сучасні підходи до профілактики та лікування бактеріальних інфекцій у новонароджених: метод. реком. Київ. 2008. 32с.
- Яблонь ОС, Ремінна ІІ, Моравська ОА, Берцун КТ, Чекотун ТВ. Внутрішньолікарняне інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії: залежність від гестаційного віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(4):17-22.

**ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
РОЖЕНИЦ И НОВОРОЖДЕННЫХ
ГОРОДА ЧЕРНОВЦЫ**

*Л.В. Мельничук¹, Ю.Д. Годованец¹,
И.С. Вострикова²*

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»¹,
Управление здравоохранения Черновицкого
городского совета²
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. В статье представлены результаты анализа гнойно-воспалительных заболеваний рожениц и новорожденных за 2012-2016 годы в г. Черновцы. Гнойно-воспалительные заболевания у новорожденных в родильных домах города находятся в интервале 1,5-4,6 на 1000 рожденных живыми детей и не превышают допустимые эпидемиологические пороговые значения. Анализ видового спектра колонизирующих агентов свидетельствует, что доминирующей микрофлорой является *S.epidermidis* (18,1%), *E.faecalis* (14,9%), *E.coli* (9%), *St.haemolyticus* (6,4%).

Ключевые слова: новорожденный; роженица; гнойно-воспалительные заболевания; микрофлора.

Контактна інформація:

Мельничук Лариса Василівна – к.мед.н., доцент, доцент кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», головний педіатр Управління охорони здоров'я, м.Чернівці, Україна.

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

Контактний телефон: +38(050) 5192814.

e-mail: lora@bsmu.edu.ua

ORCID: orcid.org/ 0000-0001-9954-745X

Researcher ID: C-6949-2017

Контактная информация:

Мельничук Лариса Васильевна – к.мед.н., доцент, доцент кафедры семейной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», главный педиатр Управления охраны здоровья, г.Черновцы, Украина.

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

Контактный телефон: +38(050) 5192814.

e-mail: lora@bsmu.edu.ua

ORCID: orcid.org/ 0000-0001-9954-745X

Researcher ID: C-6949-2017

**PROBLEMATIC ISSUES OF THE PURULENT-
INFLAMMATION DISEASES IN PREGNANT
WOMANS AND NEWBORNS
CITY OF CHERNIVTSI**

*L.V. Melnychuk¹, Yu.D. Hodovanets¹,
I.S.Vostricova²*

Higher State Educational Establishment
of Ukraine «Bukovinian
State Medical University»¹,
Health Department of Chernivtsi
City Council²
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. The article presents the results of the analysis of purulent-inflammation diseases of the mothers and newborns in 2012-2016 in the city of Chernivtsi. Purulent-inflammatory diseases among newborns in the maternity hospitals of the city range from 1,5 to 4,6 per 1000 births of living children, but do not exceed the permissible epidemiological thresholds. Analysis of the species spectrum of colonizing agents shows that the dominant microflora is *S.epidermidis* (18.1%), *E.faecalis* (14.9%), *E. coli* (9%), *St.haemolyticus* (6.4%).

Keywords: newborn; pregnant women; purulent-inflammation diseases; microflora.

Contact Information:

Melnichuk Larisa – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Family Medicine Department of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chief Pediatrician of Health Department, Chernivtsi, Ukraine.

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

Phone: +38(050) 5192814.

e-mail: lora@bsmu.edu.ua

ORCID: orcid.org/ 0000-0001-9954-745X

Researcher ID: C-6949-2017

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

УДК: УДК 616-053.32-036.1
DOI: 10.24061/2413-4260.VP.4.26.2017.4

ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОСТІ
ПОРУШЕННЯ ПОСТНАТАЛЬНОЇ
АДАПТАЦІЇ У ПІЗНІХ
НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Є.Є. Шунько ¹, В.В. Краснов ¹,
Н.П. Гончарук ^{1,2}, О.І. Сіренко ¹,
Ю.Ю. Краснова ¹, О.Т. Лакша ¹

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика ¹,
Київський міський пологовий будинок № 1 ²
(м. Київ, Україна)

Резюме

Вступ. Актуальність теми обумовлена високою частотою народження пізніх недоношених дітей (близько 75 % від усіх передчасно народжених), розвитком патологічних станів у ранньому неонатальному періоді та пошуком шляхів попередження народження пізніх недоношених дітей з порушенням адаптації.

Мета дослідження: розробити алгоритм прогнозування ймовірності порушення постнатальної адаптації на підставі визначення провідних факторів ризику порушення адаптації у пізніх недоношених дітей.

Матеріали та методи. У 158 пізніх недоношених дітей з порушеннями ($n = 97$) та без порушень постнатальної адаптації ($n = 61$) проаналізовано 64 клініко-анамнестичні показники стану здоров'я матерів, перебігу вагітності та пологів та стану пізніх недоношених дітей після народження.

Результати. Виділені 9 провідних факторів ризику порушення постнатальної адаптації у пізніх недоношених дітей: стан при народженні середньої тяжкості або тяжкий (значимість - 5,46), неможливість раннього грудного вигодовування (3,43), народження шляхом операції кесарського розтину (2,42), потреба у проведенні початкової та реанімаційної допомоги (2,35), дистрес плода (1,97), плацентарна дисфункція (1,83), маса при народженні менше 10 перцентилів (1,53), преєклампсія вагітних (1,43), оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині менше 7 балів (1,33).

Висновки. Запропонована модель прогнозування має високий рівень значущості ($R=0,97$), середню чутливість (0,70), та високу специфічність (0,97), що свідчить про можливість застосування розробленої моделі прогнозування в практичній медицині.

Ключові слова: пізні недоношені діти; постнатальна адаптація; фактори ризику; прогностична модель.

Вступ

Стратегічним напрямком системи охорони здоров'я є забезпечення народження здорової дитини та подальшого її фізіологічного розвитку. Формування здоров'я дитини починається з моменту запліднення, продовжується протягом періоду внутрішньоутробного розвитку, у перші дні та місяці життя. На стан здоров'я новонароджених впливають багато факторів, серед яких провідне значення мають репродуктивне та соматичне здоров'я матері, генетичні та біологічні фактори, спосіб життя батьків, планування вагітності, усвідомлене ставлення батьків до планування народження дитини [1].

Завдяки розвитку та удосконаленню сучасних технологій за принципами європейської перинатальної медицини рівень перинатальних втрат та неонатальної смертності в Україні має тенденцію до зниження [2]. Проте висока частота передчасних пологів залишається актуальною проблемою не лише в Україні, а й у всьому світі. За даними багатьох зарубіжних науковців близько 75 % усіх передчасно народжених дітей становлять пізні недоношені діти (народжені на 34 (0/7) – 36 (6/7) тижні гестації) [3, 4].

На відміну від глибоконедоношених немовлят, тяжка перинатальна патологія (в. т. ч. респіра-

торний дистрес-синдром, внутрішньошлункові крововиливи, сепсис) серед пізніх недоношених дітей є менш поширеною, але спостерігається значно частіше, ніж у доношених новонароджених [5, 6]. Дитяча смертність серед пізніх недоношених втричі вища у порівнянні з доношеними дітьми [7].

Пізні недоношені діти є морфологічно та функціонально незрілими, оскільки останні 6 тижнів гестації є критичним періодом росту і розвитку головного мозку, легень плода та інших органів та систем [7]. Морфофункціональна незрілість пізніх недоношених обумовлює швидке виснаження адаптаційних реакцій їх організму і сприяє розвитку перинатальної патології [8].

Одним із шляхів можливого впливу на дану ситуацію є удосконалення підходів до профілактики народження дітей з порушеннями адаптації в ранньому неонатальному періоді. Тому підвищення точності прогнозування порушення адаптації є одним із важливих задач неонатології, вирішення якого дозволить не тільки об'єктивно оцінити ризик розвитку патологічних станів у новонародженої дитини в ранньому неонатальному періоді, але і розробити комплекс заходів, направлених на зниження захворюваності та смертності в неонатальному періоді [9].

Мета роботи - розробити алгоритм прогнозування ймовірності порушення постнатальної адаптації на підставі визначення провідних факторів ризику порушення адаптації у пізніх недоношених дітей.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження були залучені 158 пізніх недоношених дітей та їх матері. Серед них 97 дітей мали порушення постнатальної адаптації, які потребували тривалого медичного догляду в неонатологічному стаціонарі, і 61 дитина була клінічно здоровою або мала незначні порушення адаптації, які не призвели до порушення загального стану. В дослідженні не брали участь новонароджені з гестаційним віком менше 34 (0/7) тижнів та більше 36 (6/7) тижнів, пізні недоношені від багатоплідної вагітності та діти з вродженими вадами розвитку.

Серед порушень постнатальної адаптації у дітей досліджуваної когорти спостерігались: гіпоглікемія, небезпечна жовтяниця, яка вимагала фототерапії, затяжна жовтяниця, гіпотермія та необхідність додаткового обігріву, дихальні розлади, апное недоношених, персистуюча легенева гіпертензія, харчова інтолерантність і потреба в парентеральному харчуванні, неефективне смоктання і потреба в зондовому вигодовуванні.

За даними медичної документації (форма № 096 «Історія вагітності та пологів», форма № 097-1/о «Виписка з карти розвитку новонародженого» і форма № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого») проаналізовано 64 клініко-анамнестичні показники стану здоров'я матерів, перебігу вагітності та пологів та стану пізніх недоношених дітей після народження. Визначено провідні фактори ризику порушення адаптації та розроблено алгоритм прогнозування ймовірності порушення

постнатальної адаптації у пізніх недоношених дітей. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програмного забезпечення Statistica 10,0.

Результати дослідження

Було вивчено діагностичну інформативність комплексу ознак, що використовувалися у прогнозуванні ймовірності порушення адаптації. Як навчальна вибірка використовувалися дані 158 передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34 (0/7) – 36 (6/7) тижнів.

При статистичній незалежності ознак, використаних для опису стану пізніх недоношених дітей, одним із простих методів обчислення інформаційної цінності ознак може бути застосований алгоритм, заснований на критерії Ст'юдента в модифікації Амосова Н. М. зі співавторами (1975) [10]. Він полягає в порівнянні частоти деякого результату у ключової групи при наявності досліджуваної ознаки (P1) із середньою частотою цього ж результату у всіх учасників групи, обстежених на даний показник (P0). Вигляд відповідного математичного значення:

$$t = \frac{P_1 - P_0}{\sqrt{m_1^2 + m_0^2}}$$

де t – "цінність" ознаки (у балах); m1 й m0 – середні помилки величин P1 і P0.

Серед 64 ознак обчислювалося значення інформативності. У такий спосіб були виділені 9 найбільш інформативних з погляду диференціальної діагностики ознак (табл. 1).

Таблиця 1

Значимість показників для прогнозування ймовірності порушення адаптації

Коефіцієнт ознаки	Показник	Інформативність (значимість)
x1	Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині менше 7 балів	1,33
x2	Прееклампсія вагітних	1,43
x3	Маса при народженні < 10 перцентилів	1,53
x4	sПлацентарна дисфункція	1,83
x5	Дистрес плода	1,97
x6	Потреба у проведенні початкової та реанімаційної допомоги	2,35
x7	Народження шляхом операції кесарського розтину	2,42
x8	Неможливість раннього грудного вигодовування	3,43
x9	Стан при народженні середньої тяжкості або тяжкий	5,46

Система бального прогнозування здійснювалася на 97 спостереженнях у пізніх недоношених дітей з порушенням адаптації та 61 спостереженні у пізніх недоношених дітей без порушень постнатальної адаптації. Стан новонароджених та їх матерів, оцінювали на підставі суми набраних балів. У підсумку, для прогнозування порушень постнатальної адаптації використали 9 прогностично важливих ознак (табл. 1).

Для кожної пізньої недоношеної дитини підраховували суму балів. Була встановлена чітка залежність між величиною суми балів й ймовірністю ризику виникнення порушення адаптації. Так, при сумі балів до 3,4 ймовірність виникнення порушення адаптації становила близько 0%; від 3,4 до 6,9 балів – 30%; від 7,0 до 8,9 балів – 50%; від 9,0 до 12,6 балів – 70%; від 12,7 до 18,1 балів – 90%; більше 18,1 балів – більше 90% (табл. 2, рис. 1).

Таблиця 2

Значимість показників

Інтервали з сумою балів, що набрані у результаті обстеження (бали)	Ймовірність виникнення порушення адаптації (%)
< 3,4	0
3,4 - 6,9	30
7,0 - 8,9	50
9,0 - 12,6	70
12,7 - 18,1	90
> 18,1	>90

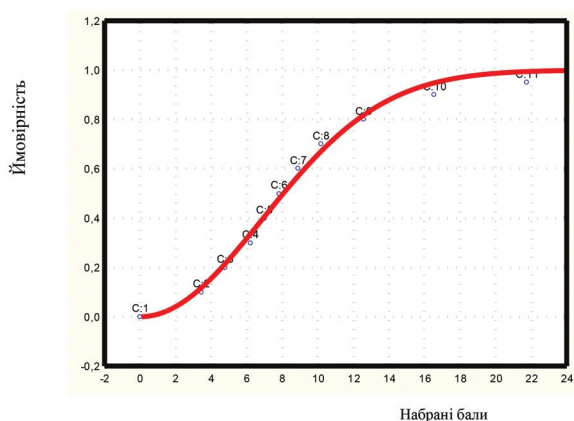


Рис 1. Загальний вигляд залежності ймовірності виникнення порушення адаптації від суми балів ризику

Використання методу найменших квадратів дозволило отримати наступну модель прогнозу ймовірності порушення адаптації у пізніх недоношених дітей:

$$y = 1 - e^{-0,01027x^{2,01818}}$$

де y — ймовірність виникнення порушення адаптації, а x — сума балів ризику, яка вираховується за формулою:

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i$$

де n — кількість ознак, k_i — інформативність ознаки, x_i — коефіцієнт ознаки, який приймає значення 1 — якщо ознака є, і значення 0 — якщо ознака відсутня.

$$x = 1,33 \cdot x_1 + 1,43 \cdot x_2 + 1,53 \cdot x_3 + 1,83 \cdot x_4 + 1,97 \cdot x_5 + 2,35 \cdot x_6 + 2,42 \cdot x_7 + 3,43 \cdot x_8 + 5,46 \cdot x_9$$

Таким чином, для таблиці 1, формула для визначення x може бути представлена таким чином:

Запропонована модель прогнозування ймовірності порушення адаптації має високий рівень значимості ($R=0,97$). Подальші результати клінічних випробувань (табл. 3) на екзаменаційній вибірці ($n=158$) показали високу точність правильних прогнозів відносно ймовірності порушення адаптації (табл. 4).

Таблиця 3

Визначення чутливості та специфічності методики прогнозування виникнення порушення адаптації (ймовірність вище 50%)

Результати прогнозування	Істинне значення		Всього
	Є порушення адаптації	Немає порушення адаптації	
Прогнозування наявності порушення адаптації	68	2	70
Прогнозування відсутності порушення адаптації	29	59	88
Всього	97	61	158

Таблиця 4

Результати розрахунків

Прогностичні характеристики отриманої моделі прогнозування виникнення порушення адаптації	Результати
Чутливість моделі - sensitivity (ймовірність прогнозу виникнення порушення адаптації при наявності діагностичних ознак)	0,70
Специфічність моделі – specificity (ймовірність прогнозу відсутності порушення адаптації при відсутності діагностичних ознак)	0,97

Висновки

Прогнозування ймовірності порушень постнатальної адаптації у передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34 (0/7) – 36 (6/7) тиж-

нів має важливе значення для своєчасної профілактики та корекції цих порушень.

Найбільш значущими прогностичними факторами ризику порушень постнатальної адаптації

е: стан при народженні середньої тяжкості або тяжкий (інформативність – 5,46), неможливість раннього грудного вигодовування (3,43), народження шляхом операції кесарського розтину (2,42) та потреба у проведенні початкової і реанімаційної допомоги при народженні (2,35).

Запропонована модель прогнозування ймовірності порушень постнатальної адаптації має високий рівень значущості ($R=0,97$), середню чутливість (0,70), та високу специфічність (0,97), що свідчить про можливість застосування розробленої моделі прогнозування

в практичній медицині (пологових будинках, неонатологічних відділеннях дитячих лікарень) для своєчасного застосування комплексу профілактичних заходів.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці ефективних стратегій профілактики народження пізніх недоношених дітей та запобігання порушень постнатальної адаптації.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Шунько ЄС. Стратегічні напрямки медичної допомоги новонародженим в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(3):11-4.
2. Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ, Руденко НГ, Воробійова ОВ. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходженні передчасно народжених дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(2):5-11.
3. Loftin RW, Habli M, Snyder CC, Cormier CM, Lewis DF, De Franco EA. Late Preterm. Birth Rev Obstet Gynecol [Internet]. 2010 [cited 2017 Nov 2];3(1):10-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2876317/>
4. Yurdakök M. Surfactant therapy in late preterm infants. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine [Internet]. 2013 [cited 2017 Nov 2]; 2(2):e020219. Available from: <http://www.jpnm.com/index.php/jpnm/article/viewFile/020219/90> doi: 10.7363/020219
5. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal Mortality and Morbidity Rates in Late Preterm Births Compared With Births at Term. Obstetrics & Gynecology. 2008;111(1): 35-41.
6. Boyle EM, Johnson S, Manktelow B, Seaton SE, Draper ES, Smith LK, et al. Neonatal outcomes and delivery of care for infants born late preterm or moderately preterm: a prospective population-based study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2015 [update 2015 Apr 01; cited 2017 Oct 28]. Available from: <http://fn.bmj.com/content/early/2015/04/01/archdischild-2014-307347>
7. Kugelman A, Colin A. Late preterm infants: near term but still in a critical Developmental Time period. Pediatrics [Internet]. 2013 [cited 2017 Oct 28]; 132(4):741-51. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/132/4/741>
8. De Carolis PM, Pinna G, Cocca C, Rubortone SA, Romagnoli C, Bersani I, et al. The transition from intra to extra-uterine life in late preterm infant: a single-center study. Ital J Pediatr [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 28]; 42:87. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034543/pdf/13052_2016_Article_293.pdf
9. Азарова ЕВ, Вялкова АА, Космович ТВ, Димова СГ, Бондарь ЕА. Ранняя неонатальная адаптация: этиологические, патогенетические и клинические аспекты. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. [Интернет]. 2015 [цитировано 2017 Окт 23];1:1-19. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/v/rannaya-neonatalnaya-adaptatsiya-etilogicheskie-patogeneticheskie-i-klinicheskie-aspekty>
10. Амосов НМ, Сидаренко ЛН, Мінцер ОП. Фактори ризику протезування мітрального клапана. Грудна хірургія. 1975; 3:9-16.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ НАРУШЕНИЯ ПОСТНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ У ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Е.Е. Шунько ¹, В. В. Краснов ¹, Н.П. Гончарук ^{1,2},
О.И. Сиренко ¹, Ю.Ю. Краснова ¹, О.Т. Лакша ¹

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киевский городской родильный дом №1 ²

Резюме

Цель исследования. Разработать алгоритм прогнозирования вероятности нарушения постнатальной адаптации на основании определения ведущих факторов риска нарушения адаптации у поздних недоношенных детей.

Материалы и методы. У 158 поздних недоношенных детей с нарушениями (n = 97) и без нарушений постнатальной адаптации (n = 61) проанализировано 64 клинико-анамнестических показателей состояния здоровья матерей, течения беременности и родов, состояния поздних недоношенных детей после рождения.

Результаты. Выделено 9 ведущих факторов риска нарушения постнатальной адаптации у поздних недоношенных детей: состояние при рождении средней тяжести или тяжелое (значимость - 5,46), невозможность раннего грудного вскармливания (3,43), рождение путем операции кесарева сечения (2,42), потребность в проведении начальной и реанимационной помощи (2,35), дистресс плода (1,97), плацентарная дисфункция (1,83), масса при рождении <10 перцентилей (1,53), преэклампсия беременных (1,43), оценка по шкале Апгар на 5 минуте менее 7 баллов (1,33).

PROGNOSTICATION OF THE POSSIBILITY OF POSTNATAL ADAPTATION DISORDERS IN LATE PRETERM INFANTS

Ye. Shunko ¹, V. Krasnov ¹, N. Honcharuk ^{1,2},
O. Sirenko ¹, Yu. Krasnova ¹, O. Laksha ¹

P.L. Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education ¹,
Kyiv City Maternity Hospital № 1 ²

Summary

Introduction. The urgency of the topic is due to the high frequency of the birth of late premature infants (about 75% of all premature births), the development of pathological conditions in the early neonatal period and the search for ways to prevent the birth of late preterm infants with adaptation disorders.

Aim: to develop an algorithm for predicting the probability of postnatal adaptation disorders based on the identification of the leading risk factors for the adaptation failure in late preterm infants.

Materials and methods. In 158 late premature infants with disorders (n = 97) and without disorders of postnatal adaptation (n = 61), 64 clinical and anamnestic indicators of maternal health, pregnancy and delivery, and the state of late preterm infants after birth were analyzed.

Results. There are 9 leading risk factors for postnatal adaptation disorders in late preterm infants: the condition at birth is moderate or severe (significance - 5.46), the impossibility of early breastfeeding (3.43), cesarean section (2.42), the need in resuscitation care (2.35), fetal distress (1.97), placental dysfunction (1.83), birth weight at

Выводы. Предложенная модель прогнозирования имеет высокий уровень значимости ($R = 0,97$), среднюю чувствительность (0,70) и высокую специфичность (0,97), что свидетельствует о возможности применения разработанной модели прогнозирования в практической медицине.

Ключевые слова: поздние недоношенные дети; постнатальная адаптация; факторы риска; прогностическая модель.

less than 10 percentiles (1.53), preeclampsia (1.43), Apgar scale for 5 minutes is less than 7 points (1.33).

Conclusions. The proposed prognostic model has a high level of significance ($R = 0.97$), medium sensitivity (0.70), and high specificity (0.97), which suggests the possibility of using the developed forecasting model in practical medicine.

Key words: late preterm infants; postnatal adaptation; risk factors; prognostic model.

Контактна інформація:

Шулько Єлизавета Євгенівна – завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, член-кор. НАМН України професор

Контактна адреса: кафедра неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон: (044)-236-09-61

e-mail: dr_shunko@ukr.net

Краснов Володимир Володимирович – завідувач кафедри педагогіки, психології, медичного та фармацевтичного права Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, д.мед.н професор

Контактна адреса: кафедра педагогіки, психології, медичного та фармацевтичного права НМАПО імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон: (044)-205-49-46

e-mail: volodkras@gmail.com

Гончарук Наталія Петрівна – головний лікар Київського міського пологового будинку №1, к.мед.н. асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П. Л. Шупика

Контактна адреса: вулиця Арсенальна, 5, м. Київ, 01011, Україна

Контактний телефон: (044) 286-52-09

Сіренко Оксана Іванівна – аспірант кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Контактна адреса: кафедра неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон: (098)-454-33-52

e-mail: oksanadoc@bigmir.net

Краснова Юлія Юріївна – к.мед.н. доцент кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Контактна адреса: кафедра неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон: (044)-236-09-61

e-mail: july.krasnova@gmail.com

Лакша Ольга Тимофіївна – к.мед.н. доцент кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Контактна адреса: кафедра неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон: (044)-236-09-61

e-mail: dr_laksha@ukr.net

Контактная информация:

Шулько Єлизавета Євгенівна – завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломного образования імені П. Л. Шупика, член-кор. НАМН України професор

Контактний адрес: кафедра неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, г. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон: (044)-236-09-61

e-mail: dr_shunko@ukr.net

Краснов Владимир Владимирович – завідувач кафедри педагогіки, психології, медичного та фармацевтичного права Національної медичної академії післядипломного образования імені П. Л. Шупика, д.мед.н професор

Контактний адрес: кафедра педагогіки, психології, медичного та фармацевтичного права НМАПО імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, г. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон: (044)-205-49-46

e-mail: volodkras@gmail.com

Гончарук Наталия Петровна – головний лікар Київського міського родильного дому №1, к.мед.н. асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П. Л. Шупика

Контактний адрес: вул. Арсенальна, 5, г. Київ, 01011, Україна

Контактний телефон: (044) 286-52-09

e-mail: volodkras@gmail.com

Сіренко Оксана Іванівна – аспірант кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломного образования імені П. Л. Шупика.

Контактний адрес: кафедра неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, г. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон: (098)-454-33-52

e-mail: oksanadoc@bigmir.net

Краснова Юлия Юрьевна – к.мед.н. доцент кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломного образования імені П. Л. Шупика.

Контактний адрес: кафедра неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон: (044)-236-09-61

e-mail: july.krasnova@gmail.com

Лакша Ольга Тимофіївна – к.мед.н. доцент кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломного образования імені П. Л. Шупика.

Контактний адрес: кафедра неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон: (044)-236-09-61

e-mail: dr_laksha@ukr.net

Contact Information:

Yelizaveta Ye. Shunko - Head of the Department of Neonatology of P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, MD, Dr. Sc., Full Professor, Honoured Scientist and Technologist of Ukraine.

Contact address: Postgraduate Department of Neonatology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, vul. Dorohozhytska, 9, Kyiv, 04112, Ukraine

Phone: (044)-236-09-61

e-mail: dr_shunko@ukr.net

Volodymyr V. Krasnov - Head of the Department of Pedagogy, Psychology, Medical and Pharmaceutical Law of P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, MD, Professor.

Contact address: Postgraduate Department of Pedagogy, Psychology, Medical and Pharmaceutical Law of P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, st. Dorohozhytska, 9, Kyiv, 04112, Ukraine

Phone: (044)-205-49-46

e-mail: volodkras@gmail.com

Natalia P. Honcharuk - Head doctor of the Kyiv city maternity hospital №1, Ph.D., Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of PL Shupik NMAPE

Contact address: st. Arsenalna, 5, Kyiv, 01011, Ukraine

Phone: (044) 286-52-09

Oksana I. Sirenko – PhD student, Postgraduate Department of Neonatology, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.

Contact address: Postgraduate Department of Neonatology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, st. Dorohozhytska, 9, Kyiv, 04112, Ukraine

Phone: (098)-454-33-52

e-mail: oksanadoc@bigmir.net

Yulia Yu. Krasnova - Ph.D. Associate Professor of the Department of Neonatology of P. L. Shupik National Academy Department of Postgraduate Education.

Contact address: Postgraduate Department of Neonatology, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, st. Dorohozhytska, 9, Kyiv, 04112, Ukraine

Phone: (044)-236-09-61

e-mail: july.krasnova@gmail.com

Olga T. Laksha - Ph.D. Associate Professor of the Department of Neonatology of P. L. Shupik National Academy Department of Postgraduate Education.

Contact address: Postgraduate Department of Neonatology, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, st. Dorohozhytska, 9, Kyiv, 04112, Ukraine

Phone: (044)-236-09-61

e-mail: dr_laksha@ukr.net

УДК: 616/618-008.64-025.13:616-001.8]-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.5

ІНТЕГРОВАНА МОДЕЛЬ ПРЕДИКЦІЇ РОЗВИТКУ ОРГАННИХ ДИСФУНКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З АСФІКСІЄЮ ТА ПРИКЛАДНІ ТОЧКИ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

*Н.С. Артёмова, О.В. Коробка,
В.І. Похилько, С.М. Цвіренко,
О.М. Ковальова*

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»
(м. Полтава, Україна)

Резюме

Актуальність. Причини розвитку асфіксії добре відомі, проте дебати щодо важливості антенатальних та інтранатальних чинників у розвитку асфіксії досі продовжуються. Ідентифікація чітких предикторів розвитку дисфункції вітальних і невітальних органів дозволить удосконалити існуючі алгоритми спостереження за новонародженими, які перенесли гіпоксію/асфіксію, та приймати рішення щодо своєчасного застосування у них персоналізованих лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на зниження смертності, захворюваності, інвалідності дітей та підвищення якості їх життя.

Мета роботи. Обґрунтування та розробка інтегрованої моделі предикції розвитку органних дисфункцій та удосконалення алгоритму спостереження за новонародженими з асфіксією в ранньому неонатальному періоді.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 72 доношені дитини з асфіксією та 35 здорових новонароджених, які народилися в перинатальному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського та Полтавському міському клінічному пологовому будинку впродовж 2011-2013 рр. Досліджено асоціації між розвитком дисфункції органів та факторами ризику, що характеризують соматичний, акушерський, анте-/інтранатальний анамнез матері, стан дитини, об'єм первинної реанімації, а також між метаболічними, запальними та судинними біомаркерами. Предикцію уражень органів та систем новонародженого розглянуто з точки зору патофізіологічних механізмів циркуляторних та нециркуляторних адаптаційних реакцій при асфіксії, коли на тлі підвищення церебрального, коронарного та надниркового кровотоку відбувається зниження перфузії у нирках, легенях, шлунково-кишковому тракті, печінці та порушення їх функцій.

Результати дослідження. Запропонована інтегрована модель предикції уражень вітальних та невітальних органів демонструє незначну роль анте- та інтранатальних чинників у прогнозуванні розвитку мультиорганної дисфункції. З'ясовано, що прогностична модель розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, яка включає слабкість пологової діяльності (ВШ 13,2), введення 0,9% розчину натрію хлориду під час первинних реанімаційних заходів (ВШ 9,2), рівень ЛДГ > 1700 од/л (ВШ 7,4) та креатиніну > 110 ммоль/л (ВШ 15,9) на 1 добу життя має площу під ROC кривою – 0,8711. Розвиток дисфункції міокарду достовірно асоціюється з рівнем глюкози < 3,3 ммоль/л (ВШ 11,6), сечовини > 7,0 ммоль/л (ВШ 21,3) та $NO_2^- + NO_3^- < 21$ мкмоль/л у сечі (ВШ 15,2) і прогностична модель її розвитку має площу під ROC кривою – 0,8368. Прогностичні моделі розвитку уражень невітальних органів, зокрема дисфункції ШКТ (оцінка за шкалою Апгар < 5 балів на 5 хвилині, введення 4% розчину $NaHCO_3$ під час проведення реанімаційних заходів, рівень глюкози < 3,3 ммоль/л, сечовини < 6,0 ммоль/л) та гострого ураження нирок (оцінка за шкалою Апгар < 4 бали на 5 хвилині життя, меконіальна аспірація), мають відповідні площі під ROC кривими – 0,8424 та 0,8054.

Зважаючи на патофізіологічні механізми розвитку органних дисфункцій у новонароджених при асфіксії запропоновано ймовірні 4 клінічні сценарії перебігу вказаного захворювання, які дозволяють припустити час, коли відбувалася гіпоксична/асфіксічна подія.

Удосконалено алгоритм спостереження за дітьми з ймовірною або наявною гіпоксичною подією. Зокрема, при наявності у дитини щонайменше однієї з вказаних ознак: сентинельної події, оцінки за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5 хвилині життя, рН пуповинної крові менше 7,25, застосуванні ШВЛ під час реанімації, додатково до рекомендацій, викладених у Наказі МОЗ України №225 від 28.03.2014 р., доцільно в акушерських стаціонарах II рівня призначати новонародженим такі дослідження: загальний аналіз крові, глюкоза, креатинін, сечовина в сироватці крові та в акушерських стаціонарах III рівня додатково ще визначати $NO_2^- + NO_3^-$ в сечі.

Висновки. Обґрунтовано інтегровану модель предикції розвитку органних дисфункцій у новонароджених з асфіксією, визначено прикладні аспекти її застосування та запропоновано алгоритм спостереження за новонародженими, стан яких оцінено менше за 7 балів на 5 хвилині життя.

Ключові слова: новонароджені; асфіксія; біомаркери; прогностична модель; дисфункція.

Вступ

Перинатальна асфіксія є однією з основних причин смертей новонароджених як у світі, так і в Україні, при цьому вона має значний медичний та економічний тягар на системи охорони здоров'я багатьох держав у зв'язку з високою інвалідизацією дітей та розвитком несприятливих наближених і віддалених поліорганних ускладнень [1-3].

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я щодня у світі помирають 18 000 дітей від попереджувальних хвороб і обставин, при цьому більшість з них можна запобігти шляхом зменшення кількості ускладнень, пов'язаних із передчасним народженням, асфіксією і важкими інфекціями [1].

Можливості для поліпшення здоров'я ново-

народжених є безпрецедентними саме зараз, тому що нам відомо набагато більше, ніж раніше, щодо ефективних інтервенцій і шляхів надання послуг, підходів до збільшення охоплення медичною допомогою усіх, хто її потребує, а також щодо заходів із підвищення якості надання медичної допомоги.

Патофізіологічні циркуляторні та нециркуляторні механізми захисту вітальних органів (мозку, серця, наднирників) від дії гіпоксії/асфіксії добре вивчено [4]. Але не у всіх новонароджених вони працюють однаково та послідовно. Науковці припускають, що варіабельність генетично детермінованих адаптивних та компенсаторних механізмів при асфіксії сприяє різному перебігу мультиорганної дисфункції у пацієнтів, які на перший погляд мали однакову гіпоксичну подію [4, 5].

Фізіологія плоду суттєво структурно і функціонально відрізняється від новонародженого. Перехід від внутрішньоутробного до позаутробного життя вимагає швидких, складних і добре зрежисованих кроків для забезпечення виживання новонароджених. При цьому асфіксія докорінно змінює фізіологію переходу дитини з внутрішньоутробного до позаутробного життя, що вимагає чіткого розуміння та вдумливого підходу до менеджменту постраждалих новонароджених, особливо у перші години життя.

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі дисфункції органів, залишаються недостатньо з'ясованими, особливо складним є розуміння взаємодії різних метаболічних шляхів у окремого індивідуума.

Мета роботи

Обґрунтування та розроблення інтегрованої моделі предикції розвитку органних дисфункцій та удосконалення алгоритму спостереження за новонародженими з асфіксією в ранньому неонатальному періоді

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення мети проведено багатоцентрове дослідження «випадок-контроль», в яке включено 72 доношені дитини з асфіксією та 35 здорових новонароджених, які народились у перинатальному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скляфосовського та Полтавському міському клінічному пологовому будинку упродовж 2011-2013 рр. Критерії включення дітей в основну групу: гестаційний вік більше за 37 тижнів, маса тіла більше за 2500 г при народженні, оцінка за шкалою Апгар менше ніж 7 балів на 5 хв. та рН пуповинної крові менше ніж 7,25. Критерії виключення: неонатальний сепсис, великі вади розвитку, будь-яке підвищення білірубину в перші 24 години життя, передчасне народження та маса тіла при народженні менше за 2500 г.

Для встановлення клініко-генетичних детермінант розвитку дисфункцій вітальних та невітальних органів, пацієнтів з асфіксією поділено на дві групи – діти з дисфункцією органу та без дисфункції. До групи новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) віднесено дітей (n=28), які мали помірну або важку стадію за Sarnat і Sarnat (за Наказом МОЗ № 312

від 2007р.) та до групи дітей без ГІЕ – новонароджених (n=44), які не мали проявів зазначеного стану. До групи новонароджених з дисфункціями міокарду (ДМ) віднесено дітей (n=13), які мали клініко-інструментальні симптоми ураження серця, підтвержені кардіологом, а саме глухі серцеві тони, тахікардію, порушення циркуляції, а також електрокардіографічні зміни (співвідношення T/QRS та зміни ST сегменту), та у групу дітей без ДМ – немовлят (n=59), які не мали таких ознак. До групи дітей з гострим ураженням нирок (ГУН) віднесено новонароджених з рівнем креатиніну у сироватці крові > 130 мкмоль/л (n=52), а до групи дітей без ГУН – немовлят з його нормальним рівнем (n=20). До групи дітей з дихальними розладами (ДР) віднесено дітей, які потребували застосування штучної вентиляції легень (n=52), а до групи дітей без ДР – новонароджених, які її не потребували (n=20). До групи дітей з дисфункціями шлунково-кишкового тракту (ДШКТ) віднесено дітей (n=29), які мали харчову інтолерантність (залишковий об'єм у шлунку перед наступним годуванням, збільшення об'єду живота більше за 2 см за останні 8 годин та послаблені перистальтичні шуми при аускультатії), дисфункцію печінки (підвищення рівня трансаміназ, гіперамоніємія), а в групу дітей без ДШКТ – немовлят без вказаних симптомів (n=43).

Досліджували асоціації між розвитком дисфункції органу та факторами ризику, що характеризують соматичний, акушерський, анте-/інтранатальний анамнез матері, стан дитини, обсяги первинної реанімації. Вивчення біомаркерів розвитку дисфункції органу відбувалось за трьома кластерами: загальні запальні біомаркери (кількість лейкоцитів, відсоток палочкоядерних нейтрофілів, концентрація СРБ та ІЛ1 і ІЛ6 у сироватці крові); метаболічні біомаркери (ЛДГ, креатинін, сечовина, електроліти, АлТ, АсТ у сироватці крові та глюкоза, рН, рСО₂, ВЕ у крові) та судинний біомаркер – концентрація NO₂⁻ + NO₃⁻ в сечі/

Статистична обробка одержаних результатів відбувалась за допомогою пакету прикладної програми STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США). Для визначення зв'язків між окремими показниками та побудови прогностичних клінічних моделей використовували простий та множинний логістичний регресійний аналіз. Діагностична точність прогностичних моделей оцінювалась розрахунками чутливості, специфічності, позитивного та негативного предиктивних значень та показника AUC (area under the curve) – площі під ROC кривою. Всі значення p були двосторонні, при цьому значення p < 0,05 розглядалось як достовірне.

Отримані результати та їх обговорення. Серед обстежених новонароджених, які були оцінені 4-6 балів на 5 хвилини життя за шкалою Апгар, так і серед новонароджених із оцінкою 0-3 балів, досі часто фіксувалися дисфункції органів, зокрема синдром дихальних розладів, відповідно, у 54,3% та 89,2% дітей, артеріальна гіпотензія – у 37,1% та 48,6% дітей, дисфункції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – у 22,9% та 56,8% дітей, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія – у 20% та 56,8% дітей, гостре ураження нирок – у 11,43% та 43,2% дітей та дисфункції міокарду – у 17,1% та 18,9% дітей.

Предикцію уражень органів та систем новона-

родженого розглянуто з точки зору патофізіологічних механізмів циркуляторних та нециркуляторних адаптаційних реакцій у новонароджених при асфіксії, коли на тлі підвищення церебрального, коронарного та надниркового кровотоку, відбувається зниження перфузії у нирках, легенях, шлунково-кишковому тракті, печінці та порушення їх функцій [6]. Тобто у плода/дитини створюються всі умови для порушення функціонування невітальних органів.

Історично діагноз асфіксія у новонароджених ототожнювався з діагнозом гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), проте наше дослідження показало, що у дітей, які народилися з оцінкою за шкалою Апгар менше за 7 балів, за умов відсутності в них проявів гіпоксично-ішемічної енцефалопатії фіксувались дисфункції інших органів, що свідчить про важливість передбачення та прогнозування розвитку уражень органів та систем організму навіть за умов відсутності клінічних ознак ураження мозку.

Аналізуючи в цілому детермінанти розвитку як вітальних, так і невітальних органів, можна підтвердити думку інших вчених щодо незначної ролі анте- та інтранатальних факторів ризику (ФР) у розвитку мультиорганної дисфункції. У нашому дослідженні тільки слабкість пологової діяльності достовірно асоціювалася з розвитком ГІЕ, а меконіальна аспірація – ГУН. Що стосується оцінки за шкалою Апгар та заходів із первинної реанімації, то оцінка < 5 балів на 5 хвилині життя достовірно асоціювалася лише з розвитком дисфункцій невітальних органів. Ми пояснюємо це тим, що при асфіксії саме останні можуть компенсувати ураження вітальних органів за рахунок циркуляторних реакцій, тому при підгострому незначному інсульті ураження серця та мозку може

не відбутись, проте нирки, легені та ШКТ можуть постраждати. Вважаємо, що при оцінці < 7 балів на 5 хвилині, навіть при відсутності проявів ГІЕ та дисфункції міокарду, у новонародженого з асфіксією повинен відбуватись ретельний моніторинг за станом невітальних органів.

Із заходів первинної реанімації з розвитком ГІЕ достовірно асоціювалось введення фізіологічного розчину, а з розвитком дисфункції ШКТ – введення 4 % розчину NaHCO₃. Ми вважаємо, що введення цих розчинів без аргументованих показань може бути додатковим пошкоджуючим фактором та посилювати ризики розвитку дисфункції мозку та ШКТ. Про індивідуалізований підхід щодо менеджменту новонароджених із асфіксією свідчить і наявність достовірного зв'язку між розвитком дихальними розладами і добовим об'ємом рідини на 1 добу життя дитини.

Ключовими біомаркерами розвитку органних дисфункцій у дітей із асфіксією, за нашими даними, є рівень глюкози, сечовини, ЛДГ та креатиніну сироватки крові. Зокрема, низький рівень глюкози достовірно асоціюється з розвитком дисфункцій міокарду та шлунково-кишкового тракту, що, швидше за все, зумовлено ішемією печінки при асфіксії [4], а рівень креатиніну > 110 мкмоль/л та ЛДГ > 1700 Од/л з ГІЕ. Із розвитком ДМ достовірно пов'язаний рівень NO₂⁻ + NO₃⁻ < 21 мкмоль/л в сечі. На нашу думку, саме знижений рівень NO може зменшувати коронарний кровоток за рахунок недостатньої компенсаторної вазодилатації, яка відбувається при асфіксії.

Застосування сучасних статистичних методів дозволило нам розробити прогностичні моделі розвитку уражень вітальних та невітальних органів з високими операційними характеристиками (рис.1).

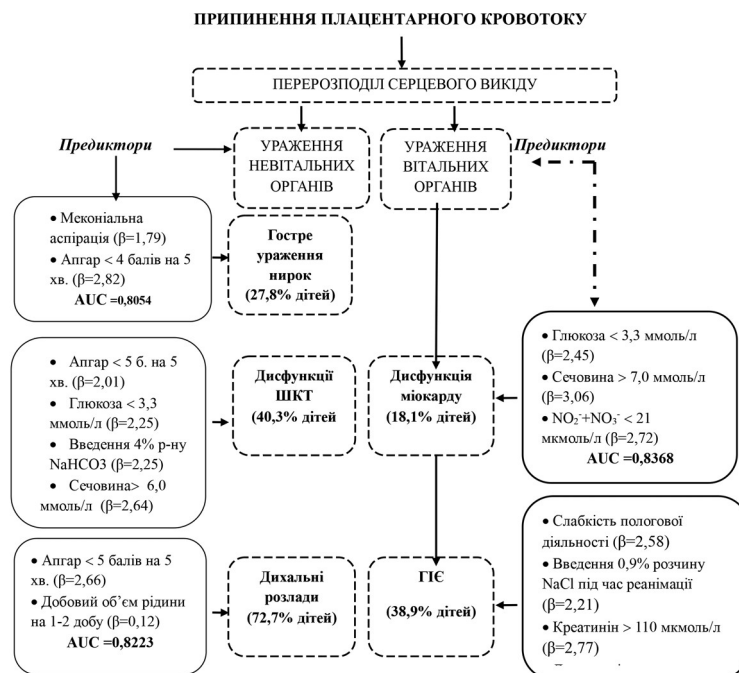


Рис 1. Інтегрована прогностична модель розвитку органних дисфункцій

Ми вважаємо, що результати нашого дослідження, крім прогнозування, дозволять нам визначити приблизний час здійснення гіпоксичної події, яка може відбуватись під час вагітності, під час пологів, а також пролонгуватися і після народження, при цьому клінічні прояви гіпоксичної/асфіксичної події будуть залежати від адаптації та рівня компенсації з боку невітальних органів.

Оцінюючи наукові джерела щодо сучасних поглядів на патогенез розвитку асфіксії, а також ре-

зультати власних досліджень, ми припускаємо, що після гіпоксичної події на анте-інтранатальному етапах, динаміка стану дитини після народження може відбуватись за 4-ма клінічними сценаріями (рис.2). Перший клінічний сценарій, коли стан дитини відносно стабільний без ознак дисфункції невітальних органів, що свідчить про неважку не-тривалу гіпоксичну подію, при якій циркуляторні механізми адаптації скомпенсували і не викликали ураження органів.



Рис 2. Клінічні сценарії стану новонародженого після гіпоксичної події

При другому клінічному сценарії стан дитини є стабільним, але можуть спостерігатися незначні прояви дисфункцій органів, які були скомпрометовані гіпоксією у підгострій формі. На нашу думку, дуже важливим є виявлення ознак мультиорганних дисфункцій якомога раніше саме у дітей, які оцінені були менше 7 балів за шкалою Апгар, яким проводилась ШВЛ будь-якої тривалості, і особливо в дітей, чиї матері мали сентинельні (граничні) події: зміну ЧСС плода під час фетального моніторингу, розрив матки, відшарування плаценти, пролапс або травми пуповини тощо.

У нашому дослідженні частина новонароджених із асфіксією не демонструвала значного циркуляторного колапсу при народженні. У цих випадках інсульт швидше за все, відбувся в підгострій формі, що дозволило плоду «самостійно реанімуватись» в утробі матері. Пологи були неускладненими і новонароджений не потребував серйозного втручання. У таких дітей важку асфіксію спочатку може бути не встановлено, але в подальшому, у межах 12 до 24 годин можуть виникнути ураження органів та систем організму дитини [7]. Тому саме діти з підгострим інсультом потребують пильної уваги і ретельного моніторингу щодо розвитку у них дисфункції будь-якого органу.

При третьому клінічному сценарії стан дитини важкий, зі значними проявами мультиорганних дисфункцій вітальних та невітальних органів, що,

на нашу думку, може свідчити про важку та тривалу гіпоксичну подію. Саме аналіз ознак ураження багатьох органів допоможе акушерам-гінекологам сконцентрувати свою увагу на відповідних часових проміжках ймовірного виникнення гіпоксії.

При четвертому клінічному сценарії, який відбувається при короткотривалій, але «тотальній» асфіксії спостерігається важке ураження вітальних органів без проявів дисфункції невітальних органів, що зумовлено скоріш за все швидкоплинністю патогенетичного процесу та відсутністю часу для компенсації з боку невітальних органів.

Одержані результати дослідження дозволили нам розробити діагностичний алгоритм спостереження за дітьми з ймовірною гіпоксичною подією. При наявності в дитини щонайменше однієї з вказаних нижче ознак: сентинельна подія (відсутня варіабельність або децелерації при електронному фетальному моніторингу, розрив матки, відшарування плаценти, пролапс або травми пуповини), оцінка нижче за 7 балів на 5 хвилині життя за шкалою Апгар, рН пуповинної крові < 7,25, застосування ШВЛ під час реанімації додатково до рекомендацій, що викладені в новому Наказі МОЗ із первинної реанімації №225 від 2014 року, проводити додаткове обстеження:

- акушерські стаціонари II рівня – загальний аналіз крові, глюкозу, креатинін, сечовину, АЛТ, АСТ, ЛДГ у сироватці крові,

- акушерські стаціонари III рівня – визначення оксиду азоту в сечі.

Висновки

1. Обґрунтовано інтегровану модель предикції розвитку органних дисфункцій у новонароджених, які оцінені менше, ніж 7 балів на 5 хв. життя за шкалою Апгар, з метою раннього виявлення у дитини ураження органів і систем, а також попередження розвитку у неї ранніх і віддалених несприятливих наслідків.

2. Запропоновано інтегровану оцінку ступеня ураження усіх органів та систем у новонародженого з асфіксією з метою визначення ймовірного часу виникнення гіпоксичної події.

3. Розроблено алгоритм спостереження за но-

вонародженими, який полягає у додатковому обстеженні дітей, у яких констатовано щонайменше одну з нижче вказаних ознак: сентинельну подію, оцінка нижче за 7 балів на 5 хвилині життя за шкалою Апгар, рН пуповинної крові менше за 7,25, застосування ШВЛ під час реанімації.

Перспективи подальшого дослідження

полягають у подальшому вивченні факторів ризику розвитку органних дисфункцій у новонароджених з асфіксією на ранніх стадіях та попередженню віддалених несприятливих наслідків ураження органів і систем при гіпоксичній події.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Maternal, newborn, child and adolescent health Every Newborn Action Plan consultation 2014. World Health Organization [Internet]. [updated 2014 June; cited 2017 Nov 2]. Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/newborn/enap_consultation/en/
2. Знаменська ТК, Шунько ЄС, Ковальова ОМ, Похилько ВІ, Мавропуло ТК. Пріоритети Національного плану дій з припинення попереджувальних смертей новонароджених в рамках глобальної стратегії ООН «Кожна Жінка, кожна Дитина». Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(1):5-11.
3. Lawn JE, Bahl R, Bergstrom S, Bhutta ZA, Darmstadt GL, Ellis M, et al. Setting research priorities to reduce almost one million deaths from birth asphyxia by 2015. PLoS Med. 2011;8(1): e1000389. doi: 10.1371/journal.pmed.1000389.
4. Polglase GR, Ong T, Hillman NH. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. Clinics in Perinatology. 2016;43(3):469-83.
5. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(2):152-5.
6. Harteman JC, Groenendaal F, Benders MJ, Huisman A, Blom H J, de Vries LS. Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy. Pediatric Research. 2013;73:80-86.
7. Похилько ВІ. Асфіксія у новонароджених: патогенез, діагностика та лікування (клініко-експериментальні дослідження) [дисертація]. Київ: ДУ "Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології АМН України", Полтава: ВДНЗ України «Укр. мед. стоматол. акад.»; 2010. 434 с.

ИНТЕГРИРОВАННАЯ МОДЕЛЬ ПРЕДИКЦИИ РАЗВИТИЯ ОРГАННЫХ ДИСФУНКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С АСФИКСИЕЙ И ПРИКЛАДНЫЕ ТОЧКИ ЕЁ ПРИМЕНЕНИЯ

*Н.С. Артёмова, О.В. Коробка, В.И. Похилько,
С.Н. Цвиренко, Е.М. Ковальова*

Высшее государственное образовательное
заведение Украины «Украинская медицинская
стоматологическая академия»
(г. Полтава, Украина)

Резюме

Актуальность. Причины развития асфиксии хорошо известны, однако дебаты о важности антенатальных и интранатальных факторов в развитии асфиксии до сих пор продолжаются. Идентификация четких предикторов развития дисфункции витальных и невитальных органов позволит усовершенствовать существующие алгоритмы наблюдения за новорожденными, которые перенесли гипоксию/асфиксию, и принимать решение о своевременном применении у них персонализированных лечебно-диагностических мероприятий, направленных на снижение смертности, заболеваемости, инвалидности детей и повышение качества их жизни.

Цель работы. Обоснование и разработка интегрированной модели предикции развития органных дисфункций и усовершенствование алгоритма наблюдения за новорожденными с асфиксией в раннем неонатальном периоде.

INTEGRATED MODEL FOR THE PREDICTION OF ORGANIC DYSFUNCTIONS DEVELOPMENT IN NEWBORNS WITH ASPHYXIA AND APPLIED POINTS OF ITS IMPLEMENTATION

*N.S. Artyomova, O.V. Korobka, V.I. Pokhylko,
S.M. Tsvirenko, O.M. Kovalova*

The Higher State Educational Establishment of
Ukraine «Ukrainian Medical
Stomatological Academy»
(Poltava, Ukraine)

Summary

Relevance of the research. The causes of asphyxia are well known, but the debates about the importance of antenatal and intranatal factors in its development are still continue. Identification of clear predictors for the development of the dysfunction in vital and non-vital organs will improve the existing algorithms for monitoring neonates who are suffered of hypoxia/asphyxia, and will enable the doctors to make decisions on the timely use of personalized therapeutic and diagnostic measures aimed at reducing mortality, morbidity, childhood disability and enhancing the quality of their life.

The aims of the research are substantiation and development of the integrated model for prediction of organ dysfunctions, and improvement of the algorithm for monitoring newborns with asphyxia in the early neonatal period.

Материалы и методы. В исследование было включено 72 доношенных ребенка с асфиксией и 35 здоровых новорожденных, родившихся в перинатальном центре Полтавской областной клинической больницы имени Н. В. Склифосовского и Полтавском городском клиническом роддоме в течение 2011-2013 гг. Исследованы ассоциации между развитием дисфункции органа и факторами риска, характеризующими соматический, акушерский, ante/интранатальный анамнез матери, состояние ребенка, объемы первичной реанимации, а также, между метаболическими, воспалительными и сосудистыми биомаркерами. Предикицию поражений органов и систем новорожденного рассмотрено с точки зрения патофизиологических механизмов циркуляторных и нециркуляторных адаптационных реакций при асфиксии, когда на фоне повышения церебрального, коронарного и надпочечникового кровотока происходит снижение перфузии в почках, легких, желудочно-кишечном тракте, печени и нарушение их функций.

Результаты исследования. Предложенная интегрированная модель предициции поражений витальных и невитальных органов демонстрирует незначительную роль ante- и интранатальных факторов в прогнозировании развития мультиорганной дисфункции. Установлено, что прогностическая модель развития гипоксически-ишемической энцефалопатии, которая включает слабость родовой деятельности (ВШ 13,2), введение 0,9% раствора натрия хлорида во время первичных реанимационных мероприятий (ВШ 9,2), уровень ЛДГ > 1700 Ед/л (ВШ 7,4) и креатинина > 110 ммоль/л (ВШ 15,9) в 1-е сутки жизни имеет площадь под ROC кривой – 0,8711.

Развитие дисфункции миокарда достоверно ассоциируется с уровнем глюкозы < 3,3 ммоль/л (ВШ 11,6), мочевины > 7,0 ммоль/л (ВШ 21,3) и $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- < 21$ мкмоль/л в моче (ВШ 15,2) и прогностическая модель его развития имеет площадь под ROC кривой 0,8368. Прогностические модели развития поражений невитальных органов, в частности дисфункция ЖКТ (оценка по шкале Апгар < 5 баллов на 5 минуте, введение 4% раствора NaHCO_3 при проведении реанимационных мероприятий, уровень глюкозы < 3,3 ммоль/л, мочевины < 6,0 ммоль/л) и острого поражения почек (оценка по шкале Апгар менее 4 баллов на 5 минуте жизни, меконаличная аспирация), имеют соответственно площади под ROC кривыми – 0,8424 и 0,8054.

Учитывая патофизиологические механизмы развития органных дисфункций у новорожденных при асфиксии, предложено вероятные 4 клинические сценария течения указанного заболевания, которые позволяют предположить время, когда происходило гипоксическое/асфиксическое событие.

Усовершенствовано алгоритм наблюдения за детьми с вероятным или имеющимся гипоксическим событием. В частности, при наличии у ребенка не менее одного из указанных признаков: сентинельное событие, оценка по шкале Апгар ниже 7 баллов на 5 минуте жизни, рН пуповинной крови менее 7,25, применение ИВЛ во время реанимации, дополнительно к рекомендациям, изложенным в Приказе МЗ №225 от 28.03. 2014 р г., целесообразно назначать в акушерских стационарах II уровня следующие исследования: общий анализ крови, глюкозу, креатинин, мочевины в сыворотке крови и в акушерских стационарах III уровня, дополнительно к указанному выше, $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ в моче.

Выводы. Обосновано интегрированную модель предициции развития органных дисфункций у новорожденных с асфиксией, определены прикладные аспекты ее применения и предложен алгоритм наблюдения за новорожденными, состояние которых оценено менее 7 баллов на 5 минуте жизни.

Ключевые слова: новорожденные; асфиксия; биомаркеры; прогностическая модель; дисфункция.

Materials and methods. The study included 72 full-term infants with asphyxia and 35 healthy newborns who were born at the perinatal centre of M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital and Poltava City Clinical Maternity Hospital in 2011-2013. We studied the associations between the development of organ dysfunction and risk factors characterizing the somatic, obstetric, antenatal/intranatal history of the mother, the condition of the infant, the volume of primary resuscitation, as well as the metabolic, inflammatory and vascular biomarkers. The prediction of lesions of organs and systems of the newborn is considered from the point of view of pathophysiological mechanisms of circulatory and non-circulatory adaptation reactions in newborns with asphyxia, when against the background of increased cerebral, coronary and adrenal blood flow, there is a decrease in perfusion in the kidneys, lungs, gastrointestinal tract, liver and their dysfunctions.

Results of the research. The proposed integrated model for the prediction of lesions of vital and non-vital organs demonstrates the insignificant role of ante and intranatal factors in the prognosis of multiorgan dysfunction development. It was determined that the prognostic model for the development of hypoxic and ischemic encephalopathy, which includes poor uterine contraction strength (odds ratio 13.2), administering 0.9% solution of sodium chloride during primary intensive care (OR 9.2), LDH level >1700 units/l (OR 7.4) and creatinine >110 mmol/l (OR 15.9) for 1 day of life has an area under the ROC curve of 0.8711. The development of myocardial dysfunction is reliably associated with glucose levels <3.3 mmol/l (OR 11.6), urea >7.0 mmol/l (OR 21.3) and $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- < 21$ mmol/l in urine (OR 15.2) and the prognostic model of its development has an area under the ROC curve of 0.8368. The prognostic models for the development of lesions of non-vital organs, in particular, the dysfunction of the gastrointestinal tract (Apgar score of <5 points on the 5th min., administering 4% NaHCO_3 solution during the course of reanimation measures, glucose level <3.3 mmol/l, urea <6.0 mmol/l) and acute myocardial infarction (Apgar score <4 points on the 5th min. of life, meconial aspiration), have the corresponding areas under the ROC curves – 0.8424 and 0.8054.

Taking into account the pathophysiological mechanisms of organ dysfunction development in newborns with asphyxia, 4 possible clinical scenarios were suggested for the aforementioned disease, which allow to assume the time hypoxic / asphyxial episode.

The algorithm for monitoring infants with possible or present hypoxic episode has been improved, in particular, if a child has at least one of the following symptoms: sentinel event, Apgar score less than 7 points on the 5th min. of life, pH of umbilical cord blood less than 7.25, use of artificial lung ventilation during resuscitation. In addition to the recommendations provided by the Order of the Ministry of Healthcare No. 255 as of 2014, it is advisable to prescribe the following studies: complete blood count, blood glucose level, creatinine, urea in blood serum at the obstetrical inpatient establishments of the 2nd level, and in addition to the abovesaid – $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ in the urine – for obstetric hospitals of the 3rd level.

Conclusions. The integrated model for the prediction of organ dysfunctions development in newborns with asphyxia has been substantiated; the applied points of its implementation have been determined; and the algorithm for monitoring the newborns with a score less than 7 points on the 5th min. of life has been suggested.

Key words: newborns; asphyxia; biomarkers; prognostic model; dysfunction.

Контактна інформація:

Похилько Валерій Іванович – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна.

Контактна адреса: вул. Лермонтова, 4, кв. 22, м. Полтава, 36038, Україна.

Контактний телефон: +380565307770

e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Researcher ID: H-6284-2017

Scopus Author ID: 36621271200

Контактная информация:

Похилько Валерій Іванович д.м.н., профессор, проректор по научно-педагогической и воспитательной работе, профессор кафедры педиатрии №1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина.

Контактный адрес: ул. Лермонтова, 4, кв. 22, г. Полтава, 36038, Украина.

Контактный телефон: +380565307770

e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Researcher ID: H-6284-2017

Scopus Author ID: 36621271200

Contact Information:

Pokhylko Valeriy - MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department №1 with Propaedeutics and Neonatology of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine.

Contact address: Lermontova Str., 4/22, Poltava, 36038, Ukraine

Contact phone: +380565307770

e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Researcher ID: H-6284-2017

Scopus Author ID: 36621271200

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© Н.С. Артьомова, О.В. Коробка, В.І. Похилько,
С.М. Цвіренко, О.М. Ковальова, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© N.S. Artyomova, O.V. Korobka, V.I. Pokhylko,
S.M. Tsvirenko, O.M. Kovalova, 2017

Надійшло до редакції 06.10.2017
Підписано до друку 03.12.2017

УДК: УДК 616-053.31-07/-08:614.8.084-03
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.3

КОМУНІКАЦІЙНІ ПРОТОКОЛИ ЯК ІНСТРУМЕНТ ПІДВИЩЕННЯ БЕЗПЕКИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПІД ЧАС ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНОГО ПРОЦЕСУ

*А.І. Белорус, Р.М. Федосюк,
О.М. Ковальова*

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м.Полтава, Україна),
ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»
(м.Київ, Україна)

Резюме

Вступ. Міжпрофесійна, міждисциплінарна передача інформації про стан пацієнта стала важливою складовою лікувально-діагностичного процесу. Недоотримання або викривлення важливої клінічної інформації під час передачі зміни є провідною причиною виникнення медичних помилок, сентинельних (граничних) та несподіваних подій, що закінчились смертю або серйозними тілесними ушкодженнями, або мали ризик їх виникнення.

Мета. Обґрунтувати потенційні напрями підвищення рівня безпеки пацієнтів у неонатальних відділеннях перинатального центру шляхом аргументування та розроблення стандартів до міжпрофесійних та міждисциплінарних комунікаційних протоколів.

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення мети проведено контент-аналіз рекомендаційної бази Ради Європи, що стосується безпеки медичної допомоги, та релевантних матеріалів Першого національного конгресу з безпеки пацієнтів, що пройшов у м. Києві 29-30 листопада 2012 р., вивчення закордонного досвіду із впровадження Першої та Другої глобальних ініціатив ВООЗ з безпеки пацієнтів у медичну практику різних країн світу та дослідження окремих аспектів міжпрофесійної та міждисциплінарної комунікації в неонатальних клініках розвинених країн світу

Результати дослідження. Висвітлено основні причини виникнення несприятливих подій внаслідок недоотримання або викривлення інформації пацієнта під час передачі зміни, основними серед яких є великий обсяг інформації, який необхідно передати, відносно корекції та змін лікувальної тактики пацієнта, наявність проміжного етапу передачі зміни, низька якість передачі вербальної інформації та мінімальний рівень потрібної інформації в структурованих паперових комунікаційних протоколах. Запропоновано основні стратегії для покращення міжпрофесійних та міждисциплінарних комунікацій: а) стандартизація процесу передачі інформації; б) розроблення структурного шаблону комунікаційного протоколу; в) комунікаційні тренінги та г) використання мнемотехніки для стандартизації передачі зміни. Розроблений шаблон зовнішнього міждисциплінарного комунікаційного протоколу, який дозволяє мінімізувати прогалини у передачі інформації між різними спеціалістами при транспортуванні новонародженого із закладу II рівня у заклад III рівня. Запропонований міжпрофесійний комунікаційний протокол, в якому вказано усі ключові аспекти догляду за новонародженими, які слід обговорювати з медсестрами.

На основі пакетного рішення I-PASS інструменту обґрунтовано та розроблено основні структурні компоненти внутрішнього комунікаційного протоколу з прикладами його застосування в неонатальній практиці. Визначено 5 основних складових: I - illness severity (важкість захворювання), P - patient summary (загальний висновок про стан дитини), A - action list (план дій), S - situation awareness and contingency plans (розуміння ситуації та можливі дії); S - synthesis by receiver (розуміння одержаної інформації членами команди наступної зміни).

Висновки. Зростає потреба в розробці та впровадженні в роботу неонатальних відділень паперових/електронних зовнішніх та внутрішніх комунікаційних протоколів для передачі чергування в межах одного відділення. Показана необхідність інтеграції в електронну карту розвитку новонародженого (історію хвороби) розроблених комунікаційних протоколів та навчання лікарів-інтернів користування сучасним пакетним рішенням передачі чергування лікарям наступної зміни.

Ключові слова: комунікаційний протокол; міжпрофесійна взаємодія; інформаційна похибка; інформаційна безпека.

Актуальність

Міжпрофесійна, міждисциплінарна передача зміни, тобто передача інформації про стан пацієнта, стала важливою складовою лікувально-діагностичного процесу і підпадає під все більш пильну увагу науковців і організаторів охорони здоров'я як можливе джерело медичних помилок. Сьогодні вже доведено, що недоотримання або викривлення важливої клінічної інформації під час передачі зміни є провідною причиною виникнення медичних помилок [1] сентинельних (граничних) та несподіваних подій, що закінчились смертю, серйозними тілесними ушкодженнями або мали ризик їх виникнення. За даними Joint Commission комунікаційні збої під час передачі зміни сприяють

виникненню двох з кожних трьох сентинельних подій [2]. Під час опитування лікарів відділень невідкладної терапії 29% респондентів вказали на виникнення несприятливих або сентинельних подій внаслідок поганої передачі інформації [3], а під час опитування хірургічних резидентів 59% з них вважають, що пацієнти можуть отримати шкоду внаслідок некоректної передачі інформації медичним персоналом [4].

Мета дослідження

Обґрунтувати потенційні напрями підвищення рівня безпеки пацієнтів у неонатальних відділеннях перинатального центру шляхом обґрунтування та розроблення стандартів до міжпрофесійних та міждисциплінарних комунікаційних протоколів.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети проведено контент-аналіз рекомендаційної бази Ради Європи, що стосується безпеки медичної допомоги, та релевантних матеріалів Першого національного конгресу з БП, що пройшов у м. Києві 29-30 листопада 2012 р., вивчення закордонного досвіду із впровадження Першої та Другої глобальних ініціатив ВООЗ з БП у медичну практику різних країн світу та дослідження окремих аспектів міжпрофесійної та міждисциплінарної комунікації в неонатальних клініках розвинених країн світу.

Результати дослідження

Під час лікувально-діагностичного процесу

в перинатальному центрі щоденно відбуваються чисельні зовнішні міждисциплінарні та внутрішні міжпрофесійні комунікації (рис.1), під час яких може втрачатись або викривлятися інформація про стан пацієнта. Згідно попередніх досліджень це може стати джерелом несприятливих подій [5,6] внаслідок наявності проміжного етапу передачі зміни (при передачі інформації від проміжного лікаря до нічного втрачається до 22% інформації), низької якості передачі вербальної інформації, відсутності структурованих паперових листів передачі зміни, мінімальний рівень потрібної інформації в структурованих паперових комунікаційних протоколах [7], а також наявності різних помилок, що стосуються суті лікування.

Приклад шаблону зовнішнього міждисциплінарного комунікаційного протоколу (між акушерками та неонатологами)

- Соматичний статус жінки – цукровий діабет, тиреотоксикоз, артеріальна гіпертензія, інші хронічні захворювання. Яке їх лікування під час вагітності?
- Репродуктивний статус жінки – метод запліднення, репродуктивні втрати.
- Акушерський статус – перебіг теперішньої вагітності:
 - Який інфекційний статус? Які антибіотики отримувала під час вагітності?
 - Чи була загроза переривання? Які зберігаючі препарати?
 - Які зміни ЧСС плода на антенатальному етапі? Які показання до такого моніторингу? Який біографію плода?
 - Скільки вагітна знаходилась в акушерському стаціонарі безпосередньо перед пологами?
- Особливості пологів:
 - Метод. Знеболення/анестезія. Тривалість.
 - Якщо операція кесарського розтину, то які показання.
 - Якщо прееклампсія, то які її прояви?
 - Чи проводилась стимуляція пологів? Які показання?
 - Які зміни на КТГ під час пологів?
 - Якщо був дистрес, то які його прояви?
 - Чи проводилась внутрішньоутробна реанімація?
- Втручання для покращення стану плода/дитини:
 - Чи проводилась антенатальна гормональна профілактика? Коли закінчена?
 - Чи вводилась магnezія для попередження ВЖК у передчасно народжених?
 - Чи проводилась антибіотикопрофілактика під час вагінальних пологів або під час кесарського розтину? Який конкретно антибіотик застосовувався?

Рис 1. Приклад шаблону зовнішнього міждисциплінарного комунікаційного протоколу (між акушерками та неонатологами)

Зважаючи на таку ситуацію ВООЗ та Інститут Медицини (США) розробили міжнародну програму зі стандартизації і поліпшення якості передачі інформації та відповідальності на глобальному рівні, щоб допомогти винайти рішення на місцевому рівні [8]. У подальшому стали розробляти та запроваджуватись стратегії для поліпшення якості передачі зміни з метою скорочення медичних помилок, основними з яких є:

I. Стандартизація процесу передачі інформації [9,10], що включає: визначення місця та тривалості передачі інформації, застосування додаткових інструментів (наприклад, комунікаційних протоколів), наявність в медичній карті задокументованої передачі зміни, регулярне оцінювання якості передачі інформації та визначення проблем.

II. Розроблення структурованого шаблону комунікаційного протоколу [11] з визначенням виду документу (паперовий чи електронний носій), його наповнення залежно від виду структурного підрозділу/закладу та відповідального за його заповнення. Розроблення та виконання комунікаційного

протоколу в неонатальних клініках дозволило істотно підвищити якість і зміст передачі інформації; в режимі реального часу оцінювати клінічний стан дитини та визначати основні проблеми; передбачати виникнення ймовірних проблем та розробляти попереджувальні заходи [12] і тим самим знизити частоту виникнення медичних помилок на 23% [9].

III. Організація тренінгів для опрацювання міжпрофесійних та міждисциплінарних комунікацій [13];

IV. Реструктуризація вербальної передачі зміни, яка полягає в участі всіх членів команди [14], зведенні до мінімуму переривання інформації під час здачі зміни, а також використання мнемотехніки для стандартизації передачі зміни [15].

V. Навчання інтернів та молодих спеціалістів користуванню в повсякденній роботі пакетним рішенням та алгоритму визначеного стандартизованого процесу передачі інформації про пацієнта [16].

При існуючій структурі перинатальної допомоги в Україні, коли значна частка хворих дітей народжується у закладах ОЗ II рівня, надалі транспортується у заклади ОЗ III рівня, виникає

багатоетапна передача інформації від лікаря акушера-гінеколога та неонатолога ЦРЛ до лікаря, який транспортує дитину, потім до лікаря, який приймає дитину і далі вже до лікуючого лікаря. У разі такої ситуації вагома частка інформації, що стосується перинатального анамнезу, може втрачатися. Тому нами розроблено шаблон зовнішнього міждисциплінарного комунікаційного протоколу (рис.1), який дозволяє мінімізувати прогалини у передачі інформації при транспортуванні новонародженого. Для перинатального центру такий протокол повинен бути розширений, так як у такому закладі народжують жінки з широким спектром проблем.

В останні роки для покращення безпеки пацієнтів застосовуються так звані пакетні рішення. «Bundle» або пакетне рішення – це короткий (4-5-6 пунктів) набір простих практичних заходів, спрямованих на вирішення конкретної проблеми. Сумісне виконання таких стандартизованих рішень суттєво покращує кінцевий результат, тому застосування «Bundle» у сфері міждисциплінарної та міжпрофесійної комунікації може бути ефективним засобом у зменшенні частоти медичних помилок внаслідок недоотримання/викривлення інформації під час передачі зміни. Таким інстру-

ментом є I-PASS інструмент (I- illness severity; P - patient summary; A - action list, S - situation awareness and contingency plans, S - synthesis by receiver). Вчені свідчать, що після застосування такого пакетного рішення у дитячому госпіталі відбулось зниження загальної частоти лікарської помилки від 33,8 (95% ДІ 27,3-40,3) до 18,3 (95% ДІ 14,7-21,9) на 100 госпіталізацій ($p < 0,001$).

Взявши за основу пакетне рішення I-PASS інструмент, ми розробили основні структурні компоненти внутрішнього комунікаційного протоколу з прикладами його застосування в неонатальній практиці (табл.1). Він складається з 5 структурних компонентів: I – важкість захворювання (визначення стану пацієнта та основних його проблем); II - загальний висновок про стан дитини (коротко описує причину госпіталізації, або події, що призвели до госпіталізації, перебіг захворювання і плани на лікування); III – план дій (визначення конкретних дій для команди наступної зміни); IV – розуміння ситуації та можливі дії (інформованість членів команди про можливий розвиток несприятливих ситуацій з пацієнтом); V – розуміння одержаної інформації членами команди наступної зміни (члени команди наступної зміни демонструють, що інформація ними сприйнята і є зрозумілою).

Таблиця 1

Основні структурні компоненти внутрішнього комунікаційного протоколу

Структурні компоненти	Пояснення	Приклад
I- illness severity Важкість захворювання	<ul style="list-style-type: none"> □ Визначення стану пацієнта, щоб зосередити відповідну увагу вже на початку передачі зміни. □ Застосування класифікації для визначення стану кожного пацієнта з використанням стандартизованих визначень, таких як стабільний, «граничний» (клініцист має побоювання, що пацієнт знаходиться під загрозою погіршення) або нестабільний. □ Класифікація стану може змінюватися в залежності від типу відділення, закладу тощо. □ Визначення основних проблем дитини. 	Дитина П. Стан важкий, нестабільний. Основні проблеми дитини: - сепсис? - потреба у респіраторній підтримці. - гіпоглікемія. - відкрита артеріальна протока, гемодинамічно не значуща - значна морфо-функціональна незрілість, ГВ 27 тижнів.
P - patient summary Загальний висновок про стан дитини	<ul style="list-style-type: none"> □ Коротко описує причину госпіталізації, або події, що призвели до госпіталізації, перебіг захворювання і плани на лікування □ Відображає глобальний план/цілі для перебування дитини в стаціонарі. Загальний висновок повинен регулярно оновлюватися зі зміною оцінки, діагнозів, а також плану лікування. □ Події, що призвели до госпіталізації можуть бути усуневлені згодом, але ключова причина для госпіталізації повинна озвучуватись, що дозволить медичному персоналу наступної зміни зрозуміти нюанси надання медичної допомоги. 	Причини для госпіталізації у ВІН: - сепсис? - потреба у респіраторній підтримці - значна морфо-функціональна незрілість. Глобальні цілі: - визначення інфекційного статусу; - респіраторна підтримка - підтримання цільового дихального об'єму в межах 4-6 смЗ; - підтримання метаболічної стабільності; - забезпечення нутритивних потреб.
A - action list. План дій (перелік)	<ul style="list-style-type: none"> □ Список «що треба зробити» з визначенням конкретних дій для команди наступної зміни . □ Терміни завершення, рівень пріоритету, хто відповідальний. □ Елемент «нічого робити», якщо ніяких дій не планується . 	- Моніторувати стан дитини з метою виявлення клінічних ознак інфекційного процесу (тахікардія, підвищення температури, порушення перфузії, апное, десатурації тощо). - Продовжувати респіраторну терапію у визначених параметрах. - Фіксувати та відмічати в листах моніторингу апное та зниження сатурації менше за 80%. - Перевірити рівень глюкози. - Збільшити разовий об'єм на 1,0 мл, якщо дитина толерує ентеральне харчування. - Контролювати баланс рідини кожні 8 годин.
S - situation awareness and contingency plans Розуміння ситуації та можливі дії	<ul style="list-style-type: none"> □ Інформованість членів команди про можливий розвиток несприятливих ситуацій з пацієнтом. Команда, що приймає пацієнта, повинна бути готова передбачити зміни в стані пацієнта і реагувати на потенційні події. □ Рекомендації типу «якщо / тоді». □ Членам команди надаються детальні інструкції щодо надання медичної допомоги при очікуваних проблемах або екстремальних ситуаціях з пацієнтом. □ Можливе застосування елемента «ніяких непередбачених обставин не очікується» для стабільних пацієнтів. 	- Якщо рівень глюкози нижче за 2,8 ммоль/л, продовжити корекцію гіпоглікемії згідно Протоколу. - Якщо киснева залежність буде більше за 40%, дати сурфактант-замісний препарат. - Якщо у дитини судоми, ввести фенобарбітал. - Якщо є залишковий вміст більше 50%, збільшення об'єму живота більше, ніж на 2 см за останні 8 годин, відмінити одне ентеральне годування.

Продовження таблиці 1

<p>S - synthesis by receiver Розуміння одержаної інформації членами команди наступної зміни</p>	<p>Члени команди наступної зміни:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> демонструють, що інформація ними сприйнята і є зрозумілою ; <input type="checkbox"/> мають можливість уточнити деякі питання; <input type="checkbox"/> приймають активну участь у процесі передачі зміни; <input type="checkbox"/> мають рекомендації щодо зміни тактики лікування залежно від зміни стану пацієнта; <input type="checkbox"/> знають основні пріоритети ключових дій і планів на випадок непередбачених обставин. 	
---	--	--

Вважаємо, що відносно щоденного міжпрофесійного обходу, який є ключовою подією під час якої обговорюється, узгоджується план стратегічних та тактичних дій на наступні 12-24 години з членами усієї команди

[17] повинні висуватись такі ж самі вимоги, але час на їх обговорення повинен бути значно більшим. Саме під час щоденних обходів слід обговорювати з медсестрами ключові аспекти догляду за пацієнтами (рис.2).

Ключові аспекти догляду за пацієнтами, які слід обговорювати з медсестрами під час щоденних обходів

- Ендотрахеальна трубка – фіксація, на якій глибині (профілактика незапланованої екстубації, пневмотораксу).
- Парентеральне харчування/інфузійна терапія – узгодження її складових, об'єму, цільового балансу на наступне чергування (профілактика екстравазації та інших ускладнень).
- Ентеральне харчування – обговорення тактики при засвоєнні або зниженій толерантності (профілактика НЕК).
- Седация і знеболення - узгодження плану седації та знеболень, намагання відійти від седації, якщо це можливо (профілактика артеріальної гіпотензії).
- Обговорення стану шкіри, зміни положень тіла, наявності датчиків, їх потреба (профілактика пролежнів).
- Обговорення необхідності венозної лінії (профілактика катетер-асоційованих інфекцій кровообігу).
- Обговорення цільового дихального об'єму (профілактика пневмотораксу, волюмтрави, БЛД).

Рис 2. Ключові аспекти догляду за пацієнтами, які слід обговорювати з медсестрами під час щоденних обходів.

Висновки

Таким чином, для зменшення частоти медичних помилок під час лікування новонароджених потрібно розробляти та запроваджувати паперові/електронні зовнішні та внутрішні комунікаційні протоколи передачі зміни, інтегрувати в електронну карту розвитку новонароджено-

го (історію хвороби) розроблені комунікаційні протоколи, навчати лікарів-інтернів сучасним пакетним рішенням передачі зміни лікарям наступної зміни.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Nagpal K, Abboudi M, Fischler L, Schmidt T, Vats A, Manchanda C, et al. Evaluation of postoperative handover using a tool to assess information transfer and teamwork. *Ann Surg.* 2011;253(4):831-7.
2. The Joint Commission. Sentinel Event [Internet]: Sentinel event statistics data: root causes by event type. [updated 2011 Sept 27; cited 2017 Nov 2]. Available from: http://www.jointcommission.org/sentinel_event_statistics.
3. Horwitz LI, Meredith T, Schuur JD, Shah NR, Kulkarni RG, Jenq GY. Dropping the baton: a qualitative analysis of failures during the transition from emergency department to inpatient care. *Ann Emerg Med.* 2009;53(6):701-710.e4. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.05.007.
4. Kitch BT, Cooper JB, Zapol WM, Marder JE, Karson A, Hutter M, et al. Handoffs causing patient harm: a survey of medical and surgical house staff. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2008;34(10):563-70.
5. Graham KL, Marcantonio ER, Huang GC, Yang J, Davis RB, Smith CC. Effect of a Systems Intervention on the Quality and Safety of Patient Handoffs in an Internal Medicine Residency Program. *J Gen Intern Med.* 2013;28(8):986-93. doi: 10.1007/s11606-013-2391-7.
6. Arora VM, Johnson JK, Meltzer DO, Humphrey HJ. A theoretical framework and competency-based approach to improving handoffs. *Qual Saf Health Care.* 2008;17(1):11-4. doi: 10.1136/qshc.2006.018952.
7. Horwitz LI, Moin T, Krumholz HM, Wang L, Bradley EH. What are covering doctors told about their patients? Analysis of sign-out among internal medicine house staff. *Qual Saf Health Care.* 2009;18(4):248-55. doi: 10.1136/qshc.2008.028654.
8. Johnson JK, Arora VM. Improving clinical handovers: creating local solutions for a global problem. *Qual Saf Health Care.* 2009;18(4):244-5. doi: 10.1136/qshc.2009.032946.
9. Starmer AJ, Spector ND, Srivastava R, West DC, Rosenbluth G, Allen AD, et al. Changes in medical errors after implementation of a handoff program. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1803-12. doi: 10.1056/NEJMsa1405556.

10. Farnan JM, Paro JA, Rodriguez RM, Reddy ST, Horwitz LI, Johnson JK, et al. Hand-off education and evaluation: piloting the observed simulated hand-off experience (OSHE). *J Gen Intern Med.* 2010;25(2):129-34. doi: 10.1007/s11606-009-1170-y.

11. Li P, Ali S, Tang C, Ghali WA, Stelfox HT. Review of computerized physician handoff tools for improving the quality of patient care. *J Hosp Med.* 2013;8(8):456-63. doi: 10.1002/jhm.1988.

12. Wayne JD, Tyagi R, Reinhardt G, Rooney D, Makoul G, Chopra S, et al. Simple standardized patient handoff system that increases accuracy and completeness. *J Surg Educ.* 2008;65(6):476-85. doi: 10.1016/j.jsurg.2008.06.011.

13. U.S. Department of Health & Human Services. TeamSTEPSTM [Internet]. USA.gov: The U.S. Government's Official Web Portal. 2013 [updated 2013 Nov 19; cited 2017 Nov 2]. Available from: <http://teamsteps.hhrq.gov>.

14. Patterson ES, Roth EM, Woods DD, Chow R, Gomes JO. Handoff strategies in settings with high consequences for failure: lessons for health care operations. *Int J Qual Health Care.* 2004;16(2):125-32. doi: 10.1093/intqhc/mzh026.

15. Riesenber LA, Leitzsch J, Little BW. Systematic review of handoff mnemonics literature. *Am J Med Qual.* 2009;24(3):196-204. doi: 10.1177/1062860609332512.

16. The Accreditation Council for Graduate Medical Education. Common Program Requirements [Internet]. Chicago, Illinois, United States; 2016 [updated 2016 Nov 9; cited 2017 July 1]. Available from: <http://www.acgme.org/acgmeweb/tabid/429/ProgramandInstitutionalAccreditation/CommonProgramRequirements.aspx>.

17. Custer JW, White E, Fackler JC, Xiao Y, Tien A, Lehmann H, et al. A qualitative study of expert and team cognition on complex patients in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:278-84.

КОММУНИКАЦИОННЫЕ ПРОТОКОЛЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

А.И. Белорус, Р.Н. Федосюк, Е.М. Ковалёва

ВГОЗУ «Украинская
стоматологическая
академия»

(г. Полтава, Украина)

ДУ «Украинский институт стратегических
исследований МОЗ Украины»
(г. Киев, Украина)

Резюме

Введение. Межпрофессиональная, междисциплинарная передача информации о состоянии пациента стала важной составляющей лечебно-диагностического процесса. Недополучение или искажение важной клинической информации во время передачи смены является ведущей причиной возникновения медицинских ошибок, сентинельных (пограничных) и неожиданных событий, которые закончились смертью или серьезными телесными повреждениями, или имели риск их возникновения.

Цель. Обосновать потенциальные направления повышения уровня безопасности пациентов в неонатальных отделениях перинатального центра путем аргументирования и разработки стандартов в межпрофессиональных и междисциплинарных коммуникационных протоколах.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели проведен контент-анализ рекомендательной базы Совета Европы, касающейся безопасности медицинской помощи, и релевантных материалов Первого национального конгресса по безопасности пациентов, прошедшего в г. Киеве 29-30 ноября 2012, изучен зарубежный опыт по внедрению Первой и Второй глобальных инициатив ВОЗ по безопасности пациентов в медицинскую практику разных стран мира и проведено исследование отдельных аспектов межпрофессиональной и междисциплинарной коммуникации в неонатальных клиниках развитых стран мира.

Результаты исследования. Освещены основные причины возникновения неблагоприятных событий вследствие недополучения или искажения информации пациента во время передачи смены, основными из которых являются: большой объем передаваемой информации относительно коррекции и изменений тактики лечения пациента, наличие промежуточного этапа передачи смены, низкое качество передачи вербальной информации и минимальный уровень нужной информации

COMMUNICATION PROTOCOLS AS A TOOL FOR IMPROVING THE SAFETY OF NEWBORNS DURING THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT PROCESS

A.I. Belorus, R.M. Fedosiuk, O.M. Kovalova

Higher State Educational Establishment of Ukraine
«Ukrainian Medical Stomatological Academy»
(Poltava, Ukraine)

State Enterprise «Ukrainian Institute of Strategic
Studies of the Ministry of Public Health of Ukraine»
(Kiev, Ukraine)

Summary

Introduction. The inter-professional, interdisciplinary transmission of information about the patient's condition has become an important part of the diagnostic and treatment process. Failure to receive or distortion of important clinical information during the handoffs is the leading cause of medical errors, sentinel and unexpected events that have ended in death or serious bodily harms, or had a risk of their occurrence.

The aim of the research is to substantiate the potential directions of increasing the safety level for patients at neonatal departments of the perinatal centre by developing the standards for inter-professional and interdisciplinary communication protocols.

Materials and methods of the research. To achieve the goal: a) the content analysis of the Council of Europe Recommendations on the safety of medical care and related materials from the First National Congress on patients safety, held in Kyiv on November 29-30, 2012, was conducted; b) the foreign experience in the implementation of the First and Second global initiatives of WHO on patients safety in medical practice of different countries of the world was studied, and c) some aspects of inter-professional and interdisciplinary communication at neonatal clinics of developed countries of the world were examined.

Results of the research. The main reasons for the occurrence of adverse events as a result of lack or distortion of the patient's information during the handoffs have been highlighted. The main reason is a significant amount of handoffs in the patient's treatment, the presence of an intermediate stage of the handoffs, low quality of the transmission of verbal information and the minimum level of required information in structured paper communication protocols. The main strategies for improvement of inter-professional and interdisciplinary communications are offered: a) standardization of the process of information transfer; b) the development of a structural template for

в структуризованих бумажних комунікаційних протоколах. Предложені основні стратегії для удосконалення міжпрофесійних і міждисциплінарних комунікацій: а) стандартизація процесу передачі інформації; б) розробка структурного шаблону комунікаційного протокола; в) комунікаційні тренінги і г) використання мнемотехніки для стандартизації передачі змін. Розроблено шаблон зовнішнього міждисциплінарного комунікаційного протокола, який дозволяє мінімізувати прогалини в передачі інформації між різними спеціалістами при транспортуванні новонародженого з закладу II рівня в заклад III рівня. Представлений міжпрофесійний комунікаційний протокол, в якому вказані всі ключові аспекти догляду за новонародженими, які слід обговорювати з медсестрами.

На основі пакетного рішення I-PASS інструмента обґрунтовані і розроблені основні структурні компоненти внутрішнього комунікаційного протокола з прикладами його застосування в неонатальній практиці. Визначено 5 основних складових: I - illness severity (тяжкість захворювання), P - patient summary (загальний висновок про стан дитини), A - action list (план дій), S - situation awareness and contingency plans (розуміння ситуації і можливі дії); S - synthesis by receiver (розуміння отриманої інформації членами команди наступної зміни).

Висновки. Зростає потреба в розробці і впровадженні в роботу неонатальних відділень бумажних / електронних зовнішніх і внутрішніх комунікаційних протоколів для передачі зміни в межах одного відділення. Показано необхідність інтеграції в електронну карту новонародженого (історію хвороби) розроблених комунікаційних протоколів і навчання лікарів-інтернів використанню сучасних пакетних рішень передачі змін лікарям наступної зміни.

Ключові слова: комунікаційний протокол; міжпрофесійне взаємодія; інформаційна помилка; інформаційна безпека.

Контактна інформація:

Ковальова Олена Михайлівна – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна.

Контактна адреса: вул. Уютна, буд.28, кв.54, м. Полтава, 36038, Україна.

Контактний телефон: +380505786436

e-mail: slcogor@yandex.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2458-6865>

Researcher ID: H-6559-2017

Контактна інформація:

Ковалева Елена Михайловна - д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии №1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина.

Контактный адрес: ул. Уютная, д.28, кв.54., г. Полтава, 36038, Украина.

Контактный телефон: +380505786436

e-mail: slcogor@yandex.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2458-6865>

Researcher ID: H-6559-2017

Contact Information:

Kovalova Olena - MD, Professor, Professor of Pediatrics Department №1 with Propaedeutics and Neonatology of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine.

Contact address: Uytynaya str., 28, sq. 54, Poltava, 36038, Ukraine.

Contact phone: +380505786436

e-mail: slcogor@yandex.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2458-6865>

Researcher ID: H-6559-2017

communication protocol; c) communication training; and d) the use of mnemotechnics to standardize the handoff. An external interdisciplinary communication protocol template has been developed which minimizes the gaps in the transfer of information between different specialists when transporting a newborn from the institution of level II to the institution of level III. The proposed interprofessional communication protocol, which outlines all key aspects of medical care of newborns, should be discussed with nurses.

Based on the I-PASS package solution, the main structural components of the internal communication protocol with examples of its application in neonatal practice were substantiated and developed. The five main components were identified: I - illness severity (severity of the disease), P - patient summary (general conclusion about the condition of the child), A - action list, S - situation awareness and contingency plans (understanding of the situation and possible actions); S - synthesis by receiver (understanding the information received by the team members of the next shift).

Conclusions. The need to develop and implement in the work of neonatal departments of paper / electronic external and internal communication protocols for the transfer of duty within one branch is growing. The necessity of integrating the developed communication protocols into the electronic card of the newborn's development (the history of the disease) and the training of interns using modern packet solutions for the shift of doctors to the next change is shown.

Key words: communication protocol; interprofessional interaction; information error; information security.

УДК: 616.1-053.31-036:575.174.015.3
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.6

РОЛЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ ГЕНІВ-КАНДИДАТІВ ENOS, MNSOD2, ADRB1 У РОЗВИТКУ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

*М.О. Гончарь, А.Д. Бойченко,
І.Ю. Кондратова*¹

Харківський національний медичний університет,
Регіональний перинатальний центр¹
(м. Харків, Україна)

Резюме. Вивчення поліморфізму генів проводиться з метою інформування лікарів практичної охорони здоров'я про генетичні дослідження, що можуть використовуватись у клінічній практиці, адже вивчені гени націлюватимуть на пошук раних проявів серцево-судинних розладів. Можливість визначення шляхів корекції визначеної кардіоваскулярної патології зумовлює необхідність та перспективність проведення подальших досліджень, починаючи з неонатального періоду. З метою вивчення частоти зустрічальності генотипів поліморфізму генів-кандидатів ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), мутації 1 мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) та поліморфізму генів $\beta 1$ -адренорецепторів (ADRB1) у новонароджених з груп перинатального ризику у неонатальний період обстежено 186 новонароджених, з них: 102 здорових доношених новонароджених, 25 новонароджених після перенесеної асфіксії, 46 передчасно народжених дітей та 13 новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Виявлено, що частота розподілу генотипів гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) C786T, мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) T49C та $\beta 1$ -адренорецепторів (ADRB1) Ser49Gly у новонароджених з груп перинатального ризику у неонатальний період не відрізняється від здорових новонароджених. Генотип CT ($p < 0,05$) поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) C786T можна вважати одним із предикторів розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених, що потребує подальшого клініко-інструментального співставлення. Інформацію щодо поширеності поліморфізмів генів, асоційованих з розвитком кардіоваскулярних подій, необхідно враховувати при розробці комплексу індивідуальних профілактичних заходів.

Ключові слова: поліморфізм генів; ендотеліальна синтаза оксиду азоту; мітохондріальна супероксиддисмутаза; поліморфізм генів $\beta 1$ -адренорецепторів; новонароджені.

Вступ

На сьогоднішній день активно проводиться пошук генів, особливо визначення однонуклеотидних поліморфізмів, відповідальних за розвиток тієї чи іншої хвороби, а також розшифровка їх взаємодії з розвитком хвороби [1]. Доведено, що генетичні чинники у поєднанні з факторами навколишнього середовища, стилем життя людини можуть приводити до зміни генної експресії та клінічної реалізації успадкованої або набутої патології [2, 3, 4, 5, 6]. Таким чином, генетичний аналіз проводиться з метою визначення ризику розвитку соціально значущих захворювань. До даної категорії слід віднести захворювання серцево-судинної системи, що можуть у майбутньому призвести до розвитку або прогресування міокардіальної дисфункції, серцевої недостатності. Серед генів-кандидатів, що визначають розвиток серцево-судинних захворювань, значуще місце займають поліморфізм генів ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) та $\beta 1$ -адренорецепторів (ADRB1). Доведено роль поліморфізму генів eNOS в регуляції судинного тону, розвитку легеневої гіпертензії [7, 8], що є актуальним при вивченні тривалого функціонування відкритої артеріальної протоки, особливо у передчасно народжених дітей, легеневої гіпертензії на тлі персистуючого фетального кровообігу. Приділяється увага значенню поліморфізму генів SOD₂ у розвитку легеневої гіпертензії та механізмі окислювального стресу [9], що є важливим для більш глибокого розуміння патогенезу розвитку міокардіальної дисфункції у новонароджених,

які перенесли асфіксію. Генетичний поліморфізм ADRB1 можна розглядати як головний регулятор серцевого ритму, що впливає на частоту серцевих скорочень [10], а варіанти генотипів мають різноманітну функціональну активність аденілатциклази та чутливість до стимуляції адреналіном [11], що є одним із головних механізмів гемодинамічної адаптації у постнатальному житті, як для здорових новонароджених, так і дітей груп перинатального ризику. Вивчення поліморфізму генів проводиться з метою інформування лікарів практичної охорони здоров'я про генетичні дослідження, що можуть використовуватись у клінічній практиці, адже вивчені гени націлюватимуть на пошук раних проявів серцево-судинних розладів. Можливість визначення шляхів корекції визначеної кардіоваскулярної патології зумовлює необхідність та перспективність проведення подальших досліджень, починаючи з неонатального періоду.

Мета дослідження

Вивчити частоту зустрічальності генотипів поліморфізму генів-кандидатів ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), мутації 1 мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) та поліморфізм генів $\beta 1$ -адренорецепторів (ADRB1) у новонароджених з груп перинатального ризику у неонатальний період.

Матеріали і методи

До обстеження увійшло 186 новонароджених, з них: 102 здорових доношених новонароджених (I група – група контролю) з гестаційним віком 38-40 тижнів, середньою масою при народженні

3318,9±406,3 г, зростом 50,1±1,6 см, з оцінкою за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині – 8-9 балів, у яких ранній неонатальний період проходив без ускладнень. Основні групи пацієнтів репрезентовані наступними категоріями: II група (n=25) – новонароджені після перенесеної асфіксії, III група (n=46) - передчасно народжені діти, IV група (n=13) - новонароджені із затримкою внутрішньоутробного розвитку.

Матеріалом для молекулярно-генетичного аналізу були зразки дезоксирибонуклеїнової кислоти (геномної ДНК), виділеної з буккального зіскрібка. Для дослідження обрано точка мутації ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) в позиції 786 (C>T) і мутації 1 мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) в позиції 58 (T>C), поліморфізм гену β1-адренорецепторів (ADRB1) в позиції 49 (Ser> Gly). Визначення поліморфізму генів проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). При виділенні використовували набір фірми «Літех» (Росія): «Комплект реагентів для експрес-виділення ДНК з буккального зіскрібка» для виділення ДНК з клітин буккального епітелію. Матері обстежуваних пацієнтів були проінформовані про клінічне дослідження та дали згоду на його проведення.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програми «Microsoft Excel 2010 for Windows». Для визначення частот алельних варіантів генів застосовувався закон Харді-Вайнберга. Порівняння досліджуваних груп за кількісними ознаками здійснювалося за допомогою критеріїв Манна-Уїтні. Різниця показників вважалася достовірною при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що у здорових доношених новонароджених частота генотипу CC eNOS гена (C786T) виявилася у 6,8% (n=7) дітей, CT генотипу – у 67,7% (n=68) (p≤0,05) дітей та TT генотипу – у 25,5% (n=26) обстежених. Частота виявлення генотипів відповідає даним, отриманим у дорослій популяції серед здорових осіб [12, 13, 14]. За даними літератури, існують значні расові та етнічні відмінності в розподілі поліморфізму eNOS [6, 15, 16]. Частота алельних варіантів C і T гена NOS (C786T) становила 0,41 та 0,59 відповідно, що до-тримувалося рівноваги Харді-Вайнберга.

При вивченні поліморфізму (T58C) гена мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) встановлено наявність наступних генотипів: TT – 55,9% (n=57) (p≤0,05), TC – 32,4% (n=33), CC – 11,7% (n=12) відповідно. За даними Ming Xu та співавтор. (2017) [17] при обстеженні 530 здорових осіб встановлено зустрічальність генотипів TT – 80,37%, TC – 18,68% та CC – 0,94%, що декілька відрізняється від наших даних за частотою генотипів TC та CC, але даний факт можна пояснити расовою приналежністю та кількістю пацієнтів, що увійшли до вибірки. Розподіл частоти алелів поліморфізму (T58C) гена мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) становив T – 0,72 (p≤0,05) та C – 0,28, що відповідало рівноваги Харді-Вайнберга.

Розподіл генотипів поліморфізму гена β1-адренорецепторів (ADRB1) (Ser49Gly) представлено носіями генотипу AG (Ser49Gly) – 25,5% (n=26), AA (Ser49Ser) – 52,0% (n=53) (p≤0,05) і GG (Gly49Gly) – 22,5% (n=23) у обстежених осіб. Робіт про вивчення поліморфізму (Ser49Gly) гену β1-адренорецепторів (ADRB1) у дитячій популяції ми не зустріли, тому орієнтувалися на дані, що є характерними для дорослого населення: генотип AG (Ser49Gly) – 30,7%, AA (Ser49Ser) – 67,3% та GG (Gly49Gly) – 2% (p≤0,05) [11]. Достовірних відзнак між генотипами в дорослій та дитячій популяції не отримано. Розподіл алелів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Частота зустрічальності алелів складала 0,65 і 0,35 для алелів A і G відповідно.

Достовірних відмінностей в розподілі генотипів серед дітей з груп перинатального ризику при порівнянні з групою контролю виявлено не було (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл генотипів досліджуваних поліморфних варіантів генів у основних групах і групі контролю

Ген	Поліморфізм	Розподіл генотипів (%)				
		Генотип	Група контролю	Основні групи		
				I група (n=102)	III група (n=46)	IV група (n=13)
ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS)	C786T	CC	7 (6,8%)	3 (12%)	7 (15,2%)	1 (7,7%)
		CT	68 (67,7%)#	13 (52%)	26 (56,5%)#	10 (76,9%)#
		TT	26 (25,5%)	9 (36%)	13 (28,3%)	2 (15,4%)
мутація 1 мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2)	T58C	TT	57 (55,9%)#	22 (88%)#	32 (69,6%)#	12 (92,3%)#
		TC	33 (32,4%)	1 (4%)	8 (17,4%)	1 (7,7%)
		CC	12 (11,7%)	2 (8%)	6 (13%)	-
β1-адренорецепторів (ADRB1)	Ser49Gly	AA	53 (52,0%)#	16 (64%)#	16 (34,8%)	10 (76,9%)#
		AG	26 (25,5%)	2 (8%)	13 (28,3%)	-
		GG	23 (22,5%)	7 (28%)	17 (36,9%)	3 (23,1%)

- вірогідність відмінностей між внутрішньогруповими генотипами, (p<0,05).

Викликає клінічний інтерес наявність вірогідних відзнак серед частоти зустрічальності гомозигот по першому алелю – генотип ТТ поліморфізму мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) T58C, генотип AA β 1-адренорецепторів (ADRB1) Ser49Gly та гетерозигот ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS) C786T – генотип СТ. Отримані дані дозволяють припустити, що генотип СТ гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) C786T має патогенетичне значення у розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених, що потребує подальшого клініко-інструментального співставлення. В той же час, генотип ТТ гена мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) T58C та генотип AA гена β 1-адренорецепторів (ADRB1) Ser49Gly можна вважати генотипами «дикого типу», тобто такого, що є найбільш широко представленим в даній популяції [18]. Отже, генотип СС гена мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) T58C та генотип GG гена β 1-адренорецепторів (ADRB1) Gly49Gly можна вважати одними з предикторів розвитку кардіоваскулярних подій у майбутньому.

За прогнозами провідних фахівців медицини, нова концепція медицини XXI століття – це система П4-Медицина (P4-Medicine): Предиктивна (передбачувальна), Попереджувальна (профілактична), партисипаторна (participatory) – пацієнт учасник процесу, його інформують, навчають, йому допомагають у виборі, про нього піклуються і Персоналізована (індивідуальна). Системна медицина сприятиме забезпеченню фундаментального розуміння механізмів хвороби і нових підходів до діагностики та терапії. Таким чином, П4-медицина є активним напрямком, що фокусується на пацієнті, прагне до оптимізації стану здоров'я і збирає індивідуальні дані кожної людини [19]. Вивчення поліморфізму генів-канди-

датів розвитку тих чи інших соціально значимих захворювань – це один із перспективних та сучасних напрямів клінічної генетики та практичної кардіології, що може сприятиме розвитку та удосконаленню профілактичних заходів з перших днів життя дитини, розробки лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на мінімізацію виявлених ризиків.

Висновки

1. Генотип СТ гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) C786T можна вважати одним із предикторів розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених.

2. Частота розподілу генотипів гена ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS) C786T, мітохондріальна супероксиддисмутаза (MnSOD2) T58C та β 1-адренорецепторів (ADRB1) Ser49Gly у новонароджених з груп перинатального ризику у неонатальний період не відрізняється від здорових новонароджених.

3. Отримані нами дані про поширеність поліморфізмів генів, асоційованих з розвитком кардіоваскулярних подій, необхідно враховувати при розробці комплексу індивідуальних профілактичних заходів.

Перспективи подальших

наукових досліджень

Вважаємо доцільним провести клініко-інструментальні співставлення стану серцево-судинної системи новонароджених, починаючи з неонатального періоду та в катамнезі 6-12 місяців, з варіантами поліморфізму генів-кандидатів: ендотеліальна синтаза оксиду азоту, мітохондріальна супероксиддисмутаза, поліморфізм гену β 1-адренорецепторів.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Медведев СП, Закиян СМ. Система CRISPR/CAS9 – инструмент для исследования наследственных сердечно-сосудистых заболеваний. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(4-2):113-117.
2. Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, Shiffman D, Cook NR, Ridker PM. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann Intern Med.* 2009;150(2):65-72.
3. Dzida G, Sobstyl J, Puźniak A, Prystupa A, Mosiewicz J. Impact of smoking status on particular genetic polymorphisms associations with cardiovascular diseases. *J Pre-Clin Clin Res.* 2012;6(1):31-34.
4. Terence Prendiville, Patrick Y. Jay, William T. Pu. Insights into the Genetic Structure of Congenital Heart Disease from Human and Murine Studies on Monogenic Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2014 [cited 2017 Sep 19];4(10):a013946. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/4/10/a013946.full.pdf+html>.
5. Muka T, Koromani F, Portilla E, Louise O'Connor A, Bramer WM, Troup J, et al. The role of epigenetic modifications in cardiovascular disease: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2016;212:174-83.
6. Shankarishan P, Borah PK, Ahmed G, Mahanta J. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and the Risk of Hypertension in an Indian Population. *Biomed Res Int.* 2014;2014:793040. doi: 10.1155/2014/793040.
7. Gonchar MO, Konovalova NV, Muratov GR. Mechanisms of myocardial remodeling in adolescents with hypothalamic syndrome of the puberty and arterial hypertension. *Inter collegas journal.* 2016;3(1):13-18.
8. Hoehn T, Stiller B, McPhaden AR, Wadsworth RM. Nitric oxide synthases in infants and children with pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Respir Res.* 2009;10(1):110. doi: 10.1186/1465-9921-10-110.
9. Wedgwood S, Lakshminrusimha S, Czech L, Schumacker PT, Steinhorn RH. Increased p22phox/Nox4 Expression Is Involved in Remodeling Through Hydrogen Peroxide Signaling in Experimental Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(14):1765-76. doi: 10.1089/ars.2012.4766.
10. Рудык ЮС. ХСН и генетический полиморфизм: роль β -адренорецепторов. Серцева недостатність. 2009;2:20-27.
11. Бабенко АЮ, Костарева АА, Гринева ЕН, Савицкая ДА, Солнцев ВН. Вклад распространенных однонуклеотидных полиморфизмов гена β 1-адренорецептора в изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе при тиреотоксикозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2014;10(2):22-31.
12. Серебрянникова СВ, Витковский ЮА. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы (C786T) у больных с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями сетчатки в забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник.* 2012;1:17-21.
13. Majumdar V, Nagaraja D, Karthik N, Christopher R. Association of endothelial nitric oxide synthase gene

polymorphisms with early-onset ischemic stroke in South Indians. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(1):45-53.

14. Букач ОП, Гуша СГ, Ярошенко НО, Бахолдіна ОІ, Олешко ОЯ, Калініченко МВ. Асоціація T-786C поліморфізму гена ендотеліальної оксиду азоту синтази із ревматоїдним артритом у поєднанні з ожирінням, цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.* 2017;5(1):720-7.

15. Tanus-Santos JE, Desai M, Flockhart DA. Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants. *Pharmacogenetics.* 2001;11(8):719-25.

16. Serrano NC, Diaz LA, Casas JP, Hingorani AD, Moreno de Lucca D, Páez MC. Frequency of eNOS polymorphisms in the Colombian general population. *BMC Genet.* 2010;11:54. doi:10.1186/1471-2156-11-54.

17. Min Xu, Lei Han, Chao Yuan, Yong Mei, Hengdong Zhang, Shi Chen, et al. Role for functional SOD2 polymorphism in pulmonary arterial hypertension in a Chinese population. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(3):E266. doi:10.3390/ijerph14030266.

18. Арефьев ВА, Лисовенко ЛА. *Англо-русский толковый словарь генетических терминов.* Москва: Изд-во ВНИРО; 1995. 407с.

19. Hood L. Interview with Leroy Hood. *Bioanalysis.* 2013;5(12):1475-8. doi:10.4155/bio.13.119.

РОЛЬ ВАРИАбельНОСТИ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ eNOS, MnSOD2, ADRB1 В РАЗВИТИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

М.А. Гончарь, А.Д.Бойченко, І.Ю.Кондратова ¹

Харьковский национальный медицинский
университет,
Региональный перинатальный центр ¹
(г. Харьков, Украина)

Резюме. Изучение полиморфизма генов проводится с целью информирования врачей практического здравоохранения о генетических исследованиях, которые могут использоваться в клинической практике, а изученные гены должны нацеливать на поиск ранних проявлений сердечно-сосудистых расстройств. Возможность определения путей коррекции выявленной кардиоваскулярной патологии вызывает необходимость и перспективность проведения дальнейших исследований, начиная с неонатального периода. С целью изучения частоты встречаемости генотипов полиморфизма генов-кандидатов эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), мутации 1 митохондриальной супероксиддисмутазы (MnSOD2) и полиморфизм генов β 1-адренорецепторов (ADRB1) у новорожденных из групп перинатального риска в неонатальный период обследовано 186 новорожденных, из них: 102 здоровых доношенных новорожденных, 25 новорожденных после перенесенной асфиксии, 46 недоношенных детей и 13 новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Выявлено, что частота распределения генотипов гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) C786T, митохондриальной супероксиддисмутазы (MnSOD2) T49C и β 1-адренорецепторов (ADRB1) Ser49Gly у новорожденных из групп перинатального риска в неонатальный период не отличается от здоровых новорожденных. Генотип CT ($p < 0,05$) полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) C786T можно считать одним из предикторов развития сердечно-сосудистых расстройств у новорожденных, что требует дальнейшего клинико-инструментального сопоставления. Информацию о распространенности полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием кардиоваскулярных событий, необходимо учитывать при разработке комплекса индивидуальных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: полиморфизм генов; эндотелиальная синтаза оксида азота; митохондриальная супероксиддисмутазы; полиморфизм генов β 1-адренорецепторов; новорожденные.

© «Неонатология, хирургия та перинатальна медицина», 2017
© М.О. Гончарь, А.Д. Бойченко, І.Ю. Кондратова, 2017

THE ROLE OF VARIABILITY OF CANDIDATE GENES eNOS, MnSOD2, ADRB1 IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN NEWBORN

M.O. Gonchar, A.D. Boichenko, I.Yu. Kondratova ¹

Kharkiv National Medical University, Regional
Perinatal Center ¹
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. The study of gene polymorphism has been carried out to inform health care practitioners on genetic studies that can be used in clinical practice, and the genes under investigations aim at finding early manifestations of cardiovascular disorders. The possibility of determining the ways of correction of the detected cardiovascular pathology necessitates the prospect of further research starting from the neonatal period. To study the frequency of occurrence of genotypes of endothelial nitric oxide (eNOS) gene candidates polymorphism, mitochondrial superoxide dismutase (MnSOD2) 1 mutation and β 1-adrenoreceptor (ADRB1) gene polymorphism in neonatal infants from perinatal risk groups the study involved examination of 186 newborns: 102 healthy full-term newborns, 25 newborns after asphyxia, 46 premature newborns and 13 newborns with intrauterine growth retardation. The study showed that the frequency of distribution of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) C786T genotypes, mitochondrial superoxide dismutase (MnSOD2) T49C and β 1-adrenergic receptor (ADRB1) Ser49Gly in newborns from perinatal risk groups in the neonatal period did not differ from healthy neonates. The CT genotype ($p < 0.05$) of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphism C786T can be considered one of the predictors of cardiovascular development in newborns, which requires further clinical and instrumental comparison. Information on the prevalence of polymorphisms of genes associated with the development of cardiovascular events should be considered when developing a set of individual preventive measures.

Key words: gene polymorphism; endothelial nitric oxide synthase; mitochondrial superoxide dismutase; polymorphism of β 1-adrenergic receptor genes; newborns.

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© M.O. Gonchar, A.D. Boichenko, I.Yu. Kondratova, 2017

Надійшло до редакції 10.10.2017
Підписано до друку 03.12.2017

УДК: УДК 618.29:616.9-056.716+616-053.3-07
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.7

ЕНТЕРОВІРУСИ ЯК ПРИЧИНА ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ ПЛОДУ ТА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*І.І.Редько, Н.Т.Івахненко,
О.М.Чакмазова*

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
(м. Запоріжжя, Україна)

Резюме

Вступ. Внутрішньоутробні інфекції залишаються актуальною проблемою сучасної перинатології і відносяться до групи захворювань, діагностика яких пов'язана з певними труднощами. Кількість збудників внутрішньоутробних інфекцій при анте-, інтра- та перинатальному інфікуванні практично не обмежена. Проте, одне з перших місць належить збудникам вірусних інфекцій, з яких найбільшу зацікавленість мають ентеровіруси, так як доведено трансплацентарний (вертикальний) шлях інфікування плода та новонароджених. Значущість ентеровірусів у патології плода та новонародженого лишається до кінця невивченою, оскільки відсутня верифікація серотипів ентеровірусів у вагітних та новонароджених.

Мета – визначити вплив ентеровірусів на стан плода та новонародженого на підставі верифікації циркулюючих серотипів ентеровірусів, визначення факторів ризику перинатального анамнезу, особливостей клінічного перебігу внутрішньоутробної ентеровірусної інфекції.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх новонароджених з підозрою на внутрішньоутробне інфікування в перші 3 доби життя. Предметом дослідження стала група з 224 новонароджених з вродженими вірусними інфекціями, серед яких внутрішньоутробна ентеровірусна інфекція верифікована у 108. Використовували методи загальноклінічні та спеціального дослідження. Специфічна діагностика внутрішньоутробної ентеровірусної інфекції проводилася за допомогою культурального методу, полімеразної ланцюгової реакції та модифікованої реакції зв'язування комплексу із застосуванням полі- та моновалентних ентеровірусних діагностичних сироваток на імуноферментному аналізаторі. Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були кров із пуповинної та периферійної вен, фекалії. Статистична обробка проводилася з обчисленням параметричних та непараметричних критеріїв.

Результати досліджень. У 224 дітей з вродженими вірусними інфекціями при верифікації етіологічного збудника внутрішньоутробну ентеровірусну інфекцію діагностовано у 108 (48,2%), серед яких доношених було 54 (50,0%) та недоношених – 54 (50,0%). Визначено, що в більшості випадків ентеровіруси верифіковано в асоціації з іншими збудниками внутрішньоутробних вірусних інфекцій (мікст-форми) – у 91 (84,3%): асоціація з респіраторними вірусами – у 33 (36,3%), зі збудниками TORCH-групи – у 27 (29,7%), з бактеріальними збудниками – у 31 (34,0%) та у вигляді моноінфекції – у 17 (15,7%) На підставі лабораторного дослідження вперше визначена роль різних серологічних типів ентеровірусів в структурі вроджених ентеровірусних інфекцій у новонароджених, серед яких переважали серотипи ентеро 68-71 – у 67 (62,0%), ЕСНО – у 32 (29,6%) та Коксакі В – у 15 (13,9%). Найбільш тяжкий перебіг інфекції відзначено у недоношених. Найтяжчий перебіг внутрішньоутробної ентеровірусної інфекції з летальним завершенням спостерігали в новонароджених при асоціації Коксакі В6 з бактеріальними збудниками та вірусом грипа.

Висновки. На підставі специфічних методів діагностики визначено роль різних серотипів ентеровірусів в патології плода та новонароджених. Найчастішими факторами перинатального ризику щодо реалізації внутрішньоутробної ентеровірусної інфекції у новонароджених є наявність гострої респіраторної вірусної інфекції у вагітної, загроза переривання вагітності, дострокові пологи, анемія, плацентарна дисфункція, преєклампсія. Доведено, що ентеровіруси викликають як вісцеральні форми ураження (серотипи Коксакі В та ЕСНО) так і субклінічні форми інфекції (серотипи ентеро-68-71) у новонароджених. Підвищена частота (48,2%) виділення ентеровірусів у новонароджених з внутрішньоутробними вірусними інфекціями, особливості тяжкості клінічного перебігу, мотивує проведення ранньої лабораторної діагностики при вісцеральних та генералізованих формах внутрішньоутробних інфекцій.

Ключові слова: внутрішньоутробна ентеровірусна інфекція; перинатальні фактори ризику; новонароджені; діагностика.

Вступ

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) залишаються актуальною проблемою сучасної перинатології і відносяться до групи захворювань, діагностика яких пов'язана з певними труднощами [1, 2, 3]. Відсутність специфічних клінічних проявів, можливість виникнення мікст-асоційованих інфекцій роблять проблему точної верифікації збудника ВУІ та визначення адекватних підходів до лікування особливо актуальною [1, 2, 3, 4]. Кількість збудників ВУІ при анте-, інтра- та перинатальному інфі-

куванні практично не обмежена [3, 4, 5 6]. Проте, одне з перших місць належить збудникам вірусних інфекцій, з яких найбільшу зацікавленість мають ентеровіруси. Останні роки на фоні глобальної ерадикації поліомієліту відмічається збільшення ролі неpolіомієлітних серотипів ентеровірусів у виникненні ентеровірусних захворювань серед населення, включаючи високий ризик інфікування вагітних, передавання інфекції від матері до плода. Доведено трансплацентарний (вертикальний) шлях інфікування плода та новонароджених.

Вірогідність ризику внутрішньоутробного інфікування плоду пов'язано здебільше не з гострою інфекцією під час вагітності, а з персистуючою формою ентеровірусної інфекції у вагітної. Значущість ентеровірусної інфекції в патології плода та новонародженого лишається до кінця не вивченою [5, 7, 8, 9]. Значущість ентеровірусів в патології плоду та новонародженого в Україні залишається також не вивченою, так як відсутні статистичні дані щодо верифікації серотипів ентеровірусів у вагітних та новонароджених.

Мета – визначити вплив ентеровірусів на стан плода та новонародженого на підставі верифікації циркулюючих серотипів ентеровірусів, визначення факторів ризику перинатального анамнезу, особливостей клінічного перебігу внутрішньоутробної ентеровірусної інфекції.

Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх новонароджених з підозрою на ВУІ в перші 3 доби життя. Серед обстежених у 224 дітей верифіковано вроджені вірусні інфекції (ВВІ), серед яких вроджена ентеровірусна інфекція (ВЕІ) визначена у 108 (48,2%).

Використовували методи загальноклінічні та спеціального дослідження. Специфічна діагностика ВЕІ проводилася за допомогою культурального методу з використанням курячих ембріонів (HEL), полімеразної ланцюгової реакції та модифікованої

реакції зв'язування комплементу (м-РЗК) із застосуванням полі- та моновалентних ентеровірусних діагностичних сироваток на імуноферментному аналізаторі. Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були кров із пуповинної та периферійної вен, фекалії.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з обчисленням параметричних та непараметричних критеріїв.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед загальної кількості обстежених дітей з підозрою на ВУІ вроджені вірусні інфекції верифіковано у 224 (31,6%), серед яких ВЕІ діагностовано у 108 (48,2%). Визначено, що в більшості випадків ентеровіруси верифіковано в асоціації з іншими збудниками внутрішньоутробних вірусних інфекцій (мікст-форми) – у 91 (84,3%): асоціація з респіраторними вірусами – у 33 (36,3%), зі збудниками TORCH-групи – у 27 (29,7%), з бактеріальними збудниками – у 31 (34,0%) та у вигляді моноінфекції – у 17 (15,7%). Доношених було 54 (50,0%) та недоношених – 54 (50,0%).

На підставі специфічних методів діагностики вперше визначено роль різних серологічних типів ентеровірусів в структурі ВЕІ у новонароджених, серед яких переважали серотипи ентеро 68-71 – у 67 (62,0%), ЕСНО – у 32 (29,6%) та Коксакі В – у 15 (13,9%). Сполучення двох серотипів ентеровірусів спостерігали у 12 (11,1%) дітей та їх матерів (табл. 1).

Таблиця 1

Визначення серологічних типів ентеровірусів серед обстежених новонароджених з вродженими вірусними інфекціями (n = 224)

Серотип ентеровірусу	Кількість хворих	
	Абс.	%
1	2	3
Коксакі В6	10	4,5
Коксакі В3	5	2,3
ЕСНО 6	15	6,7
ЕСНО 11	2	0,89
ЕСНО 15	4	1,78
ЕСНО 20		
5	2,3	
ЕСНО 25	5	2,3
ЕСНО 30	1	0,4
Ентеро-68	18	8,0
Ентеро-69	20	8,9
Ентеро-70	22	9,8
Ентеро-71	7	3,1

При вивченні материнського анамнезу встановлено, що серед ускладнень вагітності переважали гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), які вагітні жінки частіше переносили у III триместрі вагітності ($p < 0,05$). При цьому обтяжений перебіг вагітності та пологів відмічався не тільки у вагітних з маніфестними формами гострої респіраторної інфекції, але і з інтапаратними формами.

Несприятливим фактором для плоду також була наявність у більшості жінок загострень хронічних генітальних та екстрагенітальних інфекцій під час

даної вагітності, лікування яких або не проводилося, або проводилося без ефективної санації, про що може свідчити високий відсоток недоношених у групах із мікст-вірусними та вірусно-бактеріальними інфекціями. В усіх випадках спостерігали обтяжений перебіг антенатального періоду: ГРВІ – у 49 (45,5%), загроза переривання вагітності – у 47 (43,7%), анемія – у 27 (25,0%), плацентарна дисфункція – у 25 (23,2%), прееклампсія – у 18 (16,6%) із статистично достовірною різницею з контрольною групою ($p < 0,05$).

Гістологічне дослідження послідів показало, що при ВЕІ характерно наявність неспецифічних запальних змін (базальний децидуїт, віллузит) та різні варіанти порушення трансплацентарного кровообігу, що впливає на прогнозування тяжкості перебігу інфекцій у новонароджених.

Результати досліджень підтверджують наукові дані, що вірусні інфекції, для яких характерно персистуючий перебіг, проявляються не тільки специфічними вісцеральними формами, але й субклінічними формами. Враховуючи, що ентеровіруси в більшості випадків асоціюють з іншими збудниками ВУІ, клінічний перебіг ВЕІ характеризувався поліморфізмом клінічних симптомів. За результатами гістологічних досліджень послідів встановлено, що ентеровіруси впливають на порушення трансплацентарного кровообігу, що сприяє внутрішньоутробній гіпоксії плоду та гіпоксії новонародженого, що відповідно підтверджується високим відсотком недоношених та дітей з малою масою при народженні – 62 (57,3%).

Встановлено, що серед етіологічних чинників інфекції у недоношених провідними були серотипи Коксаки В та ентеро-68-71, у доношених – ЕСНО 6, 11, 15, 20, 25. Доведено, що при ВЕІ характерні специфічні ураження з боку серцево-судинної системи (ССС) – вроджені кардити – 15 (13,9%), вроджені вади серця – 17 (15,6%) (ДМПП, ДМШП, стеноз легеневої артерії - ізольовані або в комбінації). Верифікація ентеровірусів асоціюється з вторинними кардіопатіями у 38 (35,2%) - дисметаболичні або токсикогіпоксичні кардіоміопатії. При субклінічних формах ВЕІ з нетяжким перебігом були характерні кон'югаційні жовтяниці із тяжким перебігом та ураження ЦНС з синдромами

підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та синдромом пригнічення. Найбільш тяжкий перебіг інфекції відзначено у недоношених за умов асоціації з бактеріальними збудниками та респіраторними вірусами (вірус грипу, аденовірус, РС-вірус) при вісцеральних та генералізованих формах інфекції. Летальність відзначена у 2 недоношених в пізньому неонатальному періоді з генералізованими формами при верифікації Коксаки В 6 з бактеріальними збудниками, грипом та цитомегаловірусом.

Висновки

1. На підставі специфічних методів діагностики визначено роль різних серотипів ентеровірусів в патології плода та новонароджених.

2. Підвищена частота (48,2%) виділення ентеровірусів у новонароджених з вродженими вірусними інфекціями, особливості клінічного перебігу внутрішньоутробної ентеровірусної інфекції мотивує проведення ранньої лабораторної діагностики при вісцеральних та генералізованих формах внутрішньоутробних інфекцій.

3. Найчастішими факторами перинатального ризику розвитку внутрішньоутробної ентеровірусної інфекції у новонароджених є наявність ГРВІ у вагітних, загроза переривання вагітності, дострокові пологи, анемія, плацентарна дисфункція, прееклампсія.

4. Встановлено, що внутрішньоутробна ентеровірусна інфекція проявляється не тільки у вигляді вісцеральних або генералізованих форм, які асоціюються переважно з Коксаки В та ЕСНО, але й у вигляді субклінічних форм, викликаних серотипами ентеро 68-71.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Знаменської ТК, редактор. Neonatology: textbook. Київ: Асоціація неонатологів України, Макарів: Софія; 2012. 780с.
2. Шунько ЄС, редактор. Неонатологія: національний підручник. У 2-х т. Київ; 2015; Т 2. 640с.
3. Запорожан ВМ, редактор. Акушерство та гінекологія: підручник. У 4 т. Київ; 2013. В: Т 2 Неонатологія. Розділ 5 Інфекційні хвороби, специфічні для пери- і неонатального періоду; с. 636-732.
4. Sue G, Boyer MN, Kenneth M Boyer MD. Update on TORCH Infections in the newborn Infant. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2004;4(1):70-80. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2004.01.001>.
5. Marino T, Laartz B, Smith SE, Gompf SG, Allabout K, Marinez JE, et al. *Viral Infections and Pregnancy* [Internet]. Medscape Reference; 2014 [updated 2017 May 02 ; cited 2017 Sep 16]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/235213-overview>
6. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):74-98. doi: 10.1128/CMR.00032-09.
7. Caserta MT. Overview of Enterovirus Infections [Internet]. 2016 [updated 2016 Aug; cited 2017 Sep 16]. Available from: <http://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/enteroviruses/overview-of-enterovirus-infections>
8. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardosa MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1097-105.
9. Adams MG, King AMQ, Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2013). *Arch Virol*. 2013;158(9):2023-30. doi: 10.1007/s00705-013-1688-5.

**ЭНТЕРОВИРУСЫ КАК ПРИЧИНА
ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ
ПЛОДА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
НОВОРОЖДЕННЫХ**

И.И. Редько, Н.Т. Ивахненко, Е.Н. Чакмазова

**ГЗ «Запорожская медицинская академия
последипломного образования МЗ Украины»
(г. Запорожье, Украина)**

Резюме

Вступление. Внутриутробные инфекции остаются актуальной проблемой современной перинатологии и относятся к группе заболеваний, диагностика которых связана с определенными трудностями. Количество возбудителей внутриутробных инфекций при ante-, intra- и перинатальном инфицировании практически не ограничено. Однако, одно из первых мест принадлежит возбудителям вирусных инфекций, среди которых наибольшую заинтересованность имеют энтеровирусы, так как доказано трансплацентарный (вертикальный) путь инфицирования плода и новорожденных. Значимость энтеровирусов в патологии плода и новорожденных остается до конца не изученной, так как отсутствует верификация серотипов энтеровирусов у беременных и новорожденных.

Цель – изучить влияние энтеровирусов на состояние плода и новорожденного на основании определения циркулирующих штаммов энтеровирусов, факторов риска перинатального анамнеза, особенностей клинического течения внутриутробной энтеровирусной инфекции.

Материалы и методы. Проведено клинично-лабораторное обследование 834 матерей и их новорожденных с подозрением на внутриутробное инфицирование в первые 3 дня жизни. Предметом исследования стала группа из 224 новорожденных с врожденными вирусными инфекциями, среди которых внутриутробная энтеровирусная инфекция верифицирована у 108. Использовали методы общеклинические и специального исследования. Специфическая диагностика внутриутробной энтеровирусной инфекции проводилась с помощью культурального метода, полимеразной цепной реакции и модифицированной реакции связывания комплемента с использованием поли- и моновалентных энтеровирусных диагностических сывороток на иммуноферментном анализаторе. Материалом для обследования у детей и матерей были пуповинная и периферическая кровь, фекалии. Статистическая обработка проводилась с вычислением параметрических и непараметрических критериев.

Результаты исследований. У 224 детей с врожденными вирусными инфекциями при верификации этиологического возбудителя внутриутробную энтеровирусную инфекцию диагностировано у 108 (48,2%), среди которых доношенных было 54 (50,0%) и недоношенных – 54 (50,0%). Установлено, что в большинстве случаев энтеровирусы верифицированы в ассоциации с другими возбудителями внутриутробных инфекций (микст-формы) – у 91 (84,3%): ассоциация с респираторными вирусами – у 33 (36,3%), с возбудителями TORCH-группы – у 27 (29,7%) и с бактериальными возбудителями – у 31 (34,0%). На основании лабораторной диагностики впервые определена роль различных серологических типов энтеровирусов в структуре врожденных вирусных инфекций у новорожденных, среди которых преобладали серотипы энтеро 68-71 – у 67 (62,0%), ECHO – у 32 (29,6%) и Коксаки В – у 15 (13,9%). Наиболее тяжелое течение инфекции наблюдалось у недоношенных детей. Тяжелое течение внутриутробной энтеровирусной инфекции с летальным исходом наблюдали у новорожденных при ассоциации Коксаки В6 с гриппом и бактериальными возбудителями.

Выводы. Наиболее частыми факторами перинаталь-

**ENTEROVIRALES AS A REASON
OF INTRAUTERINE
INFECTIONS OF FETUS
AND NEONATAL DISEASES**

I.I. Redko, N.T. Ivakhnenko, O.M. Chakmazova

**SI Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate
Education Ministry of Public Health of Ukraine
(м. Zaporizhzhia, Ukraine)**

Summary

Introduction. Intrauterine infections remain an urgent issue of modern Perinatology and belong to the group of diseases diagnosis of which is associated with some difficulties. The number of causative agents of intrauterine infections in case of ante-, intra- and perinatal infection is practically unlimited. However, one of the first places belongs to pathogens of viral infections with enteroviruses being of the most interest, as a transplacental (vertical) way of infection the fetus and neonates was proved. The significance of enteroviruses in the pathology of the fetus and neonate is unknown, since there is no verification of serotypes of enteroviruses in pregnant women and neonates.

The objective is to determine the effect of enteroviruses on the fetus and neonate based on the verification of circulating enteroviruses serotypes, the definition of risk factors of the perinatal anamnesis, clinical course of intrauterine enteroviral infection.

Materials and methods. Clinical and laboratory examination of 834 mothers and their sick neonates with suspected intrauterine infections in the first 3 days of life was conducted. The subject of the study was a group of 224 infants with congenital viral infections. Intrauterine enteroviral infection was verified in 108 cases. General clinical and special methods of research were used. Specific diagnosis of intrauterine enteroviral infection was made using the cultural method, polymerase chain reaction and the modified reaction of complement binding with the use of poly- and monovalent enteroviral diagnostic sera on the enzyme-immunoassay analyzer. Material for examination of children and mothers was the blood taken from the umbilical and peripheral veins and feces. Statistical processing was carried out with the computation of parametric and nonparametric criteria.

The results of the research. In 224 children with congenital viral infections during verification of an etiological pathogen, prenatal enteroviral infections was diagnosed in 108 cases (48.2%), including 54 (50.0%) mature and 54 (50.0%) premature ones. In most cases enteroviruses were verified in association with other intrauterine enteroviral pathogens (mixed forms) in 91 (84.3%): in association with respiratory viruses in 33 (36.3%), with the causative agents of TORCH-group in 27 (29.7%), with bacterial pathogens in 31 (34.0%) and in the form of mono-infection in 17 (15.7%) neonates. On the basis of laboratory examinations the role of various serological types of enteroviruses in the structure of congenital viral infections in neonates was identified for the first time, with serotypes of entero 68-71 – in 67 (62.0%), echo – in 32 (29.6%) and Coxsackie B – in 15 (13.9%) predominating. The most severe course of infection was observed in premature infants. The most severe course of intrauterine enteroviral infection with the fatal outcome was observed in neonates in case of association of Coxsackie B6 with bacterial pathogens and influenza virus.

Summary. On the basis of specific diagnostic methods, the role of various enteroviruses serotypes in the pathology of the fetus and neonates was identified. The most common perinatal risk factors for the development of intrauterine enteroviral infection in neonates are the presence of acute respiratory viral infections in pregnant women, abortion, premature labor, anemia, placental dysfunction, preeclampsia. The fact that enteroviruses cause visceral

ного риска развития внутриутробной энтеровирусной инфекции у новорожденных является наличие острой респираторной вирусной инфекции у беременной, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, анемия, плацентарная дисфункция, преэклампсия. Установлено, что энтеровирусы вызывают как висцеральные формы поражения (серотипы Коксаки В, ЕСНО), так и субклинические формы инфекций (серотипы энтеро-68-71) у новорожденных. Повышенная частота (48,2%) выделения энтеровирусов у новорожденных с внутриутробными вирусными инфекциями, особенности клинического течения внутриутробной энтеровирусной инфекции мотивирует проведение ранней лабораторной диагностики при генерализованных и висцеральных формах внутриутробных инфекций.

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

Контактна інформація:

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

Контактна адреса: вул. Шкільна, буд. 25, кв. 379, м.Запоріжжя, 69003, Україна.

Контактний телефон: +380505614125

e-mail: redkoirina61@gmail.com

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

Контактная информация:

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

Контактный адрес: ул. Школьная, д. 25 кв. 379, г.Запорожье, 69003, Украина.

Контактный телефон: +380505614125

e-mail: redkoirina61@gmail.com

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

forms of lesions (serotypes of Coxsackes B and ECHO) as well as subclinical forms of infection (serotypes of entero-68-71) in newborns was proved. Increased frequency (48,2%) of enteroviral isolation in neonate patients with intrauterine enteroviral infections, peculiarities of the severe clinical course motivate early diagnosis in case of visceral and generalized forms of intrauterine infections.

Key words: Intrauterine Enteroviral Infection; Perinatal Risk Factors; Neonates; Diagnosis.

Contact Information:

Redko Iryna - MD, Professor, 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" (Zaporozhye, Ukraine)

Contact address: Shkolnay str., 25, ap.379, Zaporozhye, 69003, Ukraine.

Contact phone: +380505614125

e-mail: redkoirina61@gmail.com

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

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© І.І.Редько, Н.Т.Івахненко, О.М.Чакмазова, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© I.I. Redko, N.T. Ivakhnenko, O.M. Chakmazova, 2017

Надійшло до редакції 06.10.2017
Підписано до друку 03.12.2017

УДК: 616-053.4-007/-008-07-02:618.3-06:613.81
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.8

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ, ЯКІ ВЖИВАЮТЬ АЛКОГОЛЬ

О.О. Різа, Н.М. Коновалова

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

Резюме. У статті представлено аналіз перебігу перинатального періоду 85 дітей, матері яких вживають алкоголь. При поступленні дітей від матерів, які вживають алкоголь, у медичній документації існує брак інформації щодо перебігу вагітності та пологів у зв'язку із асоціальним способом життя таких жінок. Лікарями не уточнюється провідний комплекс проявів перинатальної дії алкоголю на дитину, а іноді, взагалі не описуються його клінічні прояви. Перинатальний період дітей, народжених від матерів, які вживають алкоголь, характеризувався низкою несприятливих чинників дії на плід, зокрема соціального, токсичного й інфекційного походження. Токсична дія алкоголю спричинила затримку внутрішньоутробного розвитку у 41 дитини та на розвиток вроджених дефектів у 44 з 85 дітей. Передчасне народження відбулося у 47 дітей. Жорстоке поводження з дітьми відзначено у двох випадках. Автори вважають, що діти, народжені від матерів, які вживають алкоголь, потребують ранньої діагностики розладів фетоалкогольного спектру та ретельного медичного спостереження.

Ключові слова: діти; розлади фетоалкогольного спектру.

Вступ

Пренатальний вплив алкоголю є провідною запобіжною причиною вроджених вад та інвалідності. Розлад алкогольного спектра (РФАС) - термін, який використовується для опису фізичних, психічних, поведінкових та когнітивних ефектів, які можуть виникнути у осіб з пренатальним впливом алкоголю [1, 2]. РФАС не є діагностичним терміном, але включає групу специфічних захворювань з легкими та тяжкими фенотипами [3]: алкогольний синдром плоду (ФАСП), частковий алкогольний синдром плоду (ЧАСП), неврологічні розлади внаслідок пренатального впливу алкоголю (НРПА), нейро-поведінкові розлади, пов'язані з експозицією пренатального алкоголю (НП-ПЕА), вроджені дефекти, пов'язані з алкоголем (ВДПА) [4 - 6].

Споживання алкоголю під час вагітності є поширеним явищем. Так, Centers for Disease Control and Prevention Surveillance (США) повідомили що 10,2% вагітних жінок в США вживають алкоголь [7]. Епідеміологія вживання алкоголю в Україні не визначена. Останнім часом все більше ця проблема цікавить науковців та клініцистів, оскільки публікуються результати численних опитувань вагітних жінок [8].

На теперішній час безпечний рівень споживання алкоголю під час вагітності не визначено, але, оскільки алкоголь є тератогеном, який впливає на ріст і розвиток плода на всіх стадіях вагітності, національні рекомендації багатьох країн та медичні товариства рекомендують повне утримання від алкоголю під час вагітності [9].

Мета і завдання дослідження: вивчити особливості перебігу перинатального періоду у дітей, які зазнали дії алкоголю внаслідок вживання його матерями під час вагітності.

Матеріали та методи

Нами проведено ретроспективно аналіз перебігу вагітності матерів та неонатального періоду летальних випадків у 85 дітей раннього віку, на-

роджених від матерів, які вживають алкоголь та які перебували в КЗОЗ «Харківський обласний спеціалізований будинок дитини №1» (ХОСБД №1) упродовж 2011 – лютий 2017 рр. Серед них 45 хлопчиків та 40 дівчаток. Вивчали особливості перинатального анамнезу, перебіг неонатального періоду, фізичний розвиток дітей при народженні. Дітей було розділено на групи: I група – діти з ВДПА (n=44) та II група – діти з ФАСП без вроджених дефектів (n=41). Для статистичного опрацювання матеріалу використовувався пакет програми STATISTICA 7.0.

Результати та їх обговорення

Більше половини дітей – 55 (64,7%) надійшло до ХОСБД №1 на першому році життя: у віці до 6-х місяців – 41 дитина, у віці 6-12 місяців – 14 дітей, понад 12 місяців – 30 дітей. У медичній документації дітей були свідчення про те, що їхні матері зловживають алкоголь та позбавлені батьківського піклування. Серед них 53 (62,3%) дитини були мешканцями сільської місцевості.

Оскільки багато жінок не перебували під медичним наглядом та деякі з них мали пологи поза медичним закладом, іноді пологи відбувалися в стадії алкогольного сп'яніння. Інформацію стосовно перинатального анамнезу було проаналізовано із медичної документації (виписних епікризів з карти розвитку дитини) дитячих стаціонарів. Особливості перинатального анамнезу дітей, народжених від матерів, які вживають алкоголь, наведено в табл. 1.

Інформацію щодо оцінки за шкалою Апгар на перших хвилинах життя з'ясовано лише у 26 дітей I групи та у 19 дітей II групи. Медіанами та інтерквартильним розмахом оцінки за шкалою Апгар були відповідні значення 8 [7;8] та 8 [6; 8]. Помірну асфіксію в пологах мали 2 (7,6%) дитини I групи та 4 (21%) дитини II групи (p=0,2141). Тяжку асфіксію в пологах не зареєстровано.

Бронхолегенева дисплазія, внутрішньошлункові крововиливи II-IV ступеня, перивентрикулярна лейкомаляція 2 стадії біла діагностована

у 4 (4,7%), 6 (7,0%) та 2 (2,3%) дітей обох груп відповідно в пізній неонатальний період.

Отже, відмінностей перинатального анамнезу у дітей з ВДПА та ФАСП не визначено.

Подальший аналіз проводився для визначення гестаційного віку при народженні у дітей груп

спостереження. ВООЗ класифікує дітей в залежності від гестаційного віку: пізні недоношені діти, помірно недоношені діти, дуже недоношені діти, екстремально недоношені діти [10]. Розподіл дітей, народжених від матерів, які зловживають алкоголем, наведено в табл.2.

Таблиця 1

Перинатальний анамнез дітей, народжених від матерів, які вживають алкоголь

Ознака	Групи, Абс. (%)		p
	I група, n=44	II група, n=41	
Пренатальний анамнез			
Жінка не перебувала під медичним спостереженням	21 (47,7)	21 (51,2)	0,7859
Сифіліс, трихомоніаз, гонорея, Z21	3 (6,8)	5 (12,2)	0,4324
Туберкульоз	3 (6,8)	4 (9,7)	0,6205
Психічні захворювання жінки	2 (4,5)	1 (2,4)	0,2886
Тютюнопаління	5 (11,3)	3 (7,3)	0,5229
Третя та більше за рахунком вагітність	29 (65,9)	25 (60,9)	0,6334
Інтранатальний анамнез			
Пологи поза медичного закладу	7 (15,9)	7 (17,0)	0,9015
Операція кесарського розтину	2 (4,5)	1 (2,4)	0,2886
Синдром меконіальної аспірації	2 (4,5)	1 (2,4)	0,2886
Передчасні пологи	24 (54,5)	23 (56,0)	0,9264
СЗВУР:	22 (50,0)	19 (46,3)	0,7132
симетричний варіант	10 (22,7)	13 (31,7)	0,3549
асиметричний варіант	12 (27,2)	6 (14,6)	0,1800
Ранній неонатальний анамнез			
ШВЛ	17 (38,6)	18 (43,9)	0,6413
Вроджена пневмонія	5 (11,3)	5 (12,2)	0,8855
Судомний синдром	4 (9,0)	1 (2,4)	0,1653
Абстинентний синдром	2 (4,5)	1 (2,4)	0,2886
Анемія	20 (45,4)	23 (56,0)	0,3137

Інформацію щодо оцінки за шкалою Апгар на перших хвилинах життя з'ясовано лише у 26 дітей I групи та у 19 дітей II групи. Медіанами та інтерквартильним розмахом оцінки за шкалою Апгар були відповідні значення 8 [7;8] та 8 [6; 8]. Помірну асфіксію в пологах мали 2 (7,6%) дитини I групи та 4 (21%) дитини II групи (p=0,2141). Тяжку асфіксію в пологах не зареєстровано.

Бронхолегенева дисплазія, внутрішньошлункові крововиливи II-IV ступеня, перивентрикулярна лейкомаляція 2 стадії біла діагностована

у 4 (4,7%), 6 (7,0%) та 2 (2,3%) дітей обох груп відповідно в пізній неонатальний період.

Отже, відмінностей перинатального анамнезу у дітей з ВДПА та ФАСП не визначено.

Подальший аналіз проводився для визначення гестаційного віку при народженні у дітей груп спостереження. ВООЗ класифікує дітей в залежності від гестаційного віку: пізні недоношені діти, помірно недоношені діти, дуже недоношені діти, екстремально недоношені діти [10]. Розподіл дітей, народжених від матерів, які зловживають алкоголем, наведено в табл.2.

Таблиця 2

Перинатальний анамнез дітей, народжених від матерів, які вживають алкоголь

Тижні	Групи, Абс. (%)		p
	I група, n=44	II група, n=41	
>37	20 (45,4)	18 (43,9)	0,9264
34-37	13 (29,5)	11 (26,8)	0,7604
32- <34	4 (9,0)	6 (14,6)	0,3956
28-<32	5 (11,3)	4 (9,7)	0,8810
22-<28	2 (4,5)	2 (4,8)	0,8204

Частота народження в різні терміни вагітності дітей з вродженими дефектами, асоційованими з пренатальним алкоголем, не відрізняється від частоти народження в різні терміни вагітності дітей без вроджених дефектів на тлі вживання жінкою алкоголю під час вагітності.

Вплив пренатального алкоголю може призвести до структурних вроджених дефектів, які зазвичай виникають у поєднанні з іншими клінічними даними ФАСП [11]. Наступним кроком було визначення структурних вроджених дефектів у дітей з ВДПА (табл.3).

Таблиця 3

Вроджені дефекти, пов'язані з алкоголем

Клінічна ознака	Абс., (%)
Центральна нервова система (13):	
мікроцефалія	8 (18,2)
кісти паренхіми мозку	2 (4,5)
аномалія Арнольда-Кіарі	1 (2,2)
агенезія мозолистого тіла	1 (2,2)
гідроцефалія	1 (2,2)
Скелет (29):	
дисплазія тазостегнових суглобів	10 (22,7)
плосковальгусна деформація стоп	8 (18,2)
ущелина верхньої губи і твердого піднебіння	5 (11,3)
кіфосколиоз	4 (9,0)
дефект носової перетинки	1 (2,2)
полідактілія	1 (2,2)
Серцево-судинна система (23):	
дефект міжпередсердної перегородки	9 (20,4)
дефект міжшлуночкової перегородки	3 (6,8)
відкрита артеріальна протока	3 (6,8)
атрезія трьохстулкового клапану	1 (2,2)
аномальна хорда лівого шлуночка	7 (15,9)
Сечостатева система (11):	
Гіпоспадія/епіспадія	2 (4,5)
вірільний синдром	2 (4,5)
пієлектазія	2 (4,5)
вроджений свищ сечового міхура	1 (2,2)
гідронефроз	1 (2,2)
дисплазія нирок	1 (2,2)
поперекова дистопія правої нирки	1 (2,2)
водянка правого яєчка	1 (2,2)
Органи зору та слуху (20):	
езотропія	8 (18,2)
атрофія зорових нервів	7 (15,9)
мікрофтальмія	1 (2,2)
більмо	1 (2,2)
двобічний птоз	1 (2,2)
двобічна сенсоневральна тугоухість	2 (4,5)
Інші (24):	
пупочна кила	11 (25,0)
пахова кила	2 (4,5)
гемангіома (лівої скроневої області, правого плеча, гомілок, обличчя, множинні)	6 (13,6)
телеангіектазії	2 (4,5)
вроджений стридор	3 (6,8)

Генетичне обстеження дозволило у 1 дитини діагностувати синдром П'єра-Робена, у 2-х дітей – спадкові факоматози.

Варто зазначити, що дві дитини з ВДПА надійшли в ХОСБД №1 з травмами внаслідок насильства батьків: одна дитина - із закритою черепно-мозковою травмою, друга – з переломом плечової кістки, що потребує вивчення та профілактики синдрому жорстокого поводження з дітьми.

Ще один момент, на який хотілося б наголосити, це діагностика фенотипічних варіантів РФАС. У клінічних діагнозах та медичній документації жодній дитині не було відмічено ФАСП, або ЧАСП, або НРПА, або ВДПА. У більшості дітей

зазначено було ФАС, у решти – вживання жінкою алкоголю, позбавлення батьківських прав, незважаючи на клінічні прояви РФАС.

Як зазначають декілька досліджень, факторами материнської та психосоціальної небезпеки для РФАС є низький рівень освіти; великий материнський вік; великі за рахунком вагітність та пологи; викидні та мертвонародження; погане харчування матері під час вагітності; наявність РФАС у попередніх дітей; тютюнопаління; проблеми психічного здоров'я; соціальна ізоляція, включаючи життя в сільській місцевості під час вагітності; насильство; вживання алкоголю та іншими членами сім'ї матері; бідність. Незважаючи

на ці фактори ризику, всі жінки ризикують народжувати дитину з РФАС, якщо вони споживають алкоголь під час вагітності. [11, 12, 13].

Ще одним з проявів синдрому жорстокого поводження з дитиною є усвідомлене вживання алкоголю під час вагітності, яке призводить до народження дитини з вродженими дефектами. Результати систематичного огляду та мета-аналізу, проведеного у 2011 році, хоча й не показали значного збільшення ризику низького ваги дитини або народження маленького для гестаційного віку малюка для споживання алкоголю до 10 г чистого алкоголю на день або збільшення кількості передчасного народження алкоголю до 18 г чистого алкоголю на день, ризик цих наслідків поступово збільшувався і став статистично значущим при збільшенні споживання алкоголю [14]. Але цей огляд не оцінював ризик пошкодження плоду, пов'язаного з алкоголем (ВДПА, ФАС), що є важливим обмеженням до висновків мета-аналізу. Крім того, дослідження, включені в метааналіз, спиралися на самостійні повідомлення про споживання алкоголю та не враховували особливості вживання алкоголю. Таким чином, він не містив остаточної інформації про ризики, пов'язані з легким помірним пренатальним алкоголем.

Серед інших факторів, тератогенні ефекти можуть відрізнятися залежно від кількості та характеру вживання алкоголю, генетики матері та плода, віку материнства, материнського харчування та куріння [11 - 15].

Якщо у дитини відсутні дефекти розвитку, а мати вживала алкоголь під час вагітності, то які інші, так звані «мінорні» особові риси та незначні вроджені аномалії, та з якою частотою вони зустрічаються? Ці аномалії не включено в діагностичні критерії ФАС, але вивчено на когорті 370 дітей, зокрема: гіпоплазія середньої частини обличчя (58%), складки «епікант» (55%); зменшення відстані між зіницями (≤ 25 -й перцентиль)

(55%); плаский носовий міст (48%); зміна конфігурації долоні (47%); клинодактилія п'ятого пальця (40%); довгий фільтр (≥ 90 -й перцентиль) (33%); розвернуті ніздрі (2%); камптодактилія (31%); зменшення відстані між кутами очей (≤ 25 -й перцентиль) (28%); птоз (17%); деформація вуха (15%); страбизм (9%); обмежена ліктьова супінація (8%); гіпопластичні нігті (6%); мікроаномалії серця (17%); (6 %); гіпертрихоз (5%) [16].

Висновки

1. При поступленні дітей від матерів, які вживають алкоголь, у медичній документації відмічається брак інформації щодо перебігу вагітності та пологів у зв'язку з асоціальним способом життя таких жінок.

2. Лікарями не уточнюється провідний комплекс проявів перинатальної дії алкоголю на дитину, а іноді, взагалі не описуються його клінічні прояви.

3. Перинатальний період дітей, народжених від матерів, які вживають алкоголь, характеризувався низкою несприятливих чинників дії на плід, соціального, токсичного та інфекційного походження.

4. Токсична дія алкоголю спричинила затримку внутрішньоутробного розвитку у 41 дитини та на розвиток вроджених дефектів у 44 з 85 дітей.

5. Передчасне народження відзначено у 47 дітей.

6. Жорстоке поводження відмічено у двох дітей.

7. Діти, народжені від матерів, які вживають алкоголь, потребують ранньої діагностики розладів фетоалкогольного спектру та ретельного медичного спостереження.

Перспективами подальшого дослідження

мають бути визначення особливостей розвитку дітей раннього віку з розладами фетоалкогольного спектру.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

- Bertrand J, Floyd RLL, Weber MK. Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(11):1-10.
- British Medical Association. Alcohol and pregnancy: Preventing and managing fetal alcohol spectrum disorders [Internet]. 2007 Jun [updated 2016 Feb 11]; 85p. Available from: <http://www.bma.org.uk/working-for-change/improving-and-protecting-health/alcohol/alcohol-and-pregnancy>
- American Academy of Pediatrics. Fetal Alcohol Spectrum Disorders Program. Common definition [Internet]. [cited 2017]. Available from: <http://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/fetal-alcohol-spectrum-disorders-toolkit/Pages/Common-Definitions.aspx>.
- Cook JL, Green CR, Lilley CM, Anderson SM, Baldwin ME, Chudley AE, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ*. 2016;188(3):191-7. doi: 10.1503/cmaj.141593.
- Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154256. doi: 10.1542/peds.2015-4256.
- Neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure. In: American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington: VA; 2013.798 p.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age--United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(28):534-8.
- Tan CH, Denny CH, Cheal NE, et al. Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age - United States, 2011-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:1042.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Health Care for Underserved Women. Committee opinion no. 496: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2 Pt 1):383-8. doi:10.1097/AOG.0b013e31822c9906.
- Preterm birth. WHO [Internet]. [updated 2017 Nov; cited 2017 Nov]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
- Popova S, Lange S, Shield K, Mihic A, Chudley AE, Mukherjee RA, et al. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):978-87. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01345-8.
- O'Connor MJ, Whaley SE. Brief intervention for alcohol use by pregnant women. *Am J Public Health*. 2007;97(2):252-8. doi: 10.2105/AJPH.2005.077222.

13. Chambers CD, Yevtushok L, Zymak-Zakutnya N, Korzhynskyy Yu, Ostapchuk L, Akhmedzhanova D, Chan PH, et al. Prevalence and Predictors of Maternal Alcohol Consumption in Two Regions of Ukraine. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(4):1012-19.

14. Patra J, Bakker R, Irving H, et al. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-A systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2011;118(12):1411-21. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03050.x.

15. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais A-S, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics* 2016;138(2):e20154256. doi:10.1542/peds.2015-4256.

16. Douzgou S, Breen C, Crow YJ, Chandler K, Metcalfe K, Jones E, et al. Diagnosing fetal alcohol syndrome: new insights from newer genetic technologies. *Arch Dis Child.* 2012;97(9):812-7. doi:10.1136/archdischild-2012-302125.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ДЕТЕЙ, РОЖДЕННИХ ОТ МАТЕРЕЙ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЬ

Е.А. Рига, Н.М. Коновалова

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

Резюме. В статье представлен анализ течения перинатального периода 85 детей, матери которых употребляют алкоголь. При поступлении детей от матерей, употребляющих алкоголь, в медицинской документации имеется недостаток информации о течении беременности и родов в связи с асоциальным образом жизни таких женщин. Врачами не уточняется ведущий комплекс проявлений перинатального действия алкоголя на ребенка, а иногда, вообще не описываются его клинические проявления. Перинатальный период детей, рожденных от матерей, употребляющих алкоголь, характеризовался рядом неблагоприятных факторов воздействия на плод, в том числе, социального, токсического и инфекционного происхождения. Токсическое действие алкоголя привело к задержке внутриутробного развития у 41 ребенка и на развитию врожденных дефектов у 44 из 85 детей. Преждевременное рождение имело место у 47 детей. Жестокое обращение было в двух случаях. Авторы считают, что дети, рожденные от матерей, употребляющих алкоголь, требуют ранней диагностики расстройств фетоперинатального спектра и тщательного медицинского наблюдения.

Ключевые слова: дети; расстройства фетоперинатального спектра.

Контактна інформація:

Рига Олена Олександрівна - д.мед.н., професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).
Контактна адреса: Бульвар С.Грицевця, буд.11, кв.42, м. Харків, 61143, Україна.
Контактний телефон: +380662884409
e-mail: yeletskayaelena@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-3914>
Researcher ID: U-2881-2017

Контактная информация:

Рига Елена Александровна - д.мед.н., профессор кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина).
Контактный адрес: Бульвар С.Грицевца, д.11, кв.42., г. Харьков, 61143, Украина.
Контактный телефон: +380662884409
e-mail: yeletskayaelena@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-3914>
Researcher ID: U-2881-2017

CHARACTERISTICS OF THE PERINATAL PERIOD OF CHILDREN FROM MOTHERS CONSUME ALCOHOL

O.O. Riga, N. M. Konovalova

Kharkiv National Medical University,
Ministry of Health of Ukraine
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. The article presents the analysis of the course of the perinatal period of 85 children whose mothers consume alcohol. In the case of children from mothers who use alcohol, there is a shortage of information on the course of pregnancy and childbirth in the medical documentation due to the ancillary lifestyle of such women. Doctors do not specify the leading complex of manifestations of perinatal effects of alcohol on a child, and sometimes, at all, do not describe its clinical manifestations. The perinatal period of children born from mothers consume alcohol was characterized by a number of adverse effects on the fetus, social, toxic and infectious origin. The toxic effect of alcohol had influence on the delay of fetal growth in 41 children and congenital defects in 44 of 85 children. Premature birth occurred in 47 children. The child abuse took place in two children. The authors believe that children born from mothers consume alcohol need in early diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders and thorough medical observation.

Key words: children; fetal alcohol spectrum disorders

Contact Information:

Riga Olena - MD, Professor of Department of Pediatrics №1 and Neonatology of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).
Contact address: boulevard S.Grytsevtsa, 11, apt. 42, Kharkiv, 61143, Ukraine.
Contact phone: +380662884409
e-mail: yeletskayaelena@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-3914>
Researcher ID: U-2881-2017

УДК 616-053.32:613.953.11
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.9

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ У ДІТЕЙ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА ПРИ НАРОДЖЕННІ

*І.В. Сидоренко, Є.Є. Шунько,
Ю.Ю. Краснова*

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

Резюме

Вступ. Грудне вигодовування - «золотий стандарт» у доношених новонароджених. Передчасно народжені діти, зокрема діти з дуже малою масою тіла, у зв'язку з незрілістю нездатні до вигодовування безпосередньо грудьми матері відразу після народження, тому відкритим залишається питання про стан грудного вигодовування у цих немовлят.

Мета. Проаналізувати вигодовування у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при народженні на момент виписки з перинатального центру та протягом першого року життя. Визначити фактори впливу на грудне вигодовування.

Матеріали і методи. В основу даної роботи покладено аналіз ентерального годування 145 передчасно народжених немовлят з дуже малою масою тіла при народженні

Результати. Використання назогастрального зонда підвищує частку вигодовування безпосередньо грудьми (BP= 2,8, 95%, ДІ: 1,9-4,3). Частота вигодовування виключно грудьми на момент виписки не залежить від статі дитини $\chi^2=0,11$ ($\phi=0,44$, $p=0,74$), а також факторів материнського анамнезу, зокрема багатоплідних пологів $\chi^2=0,68$ ($\phi=0,27$, $p=0,41$), застосування допоміжних репродуктивних технологій $\chi^2=0,34$ ($\phi=0,38$, $p=0,55$), шляху родорозрішення $\chi^2=3,5$ ($\phi=0,05$, $p=0,06$), кількості пологів $\chi^2=3,3$ ($\phi=0,15$, $p=0,34$), віку матері. Виключно грудне вигодовування у віці 6 місяців становить 59,4 % у дітей, які вигодовувались грудьми на момент виписки.

Висновки. Використання назогастрального зонда в період становлення самостійного смоктання, сприяє вигодовуванню грудьми на момент виписки у дітей з дуже малою масою тіла при народженні. Безпосереднє вигодовування грудьми допомагає зберегти грудне вигодовування на високому рівні протягом першого року життя у передчасно народжених дітей.

Ключові слова: грудне вигодовування, новонароджений, передчасно народжені діти, дуже мала маса тіла

Вступ

Короткотермінові наслідки недостатнього або надмірного харчування новонароджених - підвищена вразливість до інфекційних захворювань, підвищена чутливість до пошкоджень легень, викликаних порушеннями репарації тканин та м'язовою слабкістю, а також зменшенням дозрівання кишечника. Все більше усвідомлюється, що неправильне харчування або стримування росту в ранньому віці суттєво впливають на кілька фізіологічних та метаболічних аспектів протягом усього життя [1]. «Золотим стандартом» в харчуванні новонароджених вважається грудне молоко.

Здорові доношені немовлята, в яких вигодовування безпосередньо у грудьми розпочато протягом 24-48 годин після народження, частіше продовжують грудне вигодовування протягом 6 місяців, ніж ті, які отримували будь-яке грудне молоко і/або суміш в ранньому післяпологовому періоді. Важливою для цих немовлят є підтримка та заохочення ініціювання грудного вигодовування безпосередньо з грудей [2]. Глибоко недоношені діти у зв'язку з морфо-функціональною незрілістю органів і систем відразу після народження не здатні зазвичай отримувати шляхом смоктання і засвоювати необхідний для росту об'єм харчування. Стрес внаслідок передчасного народження немовляти, пізнє зізджування і недостатня просвітня робота родопомічного закладу можуть формувати негативну домінуючу, що пригнічує вироблення грудного молока. Систематичне зізджування та

контакт матері і передчасно народженої дитини допомагають підтримати лактацію. «Метод кенгуру» сприяє укріпленню діади матір-дитина і формуванню позитивного досвіду виходжування немовляти[3,4].

Вигодовування передчасно народжених немовлят грудним молоком розпочинається через харчовий шлунковий зонд. Коли вони дозрівають і розпочинають смоктати, поступово вводиться їжа іншими методами. Зазвичай вигодовування у таких дітей відбувається зіздженням грудним молоком або сумішшю з пляшечки. Однак, використання пляшечок під час встановлення грудного вигодовування є основою постійних дискусій[5].

Зазвичай годуванню з пляшечки надають перевагу у передчасно народжених дітей, в яких недостатня координація смоктання, дихання, і ковтання, оскільки вважається, що даний метод менш енергозатратний. Проте існують повідомлення, що смоктання грудей вимагає менше сил, ніж годування з пляшки. Перистальтичні рухи язика, які відмічаються при стандартній моделі смоктання грудей, ініціюють перистальтику травного тракту, одночасно є тригером ковтальних рухів[6].

Згідно результатів метааналізу Collins та ін.(2016), докази від низької до середньої якості свідчать про те, що догодовування з чашки на грудному вигодовуванні збільшує кількість і тривалість грудного вигодовування. На сьогодні недостатньо доказів з приводу використання лише зонда для доповнення грудного вигодовування в

передчасно народжених немовлят [5].

Є повідомлення про те, що якщо у лікарні не встановлене грудне вигодовування або ж вигодовування в недостатньому об'ємі і мати не в змозі достатньо зцідити грудного молока, щоб підтримувати щоденні потреби, тоді у немовляти може сформуватися дезорганізація при смоктанні грудей після виски додому [6].

Стан грудного вигодовування, зокрема вільного грудного вигодовування є актуальною проблемою. За результатами проведеного дослідження Дука К.Д.(2017) та ін. вільне вигодовування у доношених новонароджених до 6-місячного віку було у 48 % обстежених дітей, старше 6-місячного віку — у 29,6 % випадків, до 1-річного віку — у 18,4% [7]. Дане питання у передчасно народжених потребує вивчення.

Мета роботи - проаналізувати особливості ентерального годування у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла на момент виписки із перинатального центру та стан грудного вигодовування протягом першого року життя. Визначити фактори впливу на грудне вигодовування.

Матеріали і методи

В основу даної роботи покладено аналіз ентерального годування 145 передчасно народжених немовлят з дуже малою масою тіла при народженні, які народилися і перебували на виходжуванні в Перинатальному центрі м. Києва. В I групу увійшло 115 дітей, що народилися в період з лютого 2015 по травень 2017 року. Групу порівняння (II група) склало 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. В I групі з 3-4 доби життя додатково використовували інфузію жирової емульсії, з метою забезпечення незамінних жирних кислот і додаткової енергії. Також активно використовувались елементи переміжного «метода кенгуру» у усіх дітей.

Усі діти після народження отримували ентеральне харчування через орогастральний зонд. У 37 дітей з I-ї групи після оцінки навичок координації смоктання-дихання-ковтання при відсутності дихальних розладів орогастральний харчовий зонд замінювали на назогастральний зонд Ch/Fr 4. Діти з I-ї групи, що були виписані із перинатального центру на грудному вигодовуванні, розподілені на підгрупи: 1 підгрупа- вигодовування виключно грудьми на момент виски, 2 підгрупа- годування зцідженням грудним молоком з пляшечки на момент виписки.

Проводилось катамнестичне спостереження протягом першого року життя. Проведено аналіз вигодовування немовлят з 1-ї підгрупи: 33 дитини – в 3 місяці, 32 дитини – в 6 місяців, 22 дитини – в 12 міс, та немовлят з 2-ї підгрупи: 25 дитини – в 3 місяці, 16 дитини – в 6 місяців, 10 дитини – в 12 місяців.

Критерії включення у дослідження: діти з ДММТ при народженні (1000–1500 г), що народилися, перебували на виходжуванні та були виписані до-

дому з перинатального центру.

Критеріями виключення були: вроджені вади, що потребували хірургічного лікування, множинні природжені аномалії розвитку, гідроцефалія.

Проведено аналіз різновиду вигодовування на момент виписки та у динаміці протягом першого року життя, та факторів, що можуть впливати на грудне вигодовування. Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою пакету прикладних програм IBM SPSS Statistics.

Результати та їх обговорення

При формуванні навичок самостійного смоктання, необхідною умовою є підбір найбільш оптимального методу догодовування необхідної для росту кількості молока. Проведена оцінка використання орогастрального зонда і/або догодовування з пляшечки, на протигагу використання лише назогастрального зонда як факторів впливу на вигодовування виключно грудьми в момент виписки.

Використання назогастрального зонда значно підвищує частку вигодовування виключно грудьми на момент виписки із перинатального центру (ВР= 2,8, 95%, ДІ: 1,9-4,3).

Для дітей народжених з гестаційним віком (ГВ) 29-32 тижнів використання назогастрального зонда підвищує в 2 рази імовірність вигодовування грудьми матері (ВР=2,3, 95%, ДІ: 1,5-3,6), у дітей народжених з ГВ 27-28тижнів ця тенденція зростає (ВР=4,3, 95%, ДІ:2,3-8,1). Таким чином, чим менший ГВ при народженні тим вагомішим є використання назогастрального зонда, з метою набуття навичок, необхідних для смоктання грудей.

Виявлено, що імовірність вигодовування виключно грудьми на момент виписки не залежала від стагі дитини $\chi^2=0,11$ ($\phi=0,44$, $p=0,74$), а також факторів материнського анамнезу, зокрема багатоплідних пологів $\chi^2=0,68$ ($\phi=0,27$, $p=0,41$), застосування допоміжних репродуктивних технологій $\chi^2=0,34$ ($\phi=0,38$, $p=0,55$), шляху родорозрішення $\chi^2=3,5$ ($\phi=0,05$, $p=0,06$), кількості пологів $\chi^2=3,3$ ($\phi=0,15$, $p=0,34$), віку матері ($p=0,19$)

Частота вигодовування грудним молоком на момент виписки із перинатального центру, також не залежала від материнського анамнезу, а саме: багатоплідних пологів $\chi^2=0,41$ ($\phi=0,52$, $p=0,84$), застосування допоміжних репродуктивних технологій $\chi^2=0,23$ ($\phi=0,48$, $p=0,63$), шляху родорозрішення $\chi^2=0,3$ ($\phi=0,39$, $p=0,57$), кількості пологів $\chi^2=1,87$ ($\phi=0,11$, $p=0,6$), віку матері.

Частка вигодовування грудним молоком знаходиться на достатньо високому рівні і не відрізняється в групах (Таблиця). Але вигодовування виключно грудьми матері значно вище дітей I-ї групи. Не зважаючи на значну варіацію тривалості виходжування при різних типах вигодовування, достовірної різниці між групами не спостерігається. Не виявлено достовірного впливу різновиду вигодовування на тривалість виходжування в I-й і II-й групах також при проведенні попарного аналізу всередині груп. Найтриваліше виходжування і найвищий постконцептуальний вік (ПКВ) спостерігались у дітей на вигодовуванні грудьми в II-й групі.

Характеристика вигодовування на момент виписки із перинатального центру

Група	Різновид вигодовування	n	P (%)	Тривалість виходжування		ГВ		ПКВ	
				M	SD	M	SD	M	SD
I група n-115	Вигодовування грудьми	48	41,7	47,2	1,9	29,6	0,3	36,2	0,2
	Грудне з пляшечки	30	26,1	44,9	1,9	29,3	0,2	35,5	0,2
	Змішане	18	15,7	43,3	2,4	29,7	0,6	35,9	0,3
	Штучне	19	16,5	51,2	2,4	28,3	0,3	35,6	0,2
II група n-30	Вигодовування грудьми	8	26,7	59,6	4,4	29,3	0,5	37,5	0,5
	Грудне з пляшечки	12	40,0	51,7	2,4	29,1	0,5	36,4	0,4
	Змішане	5	16,7	44,2	2,1	29,2	0,6	35,6	0,4
	Штучне	5	16,7	47,0	1,4	29,0	0,7	35,4	0,6
	p-value	-	-	-	-	0,14	-	0,04	-

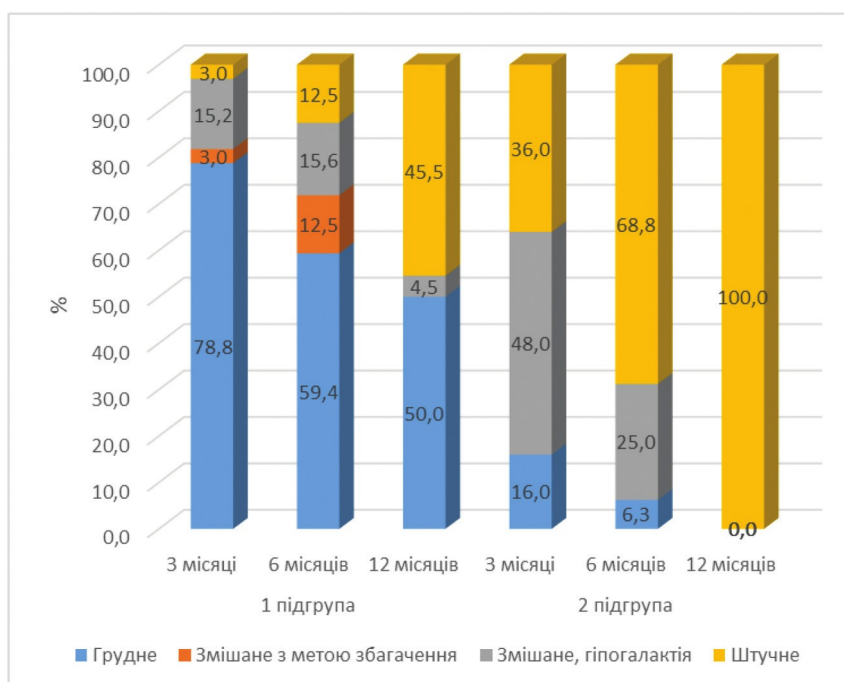


Рис 1. Вигодовування протягом першого року життя

При проведенні катamnестичного спостереження виявлено, що частка грудного вигодовування в обох підгрупах прогресивно зменшується (Рис. 1). Але значно краща динаміка спостерігається в дітей 1-ї підгрупи. У віці 6 місяців частка грудного вигодовування в 1-й підгрупі становила 87,5%, в 2-й підгрупі 31,6%, з них виключно грудного вигодовування 59,4 % в 1-й підгрупі, до 6,3% в 2-й підгрупі у 6 місяців. У дітей з затримкою постнатального росту, та сповільненими темпами приросту маси тіла в першому півріччі життя (≤ 100 г/тиждень),- молочна суміш вводилась з метою збагачення. Введення прикормів розпочиналось не раніше 5 місяців і не пізніше 8 місяців хронологічного віку. В віці 12 місяців введено основні прикорми і частка грудного молока в раціоні зменшується. Але незважаючи на те що його поживна цінність для дітей в цьому віці уже не основна, все ж вагомою залишається його імунобіологічна роль. Грудне вигодовування вдалось зберегти до 12 місяців лише в 1-й підгрупі.

Висновок

У виходжуванні дітей з дуже малою масою тіла важ-

ливим етапом є встановлення вигодовування грудьми матері. Не залежно від материнського анамнезу (багатоплідні пологи, застосування допоміжних репродуктивних технологій, шляху родорозрішення, кількості пологів, віку матері) та статі діти мають однакову ймовірність виписатись додому на грудному вигодовуванні. Тому підтримка лактації у матерів, що народили дітей з дуже малою масою тіла, які не здатні самостійно смоктати відразу після народження є одним з першочергових завдань родопомічного закладу. Лише вигодовування грудьми на момент виписки, допомагає зберегти виключно грудне вигодовування на рівні 59,4 % в віці 6 місяців. Використання назогастрального зонда допомагає передчасно народженим дітям в перехідний період від зондового годування до вигодовування грудьми не втрачати поживні речовини і енергію, дефіцит яких може виникнути через в'яле смоктання. І також сприяє навичкам активнішого смоктання грудей матері, що є неможливим при використанні орогастрального зонда.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Corpeleijn WE, Vermeulen MJ, van den Akker CH, van Goudoever JB. Feeding very-low-birth-weight infants: our aspirations versus the reality in practice. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(1):20-9. doi: 10.1159/000323384.
2. Forster DA, Johns HM, McLachlan HL, Moorhead AM, McEgan KM, Amir LH. Feeding Infants Directly at the Breast During the Postpartum Hospital Stay is Associated With Increased Breastfeeding at 6 Months Postpartum: A Prospective Cohort Study. *BMJ Open.* 2015;5(5)e007512. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007512.
3. Barna IV, Shun'ko Yele. Rol' metodu maty-kenhuru u vykhodzhuvanni novonarodzhennykh z maloiu masoiu tila [The role of the mother-kangaroo method in the emergence of newborns with a low body weight]. *Zbirnyk naukovykh prats' spivrobitnykiv NMAPO im. P. L. Shupyka.* 2011;20(3):37-40 (in Ukrainian).
4. Dodrill P. Feeding difficulties in preterm infants. *ICAN: Infant, Child, and Adolescent Nutrition.* 2011;3(6):324-33.
5. Collins CT, Gillis J, McPhee AJ, Sukanuma H, Makrides M. Avoidance of bottles during the establishment of breast feeds in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2016 Oct [cited 2017 Oct 22];10. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005252.pub4/abstract>
6. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession.* 8th edition. Elsevier, Saunders, Mosby, Churchill; 2016. 992p.
7. Дука КД, Мишина НВ, Єфанова АО, Дука ІГ. Вільне вигодовування немовлят: проблеми і наслідки у дітей раннього віку. *Здоров'є ребенка.* 2017; 12(2):117-120. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99765.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

І.В. Сидоренко, Е.Е. Шунько, Ю.Ю. Краснова

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

Резюме

Введение. Грудное вскармливание - «золотой стандарт» у доношенных новорожденных. Преждевременно рожденные дети, в том числе дети с очень низкой массой тела, в связи с незрелостью неспособны к вскармливанию непосредственно грудью матери сразу после рождения, поэтому открытым остается вопрос о состоянии грудного вскармливания у этих младенцев.

Цель. Проанализировать вскармливание недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении на момент выписки из перинатального центра, и в течение первого года жизни. Определить факторы влияния на грудное вскармливание.

Материалы и методы. В основу данной работы положен анализ энтерального кормления 145 недоношенных младенцев с очень низкой массой тела при рождении.

Результаты. Использование назогастрального зонда повышает вскармливание непосредственно грудью (ОР = 2,8, 95%, ДИ: 1,9-4,3). Частота вскармливание исключительно грудью на момент выписки не зависит от пола ребенка $\chi^2 = 0,11$ ($\phi = 0,44$, $p = 0,74$), а также факторов материнского анамнеза, в частности многоплодных родов $\chi^2 = 0,68$ ($\phi = 0,27$, $p = 0,41$), применение вспомогательных репродуктивных технологий $\chi^2 = 0,34$ ($\phi = 0,38$, $p = 0,55$), пути родоразрешения $\chi^2 = 3,5$ ($\phi = 0,05$, $p = 0,06$), количества родов $\chi^2 = 3,3$ ($\phi = 0,15$, $p = 0,34$), возраста матери. Исключительно грудное вскармливание в возрасте 6 месяцев составляет 59,4% у детей что вскармливались грудью на момент выписки.

Выводы. Использование назогастрального зонда в период становления самостоятельного сосания, способствует вскармливанию грудью на момент выписки у детей с очень низкой массой тела при рождении. Непосредственное вскармливание грудью помогает сохранить грудное вскармливание на высоком уровне в течение первого года жизни в преждевременно рожденных детей.

Ключевые слова: грудное вскармливание; новорожденный; преждевременно рожденные дети; очень малая масса тела.

© «Неонатология, хирургия та перинатальна медицина», 2017
© І.В.Сидоренко, Е.Е. Шунько, Ю.Ю. Краснова, 2017

CHALLENGING ISSUES OF BREASTFEEDING IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS

I. Sydorenko, Ye. Shunko, Yu. Krasnova

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

Summary

Introduction. Breastfeeding is a «golden standard» for the newborns. Premature children, especially with very low birth weight infants, have not feeding directly in connection with immaturity of the whole organism.

Aim. To analyze the state of breastfeeding with very low birth weight preterm infants at the discharge from perinatal center, and during the first year of life. To determine factors which has influence on breastfeeding level.

Materials and methods. It was study the enteral feeding of 145 preterm newborns with very low birth weight.

Results. The use of a nasogastric tube increases feeding directly from the breast (RR = 2.8, 95%, CI: 1.9-4.3). The sex of the child $\chi^2 = 0.11$ ($\phi = 0.44$, $p = 0.74$), as well as the factors of the maternal anamnesis, in particular the multiple births $\chi^2 = 0.68$ ($\phi = 0,27$, $p = 0.41$), the use of assisted reproductive technology $\chi^2 = 0.34$ ($\phi = 0.38$, $p = 0.55$), delivery methods (vaginal vs C-Section) $\chi^2 = 3.5$ ($\phi = 0.05$, $p = 0,06$), the number of births $\chi^2 = 3,3$ ($\phi = 0,15$, $p = 0,34$), the age of the mother have no influence on the frequency of exclusive breastfeeding at the discharge. Exclusive breastfeeding at the age of 6 months nearby 59.4% in the infants feeding directly at the breast at the discharge.

Conclusions. The use of nasogastric tube promotes breastfeeding at the discharge in very low birth weight infants. Feeding directly at the breast keeps breastfeeding at a high level during the first year of life in premature infants.

Key words: breastfeeding; neonate; premature; very low birth weight.

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© I. Sydorenko, Ye. Shunko, Yu. Krasnova, 2017

Надійшло до редакції 12.09.2017
Підписано до друку 03.12.2017

УДК 616-002.1; 616-031.69; 616-036.11
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.10

ДЕСТРУКТИВНЫЕ ПНЕВМОНИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*А.А. Лосев, И.Р. Диланян,
Д.А. Самофалов, Сиволап Н.В.,
Е.А. Лосева*

Одесский национальный медицинский университет
(г. Одесса, Украина)

Резюме

Введение. Необходимость выработки новой тактики лечения новорожденных с деструктивной пневмонией (ДП) связана с широким применением новых антибиотиков, изменением бактериальной флоры, высокой выживаемостью новорожденных с малым сроком гестации и весом, длительным пребыванием в условиях реанимационных отделений на ИВЛ, увеличением числа внутрибольнично инфицированных новорожденных.

Цель и задачи исследования.

Цель и задачи настоящего исследования - провести анализ причин деструктивных пневмоний у новорожденных, оперированных по поводу различных хирургических заболеваний, уточнить патогенез и выявить особенности клинического течения у оперированных больных, а так же предложить обоснованную рациональную терапию.

Материалы и методы. приведен анализ лечения 19 (10,9%) новорожденных с хирургической патологией, у которых развилась ДП, у 6 она выявлена лишь при аутопсии.

Результаты и обсуждение. Основным пусковым механизмом развития ДП у новорожденных является последовательное и параллельное влияние внутриутробной и внутрибольничной инфекции и гипоксии. Описан подход в клиничко-инструментальной оценке состояния ребенка для раннего выявления легочных и плевральных осложнений. Предложено комплексное лечение ДП у новорожденных, включающее медикаментозную терапию, респираторную поддержку и хирургические методы лечения.

Выводы. Основной формой ДП у новорожденных является множественная мелкоочаговая деструкция легочной ткани с рецидивирующими плевральными осложнениями; важным для установления диагноза является характерная динамика клинических данных, рентгенологическое исследование, КТ; основой лечения ДП является этиотропная антибактериальная терапия, комплексное лечение дыхательной недостаточности, синдрома утечки воздуха; пункции и дренирования плевральной полости применяются при развитии легочно-плевральных осложнений.

Ключевые слова: деструктивная пневмония; новорожденные; плевральные осложнения; пункция плевральной полости; дренирование плевральной полости.

Введение

Деструктивные пневмонии (ДП) у новорожденных, после многих лет относительного затишья, вновь становятся объектом пристального внимания клиницистов. Экскурс в недалекую историю 50-70х годов прошлого столетия рисует грозную картину «стафилококковой чумы», которая поражала, в основном, новорожденных и детей первых месяцев жизни, доводя послеоперационную летальность до 100%. В то время принципы лечения стафилококковых деструкций легких (СДЛ) у новорожденных носили весьма агрессивный характер. Так, один из постулатов симпозиума детских хирургов в г. Душанбе (1962), посвященный СДЛ, рекомендовал оперировать в срочном порядке детей первых 3х месяцев жизни с плевральными осложнениями. Для этого были весьма обоснованные причины - данные аутопсий, практически во всех случаях, выявляли сходную картину – некротический панбронхит, вовлечение в процесс висцеральной и париетальной плевры, формирование крупных внутрилегочных гнойников [10,11]. При ограниченных возможностях антибактериальной терапии того времени, применение ранних операций давало возможность выжить большему количеству новорожденных, но при условии выхаживания их в реанимационных отделениях.

Опыт последующих десятилетий позволил отказаться от многих не оправдавших себя способов лечения, в пользу более щадящих и обоснованных подходов, что обеспечило значительное снижение летальности и инвалидизации в этой группе больных. Однако, настоящее время диктует необходимость выработки новой тактики лечения новорожденных с деструктивной пневмонией. Связанно это со многими причинами: широким применением вновь создаваемых антибактериальных препаратов, и, как следствие, изменение бактериальной флоры, высокой выживаемостью ранее «бесперспективных» новорожденных с малым сроком гестации и весом, длительным пребыванием в условиях реанимационных отделений с использованием ИВЛ, наличием госпитальной инфекции, увеличением числа внутрибольнично инфицированных новорожденных.

Изменилась морфологическая картина деструктивной пневмонии у новорожденных, стали преобладать мелкоочаговые формы деструкции с характерным затяжным течением и рецидивирующими плевральными осложнениями [2,4].

Особую группу составляют новорожденные, оперированные по поводу различных пороков развития и хирургических заболеваний, у которых в

послеоперационном периоде развилась ДП, что, несомненно, ухудшило прогноз заболевания и потребовало значительных усилий для ликвидации указанного заболевания.

Цель и задачи исследования

Сказанное определило цель и задачи настоящего исследования - провести анализ причин деструктивных пневмоний у новорожденных, оперированных по поводу различных хирургических заболеваний, уточ-

нить патогенез и выявить особенности клинического течения у оперированных больных, а так же предложить обоснованную рациональную терапию.

Материалы и методы

В работе проанализированы случаи ДП у новорожденных, находившихся на лечении в отделении реанимации новорожденных ОДКБ с 2011 по 2016 годы, по поводу различных хирургических заболеваний (табл.1.)

Таблица 1

Распределение больных с различными хирургическими заболеваниями, у которых развилась ДП

Заболевания	Всего	Оперировано		ДП	
		абс	%	абс	%
АП с ТПС	21	20	95%	2	9,5
ВДГ	23	20	87%	2	8,7
Гастрошизис	22	21	95,4%	1	4,5
ВПС	75	45	60%	4	5,3
ВПП легких	14	8	57,1%	2	14,3
НЭК	49	31	63,3%	5	10,2
Мекониальный илеус	9	9	100%	3	33,3

ДП диагностирована у 19 новорожденных из 174, причем у 6 - лишь при аутопсии. В большинстве случаев легочная деструкция развивалась на фоне основного заболевания и носила характер как внутрилегочной, так и легочно-плевральной формы. Внутрилегочная форма проявлялась по типу лобитов или чаще в виде мелкоочаговой деструкции. Для диагностики пневмонии применяли рентгенологический метод исследования - обзорные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях. У 3-х больных произведена КТ для дифференциальной диагностики с ВПП легких.

Лечение носило многофакторный характер и включало как интенсивную медикаментозную терапию, так и малоинвазивные хирургические методы.

Результаты и обсуждение

При анализе случаев развития ДП у новорожденных за последние 5 лет отмечено, что основным пусковым моментом развития деструкции легочной ткани у новорожденных являлось последовательное или параллельное влияние внутриутробной и внутрибольничной инфекции, а так же гипоксии.[2,4,10].

Так, внутриутробная инфекция (ВУИ) могла приводить как к структурным аномалиям легких (ВПП легких), развития генерализованного воспалительно-некротического процесса (НЭК, сепсис), так и к развитию хирургической патологии (атрезия пищевода, пороки сердца, диафрагмальная грыжа) и осложнениям оперативных вмешательств (несостоятельность анастомоза пищевода, медиастиниты, сепсис). Необходимость проведения ИВЛ при этих состояниях повышает возможность развития вентиляторной пневмонии и, следовательно, легочной деструкции под влиянием полирезистентной внутрибольничной флоры [1]. Влияние ВУИ может быть как изолированным, так и сочетанным с внутриутробной гипоксией, острой асфиксией [1,2,4]. Как известно, гипоксия

является основой развития локальной тканевой ишемии, десквамации эпителия, что становится базой для присоединения вторичной инфекции, которая у данной группы новорожденных также является внутрибольничной. Согласно многочисленным исследованиям, колонизация дыхательных путей новорожденных такими микроорганизмами, как *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, цитомегаловирус ассоциируется с высоким риском развития бактериальной легочной деструкции. [4] Следует отметить, что у новорожденных группы риска (недоношенных, перенесших внутриутробную гипоксию, острую асфиксию, ВУИ), нередко имеются различного рода поражения ЦНС. Это, в свою очередь, приводит к респираторным нарушениям и необходимости проведения вентиляционной поддержки, а следовательно, и возможности присоединения внутрибольничной инфекции и развития деструктивных процессов в легких. [1,4] Ухудшение общего состояния новорожденного, приводящее к необходимости искусственной вентиляции легких, усугубляет течение заболевания, так как дает возможность внедрения инфекционного агента в легочную ткань, что приводит к развитию воспалительно-некротического процесса, сопровождающегося выпотом, слущиванием эпителия в альвеолах, отеком интерстициальной ткани и нарушением перфузии газов. Нарастающая кислородная недостаточность усугубляет гипоксемию, возникает своеобразный порочный круг, требующий повышения содержания кислорода во вдыхаемой смеси. Токсическое действие кислорода приводит к повреждению эпителиального и эндотелиального клеточных барьеров и развитию протеинсодержащего отека легочной ткани, что сопровождается снижением растяжимости альвеол, уже нарушенной вследствие дефицита сурфактанта. Снижение комплаенса легких и нарастающие наруше-

ния вентиляционно-перфузионных соотношений обуславливают необходимость использования более жестких параметров ИВЛ, что замыкает этот порочный круг, усиливая повреждение легких. Возможные колебания температуры и влажности в ходе ИВЛ нарушают мукоциллиарный клиренс, при этом использование постоянного положительного давления при ИВЛ способствует возникновению разрывов альвеол с образованием интерстициальной эмфиземы и пневмоторакса. [1,2,4,8]

Таким образом, отмечается несколько путей инфицирования легких у новорожденных: аэробронхогенный (вентилятор-ассоциированные пневмонии), гематогенный (наличие первичного очага вне легких, НЭК) и контактный (послеоперационные осложнения после операций на органах грудной клетки).

Особенностью морфологической картины ДП у новорожденных является преобладание мелкоочаговой деструкции легочной ткани, поэтапно реализующейся в плевральные осложнения. Такой вариант ДП сложен для диагностики, т.к. рентгенологически мелкоочаговая деструкция легких у новорожденных визуализируется достаточно сложно, и, нередко, выявляется при патологоанатомическом исследовании как очагово-сливная серозно-гнойная пневмония с очагами деструкции легочной ткани либо как гнойно-некротическая пневмония с фибропластическим процессом в плевральной полости. Клинический диагноз ДП чаще устанавливается уже при наличии плевральных осложнений (пиоторакс, пиопневмоторакс), перемежающихся и стойких ателектазов и санации гнойной мокроты по трахеальной трубке.[5,7]

Клиническое течение: Клиника ДП пневмонии у новорожденных маскируется общим тяжелым состоянием ребенка, имеющейся тяжелой сопутствующей, а зачастую и ведущей, патологией, ИВЛ и неврологическими расстройствами. Симптомы внутрилегочной деструкции у данной группы пациентов неспецифичны, требуют пристального внимания и адекватной оценки клинических изменений. Начало развития ДП практически уловить не удастся. Чаще всего возникновение легочной деструкции характеризовалось ухудшением состояния ребенка. Отмечалось нарастание одышки, повышение температуры, включение в дыхание вспомогательной мускулатуры, снижение сатурации, что в 14 случаях потребовало перевода пациента на аппарат искусственного дыхания. Физикальные данные были скудными и, как правило, характеризовались ослаблением дыхания, и не постоянными хрипами на стороне поражения. Наблюдались и неспецифические признаки: плохое сосание, срыгивание, повышение возбудимости или, наоборот, угнетение, бледность или мраморность кожных покровов, акроцианоз, вздутие живота.

В тех случаях, когда пациент уже находился на ИВЛ, характерным было снижение сатурации, потребность в увеличении концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, необходимость смены режимов ИВЛ на более жесткие. Нарастали симптомы интоксикации, ацидоза, кожа приобретала мраморный рисунок и цианоз, отмечалось вздутие живота, снижение толерантности к энтеральной нагрузке. Физикальные данные при этом весьма

неспецифичны и характеризовались ослаблением дыхания на пораженной стороне, увеличением количества разнокалиберных хрипов, крепитаций. На этом фоне значительно повышался риск баротравмы легких, что в 11 случаях (83,3%) привело к развитию пневмоторакса, а у 2 (14,3%) - пиопневмоторакса, у 1 (7,1%) наблюдался пневмоперитонеум и развитие подкожной эмфиземы.

При этом отмечалось развитие признаков сердечно-сосудистой недостаточности разной степени: тахикардия, расширение границ относительной сердечной тупости, приглушение тонов сердца, увеличение печени, развитие отеков, что требовало проведения инотропной поддержки.

В лабораторных исследованиях нарастал лейкоцитоз, появлялся сдвиг лейкоцитарной формулы влево вплоть до юных форм, нередко отмечалась тромбоцитопения и анемия, повышение С-реактивного белка.

Рентгенологическими признаками, заставляющими рассматривать имеющуюся пневмонию, как деструктивную, были: полисегментарная сливная инфильтрация с вовлечением доли или всего легкого (рис.1,2), стойкий ателектаз, уплотнение междолевой плевры; на фоне инфильтрации иногда просматривались очаги просветления (рис.3). Плевральные осложнения имели классические рентгенологические признаки. (пиоторакс, пиопневмоторакс, пневмоторакс). (рис.4.)



Рис 1. Инфильтративная пневмония верхней доли правого легкого

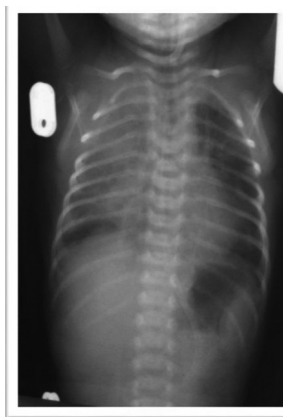


Рис 2. Тотальная правосторонняя пневмония



Рис 3. Очаги деструкции в верхней доле правого легкого

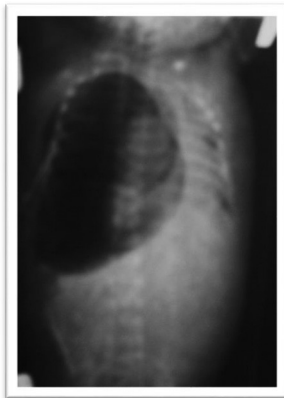


Рис 4. Очаги деструкции в верхней доле правого легкого пневмоторакс

Бронхоскопия, носившая диагностический и лечебный характер выявляла при деструктивной пневмонии наличие гнойный эндобронхита.

Иногда, при неясных случаях, возникала необходимость проведения КТ.

Лечение

Основой лечения ДП является адекватная этиотропная антибактериальная терапия. Учитывая факт, что ДП у новорожденных – это, как правило, госпитальная инфекция, то протокол антибактериальной терапии должен строиться с учетом микробного пейзажа в отделении и данных бактериальной чувствительности.

На протяжении 10 лет основной флорой в ОИТН является *ps. Aeruginosa, st. Pneumonii*, в последние 3 года стали фиксироваться единичные случаи выделения *acinetobacter*. Чувствительность этих Гр- палочек к антибиотикам ограничено малым спектром препаратов с быстрым развитием резистентности к ним. Так, например, на протяжении нескольких лет, полностью утрачена чувствительность к карбопенемам, полусинтетическим защищенным пенициллинам, цефалоспорином, сохраняется очень незначительная чувствительность к фторхинолонам [9]. В настоящее время препаратом выбора является колистин в дозе 50 тыс/кг/сут. Антибиотиком резерва остается фосфомицин. В некоторых случаях - левомецетин (только при наличии лабораторно подтвержден-

ной чувствительности, как терапия «отчаянья»). Длительность курса антибиотикотерапии зависит от клинико-лабораторных данных, наличия/отсутствия побочных действий препарата. Чаще всего, учитывая тяжесть состояния ребенка, риск реализации или уже реализовавшийся септический процесс у новорожденных с ДП, терапия проводится 2-мя препаратами с предполагаемой или лабораторно подтвержденной чувствительностью, назначаются максимально допустимые минимально токсичные дозы антибиотика.

Посев отделяемого из эндотрахеальной трубки с определением антибиотикограммы проводится не реже 1 раза в 7 дней с коррекцией антибактериальной терапии с учетом клинической картины, анализа крови (уровень лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации, С-реактивного белка), данных рентгенологического контроля.

Необходимо помнить, что дети с ДП - это дети, требующие вентиляционной поддержки. Вид искусственной вентиляции (традиционная/высокочастотная) определяется тяжестью ДН, наличием синдрома утечки воздуха (СУВ). Параметры ИВЛ подбираются под контролем аускультативной картины, показателей SatO₂ и ЧСС, газов крови. При необходимости подачи кислородно-воздушной смеси с высоким FiO₂ (более 0,6), высокого давления на вдохе, а тем более, при развитии различных видов СУВ, необходим перевод ребенка на высокочастотную осцилляционную ИВЛ с применением стратегии вентиляции низкого легочного объема.

Протокол лечения детей с ДП также подразумевает кардиотоническую терапию. Препаратом выбора является добутамин в дозе 5-10 мкг/кг/мин либо комбинация добутамина с допамином по 5 мкг/кг/мин для поддержания адекватной перфузии тканей.

Инфузионная терапия рассчитывается по физиологической потребности с учетом имеющейся сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, отек мозга, гипербилирубинемия, необходимость парентерального питания). Расчет и коррекция инфузионной терапии проводится ежедневно.

Для обеспечения адекватной перфузии тканей, устранения гемической гипоксии, уровень гемоглобина поддерживается не ниже 100 г/л.

При наличии геморрагического синдрома, лабораторных признаков гипокоагуляции, гипопротениемии (общий белок менее 50г/л) показано переливание свежесзамороженной плазмы.

Учитывая данные последних Кохрейновских обзоров, терапия в/в поливалентным иммуноглобулином проводится только у глубоко недоношенных детей в дозе 400 мкг/кг.

При появлении признаков SIRS в терапию включается инфузия пентоксифилина в дозе 5 мг/кг/час для улучшения пассажа нейтрофилов по сосудам и противовоспалительного эффекта.

При отсутствии явлений пареза кишечника предпочтение отдается энтеральному кормлению материнским молоком.

Если у ребенка до ухудшения состояния имелись те или иные изменения на рентгенограмме, как то: наличие инфильтративных теней, занимающих часть или все легкое, мелкоочаговые

деструктивные полости или перемежающиеся ателектазы, то, при появлении указанных выше клинических признаков, возникали подозрения на реализацию внутрилегочных осложнений в плевральные, а именно: пневмоторакс, пиопневмоторакс, пиоторакс или медиастенит.

Ухудшение состояния при этом развивалось стремительно и, нередко, не было времени на производство рентгенографии. В этих случаях пункция плевральной полости носила как диагностический, так и лечебный характер. В зависимости от информации, полученной при рентгенографии и пункции, выполнялись следующие хирургические пособия: при пневмотораксе – микродренирование плевральной полости по Сельдингеру катетером с внутренним диаметром 1 мм с последующим пассивным дренированием; при пиопневмотораксе – дренирование плевральной полости дренажем большего диаметра (трубка №8,10 Fr) и санация ее антисептиками (диоксидин, декасан, мирамистин и др.).

Учитывая то обстоятельство, что характерной формой деструкции у новорожденных была множественная мелкоочаговая деструкция, то каждый очаг имел право на собственное развитие, как в месте реализации, так и во времени возникновения плевральных осложнений. Отсюда, для эффективной разгрузки внутригрудного напряжения приходилось нередко менять точку дренирования, а иногда оставлять и более одного дренажа.

Кроме того неотъемлемым условием эффективного лечения ДП у новорожденных являются повторные санации во время бронхоскопии.

Література

1. Волянюк ЕВ, Сафина АИ, Габдулхакова АГ. ИВЛ-ассоциированная пневмония у недоношенных новорожденных. Практическая медицина. 2012;7(12):1-5.
2. Клименко ТМ, Левченко ЛА. Внутриутробные пневмонии у недоношенных новорожденных: ранняя и дифференциальная диагностика. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2011;1(2):25-30.
3. Кривоустов СП. Пневмония новорожденных: особенности диагностики и лечения. Медична газета Здоров'я України. 2008;18/1:32-33.
4. Малиш КМ, Бинда ТП. Фактори ризику виникнення деструктивних пневмоній у дітей. В: Деміхова НВ, редактор. Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених Актуальні питання теоретичної та практичної медицини; 2015 Квіт 23-24; Суми. Суми: СумДУ; 2015, с. 253-254.
5. Сорочан ОП, Вороньжев Ю, Крамний Ю. Променеві та морфоклінічні аспекти діагностики пневмоній та їх ускладнень у новонароджених з малою масою тіла (огляд літератури). Перинатология и педиатрия . 2015;2:56-61.
6. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359(9308):753-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07877-7.
7. Hsieh YC, Hsueh PR, Lu CY, Lee PI, Lee CY, Huang LM. Clinical Manifestations and Molecular Epidemiology of Necrotizing Pneumonia and Empyema Caused by *Streptococcus pneumoniae* in Children in Taiwan. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38(6):830-5. doi: 10.1086/381974.
8. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Floret D, et al. Factors Predicting Mortality in Necrotizing Community-Acquired Pneumonia Caused by *Staphylococcus aureus* Containing Panton-Valentine Leukocidin. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):315-21. doi: 10.1086/519263.
9. Tseng MH, Wei BH, Lin WJ, Lu JJ, Lee SY, Wang SR, et al. Fatal sepsis and necrotizing pneumonia in a child due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Case report and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(6-7):504-7. doi: 10.1080/00365540510037849.
10. Cicak B, Verona E, Mihatov-Stefanović I. Necrotizing pneumonia in infants. *Acta Clin Croat*. 2010;49:321-326.
11. McAdams RM, Mazuchowski E, Ellis MW, Rajnik M. Necrotizing Staphylococcal Pneumonia in a Neonate. *J Perinatol*. 2005;25(10):677-9. doi:10.1038/sj.jp.7211364.
12. Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, Makhoul J, Bonacorsi S, Naudin J, et al. Necrotizing Pneumonia in Children: Report of 41 Cases Between 2006 and 2011 in a French Tertiary. Care Center. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1146-9.

Выводы:

1. ДП у новорожденных в 9,7% случаев осложняет течение основного хирургического заболевания и послеоперационного периода.

2. Немаловажную роль в развитии ДП играют: ВУИ, длительная ИВЛ, наличие внелегочных очагов инфекции.

3. Основной формой морфологических изменений при ДП у новорожденных является множественная мелкоочаговая деструкция легочной ткани, осложняющаяся рецидивирующими плевральными осложнениями.

4. Клиническая картина ДП у новорожденных маскируется основным заболеванием, течением послеоперационного периода, неврологическими расстройствами. Основой для установления диагноза остаются характерная динамика клинических данных, рентгенологическое исследование и, в сложных случаях, КТ.

5. Основой лечения ДП у новорожденных является адекватная этиотропная антибактериальная терапия, а также комплексное лечение дыхательной недостаточности, синдрома утечки воздуха, сердечно-сосудистой недостаточности.

6. Хирургические вмешательства в виде пункции и дренирования плевральных полостей, нередко повторных, применяются при развитии легочно-плевральных осложнений и осуществляются дренажами различного диаметра с последующей санацией полости антисептиками.

Конфликт интересов: авторы не заявляли какого-либо конфликта интересов.

**ДЕСТРУКТИВНІ ПНЕВМОНІЇ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ХІРУРГІЧНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

*О.О. Лосев, І.Р. Діланян, Д.О. Самофалов,
Н.В. Сиволап, Е.О. Лосева*

Одеський національний медичний університет
(м. Одеса, Україна)

Резюме

Вступ. Необхідність виработки нової тактики лікування новонароджених з ДП пов'язана з широким використанням нових антибіотиків, зміною бактеріальної флори, високою виживаємістю новонароджених з малим терміном гестації та вагою, довготривалим перебуванням в умовах реанімаційних відділень на ШВЛ, збільшенням числа внутрішньолікарняно інфікованих хворих.

Мета і завдання дослідження.

Мета і завдання дослідження - провести аналіз причин деструктивних пневмоній у новонароджених, оперованих з приводу різних хірургічних захворювань, уточнити патогенез і виявити особливості клінічного перебігу у оперованих хворих, а також, запропонувати обґрунтовану раціональну терапію.

Матеріали та методи: наведений аналіз лікування 19 (10,9%) новонароджених з хірургічною патологією, в яких розвинулась ДП, у 6 вона виявлена при аутопсії.

Результати та обговорення: основним пусковим механізмом розвитку ДП у новонароджених є послідовний та паралельний вплив внутрішньоутробної та внутрішньолікарняної інфекції та гіпоксії. Описаний підхід в клініко-інструментальній оцінці стану дитини для раннього виявлення легеневих та плевральних ускладнень. Запропоноване комплексне лікування ДП у новонароджених, яке включає медикаментозну терапію, респіраторну підтримку та хірургічні методи лікування.

Висновки: основною формою ДП у новонароджених є множинна дрібновогнищева деструкція легенової тканини з рецидивуючими плевральними ускладненнями; важливим для встановлення діагнозу є характерна динаміка клінічних даних, рентгенологічне дослідження, КТ; основою лікування ДП є етіотропна антибактеріальна терапія, комплексне лікування дихальної недостатності, синдрому витоку повітря; пункції та дренивання плевральній порожнини застосовуються при розвитку легенево-плевральних ускладнень.

Ключові слова: деструктивна пневмонія, новонароджені, плевральні ускладнення, пункція плевральної порожнини, дренивання плевральної порожнини.

Контактна інформація:

Лосев Олександр Олександрович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Одеського Національного Медичного Університету, завідувач відділенням загальної хірургії Одеської обласної дитячої лікарні (м.Одеса, Україна).

Контактна адреса: Одеський Національний Медичний Університет, вул. Ольгіївська, 4, м. Одеса, 65000, Україна.

Контактний телефон: +380504151989

e-mail: Alexlossev@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9603-0420>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/M-7824-2017>

Контактна інформація:

Лосев Александр Александрович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Одесского Национального Медицинского Университета, заведующий отделением общей хирургии Одесской областной детской больницы (г.Одесса, Украина).

Контактный адрес: Одесский Национальный Медицинский Университет, ул. Ольгиевская, 4, г. Одесса, 65000, Украина.

Контактный телефон: +380504151989

e-mail: Alexlossev@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9603-0420>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/M-7824-2017>

**DESTRUCTIVE PNEUMONIA
IN NEWBORNS
WITH SURGICAL DISEASES**

*A. Lossev, I. Dilanyan, D. Samofalov,
N. Sivolap, E. Losseva*

Odessa National Medical University
(Odessa, Ukraine)

Summary

Introduction. Elaboration of new tactic of destructive pneumonia treatment in newborn is actual nowadays. It connected with spread using of new antibiotic, changing of bacterial flora, high rate of survival of heavy immature newborns with low weight, long time treatment in intensive care department, artificial breathing and increasing of hospital infection.

Purpose and objectives of the study.

The purpose and objectives of this study is to analyze the causes of destructive pneumonia in newborns operated on for various surgical diseases, to clarify the pathogenesis and to reveal the features of clinical course in operated patients, as well as to offer reasonable rational therapy.

Materials and methods.: Analysis of treatment of 19 (10,9%) newborns with different surgical pathology, that has a destructive pneumonia (DP) development, is described in this article. Autopsy revealed it in 6 newborns.

Results and discussions: The investigation has revealed, that the main trigger of DP in newborns is parallel and consistent influence of intrauterine and hospital infection and hypoxia. The approach in clinical and instrumental evaluation of the baby condition for early revealing of pulmonary and pleural complication is described. Combined treatment of DP in newborns, which include medicaments, respiratory support and surgical methods of treatment, is proposed.

Conclusions: the multiple shallow focused destruction of pulmonary tissue with recurrent pleural complications is the main form of DP in newborns; characteristic dynamic of clinical data, X-Ray investigations and CT-scan are important for diagnostic of DP; etiotropic antibacterial therapy, complete respiratory and air leak syndrome therapy are the base of treatment of DP; puncturing and drainage of pleural cavity are applied in development of pleural complications;

Key words: destructive pneumonia; newborns; pleural complications; pleural puncture; pleural drainage.

Contact Information:

Losev Alexander - MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery of the Odessa National Medical University, Head of the Department of General Surgery, Odesa Oblast Children's Hospital (Odesa, Ukraine).

Contact address: Odessa National Medical University, st. Ol'byevskaya, 4, Odessa, 65000, Ukraine.

Contact phone: +380504151989

e-mail: Alexlossev@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9603-0420>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/M-7824-2017>

УДК: 616.9-022.1-053:616.34-007.272
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.11

ВНУТРІШНЬОУТРОБНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ

С.В. Веселий, Р.П. Кліманський

Донецький національний медичний університет
(м. Лиман, Україна)

Резюме

Мета дослідження. Оцінити вплив внутрішньоутробних інфекцій на розвиток післяопераційних ускладнень у новонароджених з вродженими обструктивними вадами розвитку шлунково-кишкового тракту.

Матеріал та методи дослідження. В статті були проаналізовані результати дослідження та лікування 26 новонароджених дітей з вродженими обструктивними вадами розвитку шлунково-кишкового тракту (атрезії, стенози). Усі діти, які були госпіталізовані під час дослідного періоду, були обстежені на наявність персистуючих внутрішньоклітинних збудників. Також було вивчено видовий склад збудників та ступінь активності інфекційного процесу.

Результати та їх обговорення. В залежності від наявності чи відсутності інфекційного агента усі пацієнти були розділені на 2 групи. До основної групи увійшло 10 інфікованих пацієнтів, до контрольної групи – 16 неінфікованих пацієнтів. Усім інфікованим хворим призначалась специфічна етіотропна терапія в залежності від стадії інфекційного процесу та виду збудника. Серед обстеженого контингенту хворих з вродженими вадами травного тракту у 10 пацієнтів (38,5%) були виявлені специфічні Ig G до персистуючих внутрішньоклітинних збудників. Проведена оцінка післяопераційних ускладнень в обох групах дітей. Стан дітей основної групи був значно гірший і вимагав більш тривалої та інтенсивної передопераційної підготовки. Ускладнений перебіг післяопераційного періоду мав місце у 12 дітей (46,2%), з яких 9 дітей (75,0%) були інфіковані персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. Загальна летальність у дітей із вродженою обструктивною кишковою непрохідністю склала 19,2% (5 осіб, 4 із яких - 80% - були інфіковані).

Висновки. За нашими даними, 38,5% дітей з вродженою кишковою непрохідністю були пов'язані з TORCH-інфекцією. Серед 26 дітей, що спостерігалися нами, ускладнений перебіг післяопераційного періоду мав місце у 12 дітей (46,2%), з яких 9 дітей (75,0%) були інфіковані персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. Загальна летальність у дітей із вродженою кишковою непрохідністю склала 19,2% (5 осіб, 4 із яких - 80% - були інфіковані).

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція; вроджена кишкова непрохідність; шлунково-кишковий тракт; ускладнення; діти.

Вступ

У структурі захворюваності новонароджених перинатальні інфекції займають 2 місце після гіпоксії та асфіксії під час пологів, що зумовлено зростанням частоти внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ), показник якої за останні роки збільшився в 2 рази [1, 9]. У структурі перинатальної смертності ВУІ займають перше місце, їх частка складає 65,6% [2, 3, 4]. Крім того, інфекції, що специфічні для перинатального періоду, мають велике значення в патогенезі багатьох патологічних станів, які формуються в наступні роки життя дітей [5]. При цьому можна відзначити значення таких змін, що викликані ВУІ, як формування мальформації мозку, дисплазії органів і дисфункції різних систем організму [11]. Досить часто внутрішньоутробне інфікування плоду призводить до розвитку фетоплацентарної недостатності і є фактором ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених [8]. Також внутрішньоутробне вірусне інфікування може грати роль у розвитку вад шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [12]. Однак за наявності ВУІ може народитися і здорова дитина, тобто без будь-яких симптомів захворювання. Але прояви, що пов'язані з ВУІ, можуть діагностуватися значно пізніше [10].

Дослідження останніх років переконливо свідчать про неухильне зростання частоти ВУІ у дітей з вродженими вадами розвитку (ВВР), у тому числі і шлунково-кишкового тракту, і ця обставина

на диктує необхідність розробки особливого протоколу ведення даної категорії пацієнтів на всіх етапах госпітального періоду [5].

Мета дослідження

Оцінити вплив внутрішньоутробних інфекцій на розвиток післяопераційних ускладнень у новонароджених з вродженими обструктивними вадами розвитку шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи дослідження

Нами спостерігалися 26 дітей з вродженою кишковою непрохідністю (ВКН) та підозрою на ВУІ. Вік пацієнтів становив від однієї до 28 діб. Хлопчиків було 18 (69,2%), дівчаток - 8 (30,8%). Серед хворих, що спостерігалися, було 6 недоношених дітей, це склало 23,1%. Нозологічна характеристика вродженої кишкової непрохідності у обстежених дітей представлена у табл. 1.

У структурі вродженої високої непрохідності найчастіше зустрічалася атрезія дванадцятипалої кишки (ДПК) - 11 дітей (42,3%). Перфоративна мембрана ДПК була виявлена у 1 пацієнта (3,8%). Кільцеподібна підшлункова залоза була виявлена у 2 випадках (7,7%), перфоративна мембрана пілоричного відділу шлунка також спостерігалася у 2 пацієнтів (7,7%).

З метою виявлення інфікованості та ідентифікації персистуючих внутрішньоклітинних збудників (ПВЗ) - Herpes Simplex Virus 1, 2 (HSV-1, 2), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV),

Chlamydia Trahomatis (Ch. Tr.), Toxoplasma gondii (Tox. g.) - використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Виявлення ДНК досліджуваних збудників проводили в біологічному інтраопераційному матеріалі (слина, вміст шлунка, тонкої і товстої кишки) і сироватці крові дітей з вродженою кишковою непрохідністю. Доведено, що дана

реакція є високочутливою (80-95%), що дозволяє верифікувати збудника навіть в малих дозах [6, 7, 13]. Для виявлення вірусних агентів використовували метод ПЛР "real-time". Уточнення ступеня активності інфекційного процесу проводили шляхом виявлення специфічних Ig G за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА).

Таблиця 1

Нозологічна структура вродженої кишкової непрохідності у хворих, що спостерігалися

Вади розвитку	Абс.	%
Висока кишкова непрохідність		
Атрезія дванадцятипалої кишки	11	42,3
Перфоративна мембрана дванадцятипалої кишки	1	3,8
Кільцеподібна підшлункова залоза	2	7,7
Перфоративна мембрана пілоричного відділу шлунка	2	7,7
Низька кишкова непрохідність		
Атрезія тонкої кишки	8	30,8
Атрезія товстої кишки	2	7,7
Всього:	26	100

У зв'язку з тим, що серологічна діагностика, яка основана тільки на визначенні титру специфічних Ig G, не дозволяла диференціювати первинну інфекцію і реінфекцію (не завжди спостерігалось достовірне підвищення рівня специфічних Ig G у пацієнтів з реактивацією хронічного процесу), проводили тест на визначення авідності специфічних Ig G.

Результати та їх обговорення

Всі досліджувані пацієнти були умовно розділені на дві групи. До основної групи включено 10 пацієнтів, які були інфіковані персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. До контрольної групи увійшло 16 пацієнтів без ВУІ. Серед обстеженого контингенту хворих з вродженими вадами травного тракту у 10 пацієнтів (38,5%) були виявлені специфічні Ig G до персистуючих внутрішньоклітинних збудників. У 8 пацієнтів (30,8%) з серопозитивною реакцією були виявлені специфічні імуноглобуліни класу G до одного виду збудника ПВІ, у 2 пацієнтів (7,7%) - до двох збудників. Активна (реплікативна) стадія інфекції, про наявність якої свідчило виявлення ДНК збудників в інтраопераційному біологічному матеріалі, виявлена у 5 пацієнтів (38,5%). При цьому реплікативна стадія мікст-інфекції була виявлена тільки у 2 дітей (7,7%) з ВКН. Найбільш часто зустрічалися збудники, що формували solus-пейзаж або в різних асоціаціях, були CMV (68,4%) та HSV-1, 2 (42,1%). У 76,2% пацієнтів з активною стадією інфекційного процесу, який був обумовлений персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, були поєднані вади розвитку, у 23,8% обстежених хворих - ізольовані.

Оперативне втручання здійснювалося після передопераційної підготовки, тривалість і характер якої визначалися залежно від виду вади розвитку, терміну госпіталізації, наявності ускладнень, тяжкості стану дитини і вираженості явищ дегідратації. Передопераційна підготовка включала

постановку декомпресійного шлункового зонду, терапію дихальної недостатності, антибактеріальну та інфузійну терапію.

У 37% хворих з високою кишковою непрохідністю за ранньої госпіталізації (на 1-2 добу життя) і відсутності супутніх захворювань передопераційна підготовка проводилася протягом 12-24 годин. У 17,4% хворих передопераційна підготовка проводилася менше 12 годин. У 17,4% новонароджених, які госпіталізовані з вираженими водно-електролітними порушеннями, передопераційна підготовка проводилася протягом 2-3 діб. У 8,7% новонароджених з пневмопатією, що супроводжувалася дихальною недостатністю, і в випадках грубої неврологічної симптоматики, порушень мозкового кровообігу II-III ступеня, передопераційна підготовка проводилася в терміни 4 доби і більше. Стійка гіпербілірубінемія (до 320-350 мкмоль/л) також впливала на тривалість підготовки. Таким чином, тривалість передопераційної підготовки у хворих з високою кишковою непрохідністю залежала не стільки від виду обструкції і характеру патології, скільки від тяжкості ексикозу, метаболічних порушень та супутніх захворювань і вад розвитку.

Хірургічна тактика у хворих з високою кишковою непрохідністю визначалася нозологічною характеристикою пороку. З атрезією ДПК прооперовано 11 дітей - у 7 випадках виконаний дуодено-єюноанастомоз (26,9%) і в 4 випадках - гастро-єюноанастомоз (15,4%). У 2 дітей (7,7%) з кільцеподібною підшлунковою залозою і у 2 дітей (7,7%) з перфоративною мембраною пілоричного відділу шлунка накладено дуодено-єюноанастомоз. У 1 дитини (3,8%) з перфоративною мембраною ДПК виконано висічення мембрани.

У післяопераційному періоді при неускладненому перебігу, самостійно випорожнення з'являлися на 2-3 добу. Зондове годування починали в різні терміни, орієнтувалися на відновлення пасажу вмісту шлунково-кишкового тракту через

сполучення і зменшення обсягу застійних виділень по шлунковому зонду. Ентеральне харчування починали в більшості випадків на 9 добу. Виняток становили новонароджені після висічення мембрани дванадцятипалої кишки і пілоричного відділу шлунка, в яких годування починали з 4 доби післяопераційного періоду.

У нозологічній структурі вродженої низької кишкової непрохідності у 80,0% випадків причиною обструкції була атрезія тонкої кишки, частіше клубової кишки (8 пацієнтів). У 2 пацієнтів (20,0%) причиною обструкції була атрезія товстої кишки, в одному випадку в області сигмоподібної кишки і в одному випадку в області ободової кишки. У 3 пацієнтів (11,5%) при госпіталізації були клінічні прояви меконієвого перитоніту внаслідок перфорації привідної петлі кишки, у 1 новонародженого (3,8%) кишкова атрезія була складовою частиною множинного пороку при гастрошизісі. У 2 хворих (7,7%) з низькою кишковою непрохідністю причиною обструкції був вроджений ізольований заворот петлі тонкої кишки, із них у 1 хворого з утиском кишки у внутрішній грижі. У цієї групи 50% хворих були госпіталізовані з некрозом кишечника і перитонітом.

Основним фактором, що визначав тривалість передопераційної підготовки, був механізм розвитку (странгуляційної або обтураційної) кишкової непрохідності. Тривалість передопераційної підготовки становила від 2-3 до 12 годин. Терміни підготовки визначалися також такими факторами, як тяжкість стану дитини, наявність виражених метаболічних порушень, дихальної і серцево-судинної недостатності.

Показання до накладання того чи іншого виду кишкового анастомозу визначали залежно від характеру вади розвитку, наявності ускладнень і навіть різниці діаметрів привідного і відвідного сегментів. Міжкишковий Т-подібний анастомоз з виведенням у вигляді стоми дистального сегмента по Bishop-Koor було накладено у 10 випадках при атрезії різних відділів тонкої і товстої кишки. Довжину відвідної виведеної петлі до зони Т-подібного анастомозу залишали не більше 2-3 см, так як при довгій петлі є загроза завороту, а при короткій петлі відбуваються суттєві втрати кишкового вмісту через стому. Завершували накладання даного анастомозу декомпресійною інтубацією привідної петлі. У 6 випадках (60%) був накладений первинний анастомоз. У 4 хворих (40%) міжкишковий Т-подібний анастомоз був накладений через 3-6 місяців після накладання розвантажувальної колостоми.

Показаннями до виведення розвантажувальної кишкової стоми були випадки атрезії товстої кишки і атрезії клубової кишки на тлі перфорації та перитоніту. Крім того, ентеростома була виведена у пацієнта з атрезією тонкої кишки і гастрошизісом, так як внутрішньоутробне запалення стінки кишечника обмежувало накладання будь-якого виду міжкишкового сполучення. Відновлення прохідності кишечника виконували у віці 2-4 місяці у дітей з ентеростомою і через 6 місяців у хворих з колостомою.

Обсяг резекції залежав від рівня атрезії і вираженості вторинних змін в атрезованому сегменті

кишки. При атрезії на рівні клубової кишки привідний сегмент видаляли в межах 10-20 см, а відвідний - 5-7 см. Обсяг резекції при некротичних змінах петель кишечника визначався протяжністю змінених ділянок. У 4 пацієнтів (16,7%) з перитонітом, який виникав на 2-3 добу післяопераційного періоду, проводили етапні програмовані лапаротомії.

Ускладнений перебіг післяопераційного періоду мав місце у 12 дітей, (46,2%), 9 з яких були інфіковані ПВІ (75,0%). Із них у 6 пацієнтів (23,1%) документували перфорацію привідного сегмента кишки, перитоніт за продовженням, множинні міжпетльові абсцеси, ранню спайкову кишкову непрохідність. Неспроможність кишкового анастомозу виникла у 4 пацієнтів (15,4%). Із них 3 дітям (11,5%) проведено накладення реанастомозу, і у 1 (3,8%) - руйнування неспроможного анастомозу з накладенням ентеростоми. У всіх хворих неспроможність дигестивного анастомозу супроводжувалася поширеним перитонітом. У 2 дітей (7,7%) виникли нагноєння в області післяопераційної рани.

Із загальної кількості ускладнень, що потребували хірургічного втручання, найбільш часто зустрічався прогресуючий гнійний перитоніт. При проведенні релапаротомії з приводу прогресуючого післяопераційного перитоніту (10 спостережень, 9 із яких - 90% - були інфіковані) використовували попередній (серединний) доступ. Евакуацію випоту з черевної порожнини проводили електричним атмосфером з використанням наконечників, що не присмоктуються. У разі видалення густого вершкоподібного гною, що зазвичай заповнював порожнину абсцесів, використовували марлеві серветки. Плівчасті накладення фібрину на петлях кишок видаляли анатомічними пінцетами або препаративними тупферами. Санація черевної порожнини була важливим етапом релапаротомії. У всіх випадках застосовувався лаваж до "чистих вод" з використанням різних антисептиків (перевагу віддавали розчину Декасан). Звичайно, вибір розчину відіграє свою роль з огляду на різну біологічну тропність препаратів, антибактеріальні і фізико-хімічні властивості, але головне смислове навантаження - в механічному очищенні черевної порожнини. Пролонгований післяопераційний лаваж з використанням різних проточно-аераційних способів не застосовували.

Досить частою причиною ускладненого перебігу захворювання у наших пацієнтів являлася рання спайкова кишкова непрохідність (6 спостережень, 4 із яких - 66,7% - були інфіковані). У дітей із спайковою кишковою непрохідністю розділ зрощень (спайок) проводили переважно гострим шляхом. Попередньо проводили новокаїнову блокаду кореня брижі тонкої кишки з метою припинення аферентної больової імпульсації. У дітей з повною ранньою спайковою кишковою непрохідністю перешкода носила обтураційний характер. Найбільш часто зміни в тонкій кишці спостерігалися у вигляді фіксованих перегинів і "двостволок". Адгезії у цієї категорії хворих були вельми пухкими і легко піддавалися роз'єднанню. Після відновлення прохідності визначали життєздатність кишечника. При цьому враховували

такі ознаки, як колір, тонус, перистальтику кишки, пульсацію судин брижі. Оцінювали динаміку перерахованих симптомів тричі: в момент ревізії, після усунення морфологічного субстрату непрохідності і після проведення реабілітаційних заходів - теплих вологих компресів, інфільтрації брижі кишки новокаїном, в разі необхідності - деторзії кишечника та ін. Великого значення надавали симптому "шовкової підкладки", який виникає в разі розшарування слизисто-підслизового і м'язового шарів стінки кишки. Евакуація кишкового вмісту здійснювалася шляхом антеградного або ретроградного видоювання з наступною аспірацією через зонд. Якщо по ходу втручання проводили розтин просвіту кишки, іноді виконувалася ретроградна одномоментна інтубація привідного відділу з подальшою активною аспірацією. Ця маніпуляція проводилася в умовах ретельного обмеження операційного поля. Для декомпресії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в післяопераційному періоді застосовували інтубацію шлунка і тонкої кишки. Встановлений зонд утримували до зникнення проявів парезу кишечника.

При нагноєннях післяопераційної рани (2 випадки, усі пацієнти були інфіковані) крім загальної антибактеріальної терапії проводили місцеве лікування. Лікування полягало в механічному очищенні рани від гною і некротичних тканин, застосовували антисептичні розчини та антибактеріальні препарати у вигляді присипки (банеоцин, гентаксан) і мазі (банеоцин, левосин, левоміколь).

Також усім інфікованим хворим окрім загальноприйнятої консервативної терапії призначали специфічну етіотропну терапію в залежності від стадії інфекційного процесу та виду збудника. Хворим з активною стадією інфекції, що була обумовлена Ch. Tr., призначали азитроміцин у дозі за віком (курс 10 днів) у поєднанні з протеклазидом у дозі за віком (курс 1 місяць). У хворих з активною стадією моноінфекції, що була обумовлена HSV-1, 2, CMV, EBV, перший етап лікування включав ацикловір (курс 10-14 днів) у дозі за віком у поєднанні з препаратом протеклазид (курс 1 місяць) у дозі за віком. При констатації активної стадії мікст-інфекції обсяг лікування визначався

Література

1. Малова МА, Гусева ОИ. Совершенствование пренатальной диагностики на региональном уровне: начало пути. Медицинский альманах. 2014;5:54-56.
2. Дегтярев ЮГ. Факторы риска в возникновении врожденных пороков развития. Медицинский журнал. 2014;2:4-10.
3. Кабулова МА, Голубева МВ, Барычева ЛЮ. Характеристика пороков развития у детей с врожденными токсоплазменной и цитомегаловирусной инфекциями. Медицинский вестник северного Кавказа. 2010;19(3):28-29.
4. Корнева МЮ, Коровина НА, Заплатников АА, Шипулина ОЮ, Науменко АА. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2005;50(2):48-52.
5. Попова ОВ. Клиника, диагностика и лечение внутриутробных (TORCH) инфекций новорожденных и детей первого года жизни. Минск: БелМАПО; 2006. 41с.
6. Минков ИП, Петрашевич ВП, Юрченко ИВ, Шаповалова АА, Гончарук СД, Ходорчук ИВ и др. Полимерная цепная реакция в диагностике и контроле комплексной терапии герпетической терапии у детей. Сучасні інфекції. 2001;3:71-76.
7. Савичук НО, Олійник ОЄ. Алгоритми діагностики герпетичних мікст-інфекцій вірусно-вірусної етіології та їх роль у виникненні деструктивних уражень слизової оболонки порожнини рота. Медична газета Здоров'я України. 2007;23(180):71-72.
8. Терещенко ИП, Малкова ЕМ, Гришаева ОН, Аксенова ВП, Скляр КЕ, Гришаев МП и др. Анализ результатов детекции ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса и токсоплазмы в тканях детей с врожденными пороками развития. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006;5:36-40.
9. Учайкин ВФ. Современная концепция патогенеза инфекционного заболевания. Детские инфекции. 2013;12(4):4-7.

видами патогенів. Наявність асоціації збудників герпесвірусних інфекцій (CMV, HSV-1, 2, EBV) у будь-якій комбінації і Ch. Tr. була підставою для призначення хворому ацикловіру (курс 10 днів) і азитроміцину (курс 10 днів) у віковій дозі у поєднанні з препаратом протеклазид (курс 1 місяць) у дозі за віком.

Після закінчення першого етапу лікування у всіх хворих оцінювали активність інфекції. В разі збереження активності інфекційного процесу продовжували лікування з призначенням медикаментів в залежності від виду збудника.

Діти з латентною стадією персистуючої інфекції, але з наявністю інτερкурентної інфекції, дисбалансом цитокінового статусу отримували протеклазид у дозі за віком курсом 3 місяці.

Загальна летальність у дітей із вродженою обструктивною кишковою непрохідністю склала 19,2% (5 осіб, 4 із яких - 80% - були інфіковані). Таким чином, високі цифри летальності у новонароджених із вродженою обструктивною кишковою непрохідністю можна пояснити не тільки інфекційно-септичними ускладненнями та наявністю сполучених і комбінованих вад розвитку, які були діагностовані практично у всіх померлих, але й внутрішньоутробною інфікованістю TORCH-інфекцією.

Висновки

Отримані результати свідчать про асоціативний зв'язок між внутрішньоутробною інфекцією і вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту. За нашими даними, 38,5% дітей з вродженою кишковою непрохідністю були пов'язані з TORCH-інфекцією. Стан дітей даної групи був значно гірший і вимагав більш тривалої та інтенсивної передопераційної підготовки. Серед 26 дітей, що спостерігалися нами, ускладнений перебіг післяопераційного періоду мав місце у 12 дітей (46,2%), з яких 9 дітей (75,0%) були інфіковані персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. Загальна летальність у дітей із вродженою кишковою непрохідністю склала 19,2% (5 осіб, 4 із яких - 80% - були інфіковані).

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

10. Цинзерлинг ВА, Мельникова ВФ. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Санкт-Петербург: Элби СПб; 2002. 352с.

11. Ledger WJ. Perinatal infections and fetal/neonatal brain injury. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(2):120-4.

12. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(3):154-9. doi: 10.1016/j.siny.2007.01.012.

13. Yasui Y, Mori Y, Adachi H, Kobayashi S, Yamashita T, Minagawa H. Detection and genotyping of rubella virus from exanthematous patients suspected of having measles using reverse transcription-PCR. *Jpn J Infect Dis.* 2014;67(5):389-91.

ВНУТРИУТРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСК ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

С.В. Веселый, Р.П. Климанский

Донецкий национальный медицинский университет
(г. Лиман, Украина)

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние внутриутробных инфекций на развитие послеоперационных осложнений у новорожденных с врожденными обструктивными пороками развития желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы исследования. В статью были проанализированы результаты исследования и лечения 26 новорожденных детей с врожденными обструктивными пороками развития желудочно-кишечного тракта (атрезии, стенозы). Все дети, которые были госпитализированы, были обследованы на наличие персистирующих внутриклеточных возбудителей. Также было изучено видовой состав возбудителей и степень активности инфекционного процесса.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от наличия или отсутствия инфекционного агента все пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошло 10 инфицированных пациентов, в контрольную группу – 16 неинфицированных пациентов. Всем инфицированным больным назначалась специфическая этиотропная терапия в зависимости от стадии инфекционного процесса и вида возбудителя. Среди обследованного контингента больных с врожденными пороками пищеварительного тракта у 10 пациентов (38,5%) были выявлены специфические Ig G к персистирующим внутриклеточным возбудителям. Проведена оценка послеоперационных осложнений в обеих группах детей. Состояние детей основной группы было значительно хуже и требовало более длительной и интенсивной предоперационной подготовки. Осложненное течение послеоперационного периода имело место у 12 детей (46,2%), из которых 9 детей (75,0%) были инфицированы персистирующими внутриклеточными возбудителями. Общая летальность у детей с врожденной обструктивной кишечной непроходимостью составила 19,2% (5 детей, 4 из которых - 80% - были инфицированы).

Выводы. По нашим данным, 38,5% детей с врожденной кишечной непроходимостью были ассоциированы с TORCH-инфекцией. Среди 26 детей, наблюдавшихся нами, осложненное течение послеоперационного периода имел место у 12 детей (46,2%), из которых 9 детей (75,0%) были инфицированы персистирующими внутриклеточными возбудителями. Общая летальность у детей с врожденной кишечной непроходимостью составила 19,2% (5 детей, 4 из которых - 80% - были инфицированы).

Ключевые слова: внутриутробная инфекция; врожденная кишечная непроходимость; желудочно-кишечный тракт; осложнения; дети.

INTRAUTERINE INFECTION AS A RISK FACTOR OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH CONGENITAL INTESTINAL OBSTRUCTION

S.V. Veselyy, R.P. Klimanskyi

Donetsk National Medical University
(Lyman, Ukraine)

Summary

Purpose. To evaluate the effect of intrauterine infections on the development of postoperative complications in newborns with congenital obstructive malformations of the gastrointestinal tract.

Material and methods. The article analyzed the results of the study and treatment of 26 newborn infants with congenital obstructive disorders of the gastrointestinal tract (atresia, stenosis). All children who were hospitalized during the trial period were screened for persistent intracellular pathogens. The species composition of pathogens and the degree of activity of the infectious process were also studied.

Results and discussion. Depending on the presence or absence of an infectious agent, all patients were divided into 2 groups. The main group included 10 infected patients, in the control group – 16 uninfected patients. All infected patients assigned a specific etiotropic therapy depending on the stage of the infectious process and the type of pathogen. Among the examined contingent of patients with congenital malformations of the digestive tract, 10 patients (38,5%) identified specific Ig G against persistent intracellular pathogens. An assessment of postoperative complications in both groups of children performed. The condition of the children of this group was much worse and required more extensive and intensive preoperative preparation. The complicated course of the postoperative period occurred in 12 children (46,2%), of which 9 children (75,0%) were infected with persistent intracellular pathogens. Total lethality in children with congenital obstructive intestinal obstruction was 19,2% (5 children, 4 of which - 80% - were infected).

Conclusions. According to our data, 38,5% of children with congenital obstruction were associated with TORCH infection. Of the 26 children we observed, the complicated course of the postoperative period occurred in 12 children (46,2%), of which 9 children (75,0%) were infected with persistent intracellular pathogens. Total lethality in children with congenital obstruction was 19,2% (5 children, 4 of which - 80% - were infected).

Key words: intrauterine infection; congenital intestinal obstruction; gastrointestinal tract; complications; children.

Контактна інформація:

Веселий Сергій Володимирович - д.мед.н., професор, в.о. завідувача кафедри хірургії та дитячої хірургії Донецького національного медичного університету (м. Краматорськ, Україна).

Контактна адреса: Кафедра хірургії та дитячої хірургії ДНМУ, бул. Машинобудівників, 39, м. Краматорськ, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 5864042.
e-mail: veselyysv@gmail.com

Контактная информация:

Веселый Сергей Владимирович - д.мед.н., профессор, и.о. зав.кафедры хирургии и детской хирургии Донецкого национального медицинского университета (г. Краматорск, Украина)

Контактный адрес: кафедра хирургии и детской хирургии ДНМУ, бул. Машиностроителей, 39, г. Краматорск, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 5864042
e-mail: veselyysv@gmail.com

Contact Information:

Veselyy Sergey - MD, Professor, i.o. zav.kafedry surgery and pediatric surgery Donetsk national medical university

Contact address: Department of surgery and pediatric surgery DNMU, Mechanical Engineers Str., 39, Kramatorsk, Ukraine.

Phone: +38 (050) 5864042.
e-mail: veselyysv@gmail.com

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© С.В. Веселий, Р.П. Кліманський, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© S.V. Veselyy, R.P. Klimanskyi, 2017

Надійшло до редакції 16.10.2017
Підписано до друку 03.12.2017

УДК 617.51+617.53]:616.423 – 007] – 053.2 – 08
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.12

ЛІМФАТИЧНІ МАЛЬФОРМАЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: АКТИВНЕ ХІРУРГІЧНЕ ВТРУЧАННЯ ЧИ ВИЧІКУВАЛЬНА ТАКТИКА?

І.М. Бензар

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

Резюме

Вступ. Лімфатичні мальформації (ЛМ) найчастіше локалізуються в ділянці голови і шиї, тому є потенційно небезпечними для новонароджених дітей враховуючи ризик виникнення дихальних розладів, які можуть бути як транзиторними у вигляді стридорозного дихання, так і дихальної недостатності, що вимагає трахеостомії, дихальної підтримки.

Мета дослідження: визначення факторів ризику компресії дихальних шляхів у новонароджених дітей з ЛМ голови і шиї та оцінка результатів лікування ускладнених ЛМ.

Матеріали і методи. Серед 238 дітей з судинними аномаліями кістозні ЛМ діагностовано у 112 (47,06%). Період спостереження складав від грудня 2010 року до березня 2017 року. Для діагностики ЛМ використовували ультразвукове сканування, яке проводили при першому звертанні пацієнта та в динаміці, МРТ до початку лікування (n=98) та на етапах лікування (n=43). КТ виконували лише у пацієнтів з ознаками порушення механіки дихання. Умовну площу ЛМ визначали на основі результатів МРТ за формулою площі еліпса. Площу ЛМ до 100 см² оцінювали як малу, 100 - 199 см² - середню, 200 - 299 см² - велику та понад 300 см² - гігантську.

Результати дослідження. Клінічні прояви кістозних ЛМ діагностували з моменту народження у 64 дітей, що становило 57,14% усіх випадків. ЛМ у 55 (85,94%) новонароджених дітей локалізувалися в ділянці голови і шиї. Необхідність у проведенні активної лікувальної тактики виникла у 4 дітей з ЛМ в ділянці голови і шиї, що склало 6,25% новонароджених дітей з ЛМ. За результатами МРТ встановлено особливості ЛМ, які спричинили компресію дихальних шляхів, зокрема, це двобічне ураження, розташування вище і нижче рівня під'язикової кістки, інфільтративний експансивний ріст, трансфасціальне поширення. Умовна площа цих уражень становила від 220,4 до 349,6 см², в середньому 301,05±56,28 см². Показаннями до проведення операційного лікування було порушення механіки дихання з ознаками наростаючої дихальної недостатності. Виконане операційне втручання в об'ємі резекції ЛМ, трахеостомії, інтраопераційного введення ОК-432. Застосована тактика забезпечила тривалу стабілізацію стану дитини та безпечність проведення подальшого лікування.

Висновки. Компресія верхніх дихальних шляхів ускладнила ЛМ в ділянці голови і шиї у 7,3% новонароджених дітей. Ці ЛМ характеризуються експансивним ростом, трансфасціальним поширенням, двобічним ураженням, великими розмірами.

Ключові слова: лімфатичні мальформації; новонароджені; компресія дихальних шляхів.

Вступ

Кістозні ЛМ - це вада розвитку лімфатичних судин, що характеризується наявністю кіст різного діаметру, які вистелені одним шаром ендотеліальних клітин та ділянками кубовидного ендотелію, виповнені рідиною, багатою білком, що має забарвлення від світло-жовтого до темно-коричневого [1]. Канальці малого діаметру мають лише ендотеліальну вистелку, а великі містять нерівномірно розташовані гладком'язові волокна.

Частота ЛМ складає від 1 на 6000 до 1 на 16000 живих новонароджених дітей, з частотою госпіталізації 3 випадки на 100000 [2, 3]. Кістозні ЛМ мають надзвичайно різноманітні клінічні прояви, від крихітних міхурців на шкірі чи слизових оболонках, до великих пухлиноподібних утворень або множинних уражень різних анатомічних ділянок. Для лікування локальних обмежених кістозних ЛМ впроваджено ефективні та безпечні методи [4, 5], однак не вирішеним залишається лікувальна тактика ускладнених ЛМ. Перебіг та ускладнення ЛМ визначається їх локалізацією. Найбільш небезпечним в плані виникнення ускладнень є ЛМ, що локалізуються в ділянці голови і шиї та можуть призвести до компресії верхніх дихальних шляхів і респіраторних розладів різного ступеня важкості [6, 7]. Порушення дихання можуть бути

як транзиторними у вигляді стридорозного дихання, що проявляється зазвичай протягом перших місяців життя, так і дихальної недостатності, що вимагає трахеостомії, дихальної підтримки [8].

Метою дослідження є визначення факторів ризику компресії дихальних шляхів у новонароджених дітей з ЛМ голови і шиї та оцінка результатів лікування ускладнених ЛМ.

Матеріали і методи

Протягом періоду від грудня 2010 до березня 2017 року на клінічній базі кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця Національної спеціалізованої дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» проходили обстеження та лікування 238 дітей з судинними аномаліями віком від 0 до 18 років. Серед пацієнтів з судинними аномаліями кістозні ЛМ склали 112 (47,06%). 53 пацієнти були жіночої статі та 59 пацієнтів чоловічої статі, гендерне співвідношення складало 1 : 1,1. Ізольовані ЛМ було діагностовано на основі наявності макрокістозних та/або мікрокістозних утворень, виявлених під час УЗД та МРТ візуалізації та за умови відсутності патологічних змін шкіри та опорно-рухового апарату. Для діагностики кістозних ЛМ використовували

вали наступні методи візуалізації: УЗД в режимі сірої шкали і КДС, яке проводили при першому звертанні пацієнта та в динаміці, МРТ до початку лікування (n=98) та на етапах лікування (n=43), КТ з внутрішньовенним контрастуванням. КТ виконували лише у пацієнтів з ознаками порушення механіки дихання. МРТ виконували на апараті Siemens Avanto 1,5T в режимі T1, T2, FetSet, STIR для уточнення характеру ураження, його структури (кістозна, солідна, тубулярна тощо), топічної діагностики судинних мальформацій, їх розміру та відношення до навколишніх структур. У дітей молодшого віку та окремих пацієнтів старшого віку, з якими був затруднений вербальний контакт, МРТ проводили з використанням седативу або у стані медикаментозного сну.

Умовну площу ЛМ визначали на основі результатів МРТ за формулою площі еліпса. Площу ЛМ до 100 см² оцінювали як малу, 100 - 199 см² - середню, 200 - 299 см² - велику та понад 300 см² - гігантську.

Результати дослідження

Клінічні прояви кістозних ЛМ діагностували з моменту народження у 64 дітей, що становило 57,14% усіх видків, серед них у 15 (23,44%) випадках діагноз було встановлено пренатально за даними ультразвукового скринінгу. Найчастіше ЛМ у новонароджених дітей локалізувалися в ділянці голови і шиї - це 55 пацієнтів, що склало 85,94%, в інших випадках ЛМ виявляли в аксілярній ділянці (n=4; 6,25%) та в ділянці кінцівок і тазу (n=5; 7,81%). Ця тенденція відображає загальний розподіл ЛМ за локалізацією у пацієнтів нашого дослідження, зокрема, у групі з 112 дітей з ЛМ також переважала ділянка голови і шиї (n=81; 72,32%), інші зони розташування - це аксілярна ділянка (n=10; 8,93%) кінцівки (n=8; 7,14%) (верхні кінцівки (n=2; 1,88%) нижні кінцівки (n=6; 5,36%), заочеревинний простір і черевна порожнина (n=9; 8,04%), грудна, передня черевна стінка 4 (1,8%).

Серед 81 пацієнта з ЛМ, що локалізувалися в ділянці голови і шиї, ускладнення виникли у 35 (43,21%), зокрема, компресія верхніх дихальних шляхів з ознаками гострої дихальної недостатності (n=4, 3,6%), транзиторний стридор у перший рік життя (n=8, 7,1%), макроглотія, порушення артикуляції мови (n=5, 4,5%), порушення прикусу (n=6, 5,4%), періодична лімфорея при ураженні слизової оболонки порожнини рота (n=4, 3,6%), слинотеча (n=3, 2,7%), гіпертрофія хряща вушної мушлі (n=3, 2,7%), порушення зору (n=1, 0,9%), лімфостаз верхньої кінцівки (n=1, 0,9%)

Необхідність у проведенні активної лікувальної тактики виникла у 4 дітей з ЛМ в ділянці голови і шиї, що склало 6,25% новонароджених дітей з ЛМ. Показаннями до проведення операційного лікування було порушення механіки дихання з ознаками наростаючої дихальної недостатності. Для невідкладної діагностики пацієнтам було виконано КТ, за результатами якої діагностована компресія верхніх дихальних шляхів більш як на 50%. Для забезпечення функції зовнішнього дихання пацієнтам проведена інтубація трахеї, розпочата респіраторна підтримка. Пацієнти знаходилися у відділенні інтенсивної терапії новонароджених з першої доби після народження (n=2) та у віці 10 і

15 днів, з моменту появи респіраторних розладів. Враховуючи наявність великого пухлиноподібного утворення в ділянці шиї, потенційно важкою є інтубація трахеї. Для безпеки пацієнта було використано контрольну візуалізацію дихальних шляхів з допомогою фібробронхоскопа діаметром 3 мм. Для уточнення діагнозу, визначення структури, розмірів та розповсюдженості ЛМ, перед операційним лікуванням пацієнтам проведено МРТ. За результатами МРТ встановлено особливості ЛМ, які спричинили обструкцію дихальних шляхів у новонароджених дітей, зокрема, це двобічне ураження, розташування вище і нижче рівня під'язикової кістки, інфільтративний експансивний ріст з ураженням усіх тканин лицевого черепа, трансфасціальне поширення. Умовна площа ЛМ, обчислена за результатами МРТ, становить від 220,4 до 349,6 см², в середньому 301,05±56,28 см². Отже, усі ЛМ голови і шиї, що спричинили обструкцію дихальних шляхів у новонароджених дітей, мали великі та гігантські розміри. Дітям виконано операційне втручання за життєвими показаннями. Першим етапом операції була резекція вентральної частини мальформації з метою візуалізації передньої стінки трахеї. Після ідентифікування хрящових кілець трахеї проведена фіксація передньо-бокової стінки трахеї чотирма нитками-трималками. Проведена трахеотомія без розсічення кілець, завдяки фіксації трахеї трахеостомічна трубка безпечно введена у просвіт та фіксована. Враховуючи неможливість радикального видалення, для попередження післяопераційної лімфореї та контролю росту ЛМ, інтраопераційно в порожнину кіст введено ОК-432 та проведено обробка залишкових тканин ЛМ аргонною коагуляцією. Перебіг післяопераційного періоду без ускладнень. В подальшому ці пацієнти продовжують лікування з проведенням повторних сеансів склерозувальної терапії. Трахеостома зберігається протягом усього періоду лікування для попередження компресії дихальних шляхів у відповідь на введення склерозуючої речовини, яка викликає запалення і збільшення діаметру кіст ЛМ.

Обговорення

До впровадження сучасних систем класифікації для характеристики кістозних форм ЛМ широко застосовували терміни «каплярна, кістозна, кавернозна лімфангіома» [Wassef]. Використання суфікса «-ома», характеризуючи патологічний процес, передбачає його пухлинне походження, однак сучасні дослідження вказують, що зазначена патологія є результатом порушення ембріогенезу лімфатичних судин. Дихотомічний поділ судинних аномалій на судинні пухлини і судинні мальформації, запропонований у 1982 році, став основою сучасної класифікації судинних аномалій, яка востаннє оновлена у 2014 році [9,10]. Чітке розуміння ембріології патогенезу визначає лікувальну тактику у пацієнтів з судинними мальформаціями і судинними пухлинами. Якщо премордальний лімфатичний мішок не утворює сполучення з венозним руслом, лімфатичні судини закінчуються сліпо. Це дає початок формуванню кістозних розширень, які утворюють ЛМ. Такий механізм формування описують стосовно

ЛМ в шийній, аксілярній ділянці, тобто в місцях утворення великих лімфатичних колекторів та їх впадіння у вени [11]. З відокремлення окремих сегментів пов'язують появу периферичних ЛМ. Неоднорідний механізм ембріогенезу ЛМ пояснює і неоднорідні результати хірургічного лікування ЛМ. Якщо периферичні надфасціальні ЛМ можуть бути безпечно видаленні, то хірургічні втручання в зоні великих судинно-нервових пучків супроводжуються рецидивами і ускладненнями [12, 13]

ЛМ є вродженими вадами розвитку, проте лише половина їх клінічно проявляється при народженні, до 90 % виявляють протягом перших двох років життя дитини, решта 10 % діагностують у будь-якому віці, інколи кістозні ЛМ виявляють пренатально під час скринінгового ультразвукового сканування [14]. За результатами власних спостережень 112 пацієнтів, пренатально діагностованих ЛМ встановлено у 15 випадках, що складає 13,39% усіх спостережень, клінічні прояви наявні з народження у 49 (43,75%).

Характерною ознакою перебігу усіх ЛМ є збільшення у розмірах пропорційно росту дитини та відсутність тенденції до спонтанної інволюції [15]. Визначення особливостей росту мальформації є важливим кроком у постановці діагнозу. Можливі періодичні незначні зміни у формі чи розмірах ЛМ, проте пропорційний ріст є важливою характерною ознакою. Виміряти істинні розміри кістозних ЛМ з допомогою УЗД не завжди вдається, що пояснюється малим акустичним вікном, наявністю нерівних інфільтративних меж, а також великою площею ураження, коли неможливо візуалізувати цілісне ураження під час одного сканування [16]. Крім того, УЗД має обмежені можливості при дослідженні повітровмісних структур, і поширення в середостіння достовірно не визначається. МРТ в режимі T1 і T2, T2-STIR є «золотим стандартом» дослідження судинних мальформацій з повільним кровотоком [17]. За результатами МРТ було встановлено умовні розміри ЛМ, а також характер їх росту і співвідношення з сусідніми тканинами, що дає можливість макси-

мально точно спланувати лікувальну тактику.

Більшість ЛМ є ізольованими ураженнями, які не загрожують життю дитини. Тому доцільно уникати хірургічного видалення чи застосування склерозуючих речовин у дітей раннього віку, оскільки ЛМ локалізуються зазвичай біля життєво важливих органів і анатомічних структур і втручання може загрозувати порушенням вітальних функцій, зокрема, дихання, зору, слуху, ковтання [18]. Раннє втручання застосовують лише у випадку симптомних ЛМ, що проявляються важкими деформаціями і функціональними розладами. Найчастіше це часткове видалення ЛМ великих розмірів та трахеостомія у випадку компресії верхніх дихальних шляхів. Необхідність в операційному втручанні у нашому спостереженні виникла у 4 новонароджених дітей, що становить 3,6% ЛМ голови і шиї та 7,3% новонароджених дітей з ЛМ.

Висновки

Більшість ЛМ у новонароджених дітей не супроводжуються порушенням вітальних функцій. Компресія верхніх дихальних шляхів уклонила ЛМ в ділянці голови і шиї у 7,3% новонароджених дітей. Ці ЛМ характеризуються експансивним ростом, трансфасціальним поширенням, двобічним ураженням, великими розмірами.

Перспективи подальших досліджень

Лімфатичні мальформації великих та гігантських розмірів, розташовані в ділянці голови і шиї, створюють істотні труднощі у лікуванні. Необхідна розробка і впровадження новітніх методів лікування, які спрямовані на попередження трахеостомії у таких пацієнтів або максимального скорочення її тривалості. Необхідне спільне дослідження перинатальними центрами з метою максимально раннього виявлення новонароджених дітей з загрозою компресії дихальних шляхів, враховуючи пренатальну діагностику.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Tu JH, Do HM, Patel V, Yeom KW, Teng JM. Sclerotherapy for lymphatic malformations of the head and neck in the pediatric population. *J Neurointerv Surg.* 2017 Oct;9(10):1023-1026. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012660.
2. Churchill P, Otal D, Pemberton J, Ali A, Flageole H, Walton JM. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review. *J Pediatr Surg.* 2011 May;46(5):912-22. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.027. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.027.
3. Love Z, Hsu DP. Low-flow vascular malformations of the head and neck: clinicopathology and image guided therapy. *J Neurointerv Surg.* 2012 Nov;4(6):414-25. doi: 10.1136/neurintsurg-2011-010126.
4. Ghaffarpour N, Petrini B, Svensson LA, Boman K, Wester T, Claesson G. Patients with lymphatic malformations who receive the immunostimulant OK-432 experience excellent long-term outcomes. *Acta Paediatr.* 2015 Nov;104(11):1169-73. doi: 10.1111/apa.13086.
5. Kim DW. OK-432 sclerotherapy of lymphatic malformation in the head and neck: factors related to outcome. *Pediatr Radiol.* 2014 Jul;44(7):857-62. doi: 10.1007/s00247-014-2889-0.
6. Sadick M, Wohlgenuth WA, Huelse R, Lange B, Henzler T, Schoenberg SO, Sadick H. Interdisciplinary Management of Head and Neck Vascular Anomalies: Clinical Presentation, Diagnostic Findings and Minimalinvasive Therapies. *Eur J Radiol Open.* 2017 May 14;4:63-68. doi: 10.1016/j.ejro.2017.05.001.
7. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM. Lymphatic malformations: Diagnosis and management. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Aug;23(4):178-85. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.07.002.
8. Benazzou S., Boulaadas M., Essakalli L. Giant pediatric cervicofacial lymphatic malformations. *J Craniofac Surg.* 2013 Jul;24(4):1307-9. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182942b8f.
9. Wassef M., Blei F., Adams D., Alomari A., Baselga E., Berenstein A., Burrows P., Frieden I.J., Garzon M.C., Lopez-Gutierrez J-C., Lord D.J.E., Mitchel S, Powell J., Prendiville J., Vikkula M. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2015 Jul;136(1):e203-14. doi: 10.1542/peds.2014-3673.
10. Dasgupta R., Fishman S.J. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Aug;23(4):158-61. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.016.

11. Hochman M., Adams D.M., Reeves T.D. Current knowledge and management of vascular anomalies II: malformations. Arch Facial Plast Surg. 2011 Nov-Dec;13(6):425-33. doi: 10.1001/archfacial.2011.795.
12. Gilony D., Schwartz M., Shpitzer T., Feinmesser R., Kornreich L., Raveh E. Treatment of lymphatic malformations: a more conservative approach. J Pediatr Surg. 2012 Oct;47(10):1837-42. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.06.005.
13. Bajaj YI, Hewitt R, Ifeacho S, Hartley BE. Surgical excision as primary treatment modality for extensive cervicofacial lymphatic malformations in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011 May;75(5):673-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.02.009.
14. Ghaffarpour N., Petrini B., Svensson LA., Boman K., Wester T., Claesson G. Patients with lymphatic malformations who receive the immunostimulant OK-432 experience excellent long-term outcomes. Acta Paediatr. 2015 Nov;104(11):1169-73. doi: 10.1111/apa.13086.
15. Cox J.A., Bartlett E., Lee E.I. Vascular Malformations: A Review. Semin Plast Surg. 2014 May;28(2):58-63. doi: 10.1055/s-0034-1376263.
16. Moukaddam H., Pollak J., Haims A.H. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. Skeletal Radiol. 2009 Jun;38(6):535-47. doi: 10.1007/s00256-008-0609-2.
17. Dubois J., Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. Pediatr Radiol. 2010 Jun;40(6):895-905. doi: 10.1007/s00247-010-1621-y
18. Acevedo J.L., Shah R. K., Brietzke S. E. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Apr;138(4):418-24. doi: 10.1016/j.otohns.2007.11.018.

**ЛИМФАТИЧЕСКИЕ МАЛЬФОРМАЦИИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: АКТИВНОЕ
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО
ИЛИ ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА?**

И.Н. Бензар

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

Резюме

Введение. Лимфатические мальформации чаще всего локализируются в области головы и шеи, поэтому существует потенциальная опасность для новорожденных детей, учитывая риск возникновения дыхательных расстройств, которые могут быть как проходящими в виде стридорозного дыхания, так и дыхательной недостаточности, требующей трахеостомии, дыхательной поддержки.

Цель исследования: определение факторов риска компрессии дыхательных путей у новорожденных детей с ЛМ головы и шеи и оценка результатов лечения осложненных ЛМ.

Материалы и методы. Среди 238 детей с сосудистыми аномалиями кистозные ЛМ диагностированы у 112 (47,06%) случаев. Период наблюдения составлял с декабря 2010 до марта 2017 года. Для диагностики ЛМ использовали ультразвуковое сканирование, которое проводили при первом обращении пациента и в динамике, МРТ до начала лечения (n = 98) и на этапах лечения (n = 43). КТ выполняли только у пациентов с признаками нарушения механики дыхания. Условную площадь ЛМ определяли на основе результатов МРТ по формуле площади эллипса. Площадь ЛМ до 100 см² оценивали как малую, 100 - 199 см² - среднюю, 200 - 299 см² - большую и более 300 см² - гигантскую.

Результаты исследования. Клинические симптомы кистозных ЛМ проявились с момента рождения у 64 детей, что составило 57,14% от всех случаев. ЛМ в 55 (85,94%) новорожденных детей локализовались в области головы и шеи. Необходимость в проведении активной лечебной тактики возникла у 4 детей с ЛМ в области головы и шеи, что составило 6,25% новорожденных детей с ЛМ. По результатам МРТ установлены особенности ЛМ, повлекшие компрессию дыхательных путей, в частности, это двустороннее поражение, расположение выше и ниже уровня подъязычной кости, инфильтративный экспансивный рост, трансфасциальное распространение. Условная площадь этих поражений составляла от 220,4 до 349,6 см², в среднем 301,05 ± 56,28 см². Показаниями к проведению операционного лечения было нарушение механики дыхания с призна-

**LYMPHATIC MALFORMATIONS
IN CHILDREN: ACTIVE SURGICAL
INTERVENTION
OR OBSERVATION?**

I. Benzar

**Bogomolets National
Medical University
(Kyiv, Ukraine)**

Summary

Background. Lymphatic malformations (LM) most common localized in the head and neck region, therefore, they are potentially dangerous for newborns in the development of respiratory disorders, which can be transient in the form of stridor, or sometimes cause respiratory insufficiency requiring tracheostomy, and respiratory support.

The purpose of the study is determination the risk factors for airway compression in newborns with head and neck LM and assessment of the results of treatment of complicated LM.

Methods. Cystic LMs are diagnosed in 112 (47.06%) among 238 children with vascular anomalies. The period of the study was from December 2010 to March 2017. The diagnosis of LM was established using the ultrasound scan performed as primary investigation and in the dynamics, MRI before the treatment (n=98) and at the treatment stages (n=43). CT performed only in patient with respiratory distress. The size of LM was determined based on the MRI results using the ellipse square formula. The size of LM up to 100 cm² was evaluated as small, 100 - 199 cm² - average, 200 - 299cm² - large and more than 300 cm² - gigantic.

Results. Clinical manifestations of cystic LM have been diagnosed since the birth in 64 children, representing 57.14% of all cases. LM in 55 (85.94%) newborn babies localized in the head and neck region. The need for active surgical intervention emerged in 4 children with LM of the head and neck, accounting for 6.25% of newborns with LM. According to the results of MRI, the features of LM that caused airway compression were established; in particular, it was a bilateral lesion, a position above and below the level of the hyoid bone, infiltrative expansive growth, transfascial intervention. The size of these lesions varied from 220.4 to 349.6 cm², on average 301.05 ± 56.28 cm². Indications for surgical intervention were a violation of respiratory mechanics with signs of rising respiratory failure. In patients with respiratory failure performed resection of LM, tracheostomy, and intraoperative injection of OK-432. This treatment provided a long-term stabilization of the children and the safety of further management.

Conclusions. Head and neck LMs are complicated

ками нарастаючої дихальної недостаточності. Виконано операційне втручання в об'ємі резекції ЛМ, трахеостомії, інтраопераційного введення ОК-432. Применена тактика забезпечила довготривалу стабілізацію стану дитини і безпеку проведення подальшого лікування.

Висновки. Течение ЛМ в області голови і шиї в 7,3% новонароджених дітей ускладнилося компресією верхніх дихальних шляхів. Ці ЛМ характеризуються експансивним ростом, трансфасціальним поширенням, двостороннім ураженням, великими розмірами.

Ключевые слова: лимфатические мальформации; новорожденные; компрессия дыхательных путей.

Контактна інформація:

Бензар Ірина Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України (м. Київ, Україна).

Контактна адреса: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра дитячої хірургії, вул. Черновола, 28/1; м. Київ, 01135, Україна

Контактний телефон: +38(95)1295882

e-mail: iryna.benzar@nmu.ua,
ira_benzar@yahoo.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7637-7769>

Контактная информация:

Бензар Ирина Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детской хирургии Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца МЗ Украины (г. Киев, Украина).

Контактный адрес: Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, кафедра детской хирургии, ул. Черновола, 28/1; г. Киев, 01135, Украина

Контактный телефон: +38(95)1295882

e-mail: iryna.benzar@nmu.ua,
ira_benzar@yahoo.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7637-7769>

by airway compression in 7.3% of newborns. These LMs are characterized by extensive growth, transfascial expansion, bilateral lesion, and large dimensions.

Key words: Lymphatic Malformations; Newborns, Compression.

Contact Information:

Benzar Iryna - PhD, associate professor, associate professor of Pediatric Surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

Contact address: Bogomolets National Medical University, Pediatric Surgery Department, Chornovola str., 28/1; Kyiv, 01135, Ukraine.

Phone: +38(95)1295882.

e-mail: iryna.benzar@nmu.ua,
ira_benzar@yahoo.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7637-7769>

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© І.М.Бензар, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© I. Benzar, 2017

Надійшло до редакції 16.09.2017
Підписано до друку 03.12.2017

УДК: 612.12.:57.083.185]-053.3:613.287.1
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.13ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТРОМБИНОВОГО
КОМПЛЕКСА И PIVKA-II У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ
6 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА
ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

О.Г. Иванько, А.В. Соляник

Запорожский государственный медицинский
университет
(г. Запорожье, Украина)**Резюме****Введение.**

Целью работы было исследование витамин-К-зависимых показателей протромбинового комплекса и содержания маркера дефицита витамина К PIVKA-II у детей первых 6 месяцев жизни, получающих грудное вскармливание.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 247 здоровых грудных детей, родившихся на 38-40 неделе гестации естественным путем с оценкой по шкале В. Апгар 7-10 баллов и получавших исключительно грудное вскармливание с момента рождения. Часть из них не получили профилактическую инъекцию филокинона (витамина К1) после рождения. Гематологическим анализатором COAGUCHEC XS (Германия) у 67 детей исследована капиллярная кровь на показатели протромбинового комплекса: протромбиновое время (ПТВ), протромбин по Квику (ПТ) и международное нормированное отношение (МНО). Концентрации PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence) в сыворотке венозной крови исследованы у 180 детей.

Результаты. Показатели протромбинового комплекса в высокой степени коррелировали между собой и концентрацией PIVKA-II. У новорожденных ПТВ и ПТ имели тенденцию проявлять свойства гипокоагуляции независимо от того, получили ли они или не получили профилактическую инъекцию витамина К1 в количестве 1 мг сразу же после рождения. У детей в возрасте 1-2 и 3-6 месяцев жизни ПТВ было существенно удлинено по сравнению с показателями взрослых людей, в то время как показатели ПТ находились на нижних допустимых границах независимо от факта назначения витамина К1. МНО у новорожденных и особенно у детей 1-2 месяцев жизни характеризовалось значениями явной гипокоагуляции. Наиболее высокие плазменные показатели PIVKA-II - $67,9 \pm 10,8$ Аи/мл при нормальных значениях не выше 40 Аи/мл выявлены у новорожденных детей, не получивших профилактики. В противоположность у детей, которые получили профилактическую дозу филокинона, наблюдались практически близкие к нормальным показатели PIVKA-II - $45,7 \pm 5,4$ Аи/мл. При лечении грудных детей цефалоспоридами 3-го поколения наблюдали лабораторные признаки значимой гипокоагуляции, вполне достаточной для развития поздней геморрагической болезни. Так, ПТ составлял лишь треть от нормы, ПТВ удлинилось более, чем в 4 раза, МНО увеличивалось в 2 раза при 2-3-х кратном превышении нормы содержания PIVKA-II, характеризующим дефицит витамина К.

Выводы. Витамин-К-зависимые показатели протромбинового комплекса: МНО, ПТВ, ПТ и PIVKA-II у подавляющего числа детей первого месяца жизни, не получивших профилактическую дозу витамина К после рождения, выявляют состояние гипокоагуляции, которая обусловлена врожденным дефицитом витамина К. У здоровых детей первых месяцев жизни показатели PIVKA-II нормализуются независимо от прецедента получения витамина К после родов. Одновременно МНО и ПТ характеризуются значительной вариабельностью и достигают значения гипокоагуляции, несмотря на витамин К, введенный после рождения. Ко времени становления микробного биоценоза кишечника у ребенка происходит формирование нормальных показателей протромбинового теста и концентрации PIVKA-II. Применение антибиотиков у детей первых 6 месяцев жизни, получающих грудное вскармливание, может вести к возобновлению витамин-К-дефицитного состояния и развитию антибиотикоассоциированных нарушений плазменных факторов коагуляции крови.

Ключевые слова: новорожденные; естественное вскармливание; витамин К; PIVKA-II; протромбиновый комплекс; антибиотики.

Введение

Среди разнообразных реакций адаптации в течение эмбрионального, фетального, неонатального и грудного периодов жизни человека становление эффективной системы свертывания крови остается интенсивно изучаемым аспектом возрастной физиологии [3]. Недостаточно изученными остаются вопросы взаимосвязи становления системы коагуляции и обеспеченности детей витамином К. Известно, что так называемые витамин-К-зависимые прокоагулянтные плазменные белки начинают синтезироваться у человека уже в эмбриональном периоде, но к середине внутриутробного периода их синтез удивительным образом замедляется. Итогом является тот факт, что к моменту рождения ребенок демонстрирует

свойства гипокоагуляции крови. Так, плазменные концентрации факторов свертывания II (протромбина), IX (Кристалма) и X (Стьюарта-Пауэра) у новорожденных ниже по сравнению с взрослыми и составляют всего лишь 30-50% от их показателей. В последующие часы после рождения концентрация этих прокоагулянтов еще более снижается, достигая минимума ко 2-3-му дню жизни [5]. Этот период онтогенеза можно назвать периодом «физиологической коагулопатии», что у части детей может проявиться феноменом геморрагической болезни новорожденных. Замедленное свертывание крови у новорожденных можно объяснить функциональной незрелостью печени, синтезирующей белковые факторы свертывания не в полном объеме и чрезвычайно

низкой обеспеченностью плода и новорожденно-го в естественных условиях витамином К и, соответственно этому, развитием дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания. Возможно таким образом у новорожденного обеспечивается состояние «физиологической гипокоагуляции», противодействующего риску развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и локальных тромбозов, к которым предрасполагают условия родов и раннего послеродового периода [5].

В настоящее время для преодоления дефицита витамина К и профилактики ранней формы геморрагической болезни новорожденных, связанной с дефицитом витамина К (Р-53 МКБ-10), повсеместно рекомендуют однократное парентеральное, реже энтеральное, введение витамина К1 (филоквинона) сразу после рождения, однако эта практика может нарушаться [1]. Хотя рекомендации по экстренной дотации витамина К сразу же после рождения оказались высокоэффективными по снижению летальности детей от кровотечений в неонатальном периоде, они не решают проблемы продолжения существования дефицита в раннем детском возрасте, особенно у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании [2]. Действительно, период элиминации филоквинона, введенного в виде одной инъекции, составляет примерно 7 суток [15], а грудное молоко, как единственный вид пищи новорожденного, содержит очень низкие концентрации фило- и меноквинонов, не способных удовлетворять потребности ребенка [7]. Ситуация может еще более ухудшаться при пищевом рационе кормилиц, лишенным свежих листовых овощей, как источника филоквинона, что не является редкостью для жителей Украины. Молочные смеси для искусственного вскармливания младенцев достаточно витаминизированы, в том числе, витамином К, и, как показала практика, гиповитаминоз К у таких детей не развивается. Обеспеченность младенцев витаминами группы К улучшается с введением продуктов прикорма, который сейчас начинают в возрасте не ранее 6 месяцев [8]. Определенную дотацию меноквинонов младенцы могут получать также в результате становления микробиома кишечника. По достижению возраста 4 недель толстый кишечник заселяют факультативные анаэробные микроорганизмы родов *Bacteroides* и *Enterobacteriaceae* (например, штаммы *E.Coli*), способные вырабатывать высокоактивные меноквиноны (витамеры К2), которые в отличие от взрослых людей могут с высокой эффективностью всасываться в толстом кишечнике грудных детей [8].

Главным прокоагулянтным белком следует считать протромбин – белок α_2 -глобулиновой фракции, который синтезируется печенью при участии витамина К и постоянно присутствует в плазме, где его концентрация составляет всего 5 - 15 мг/дл. Протромбин является нестабильным белком, который легко распадается, что делает непосредственное количественное определение протромбина в крови затруднительным. В связи с этим в медицинскую практику вошел так называемый протромбиновый тест или протромбиновый комплекс, в котором используются несколько методик оценки

коагуляционных свойств, ассоциированных с протромбином. Недостаток витамина К приводит к резкому снижению выработки протромбина и изменяет показатели протромбинового комплекса.

Исследование протромбина по Квику (ПТ) проводится путем сравнения протромбинового времени пациента с калибровочным графиком протромбинового времени контрольной плазмы в процентах. Тест характеризует образование тромбина – первую фазу плазменного гемостаза и оценивает в первую очередь фактор свертываемости II (протромбин) и фактор VII (Виллебранда), также относящийся к витамин-К-зависимым. Уменьшение ПТ менее 80% имеет место при дефиците или неполноценности факторов протромбинового комплекса VII, X, V, II и характеризуется как состояние гипокоагуляции.

Протромбиновое время (ПТВ) или время формирования тромбинового сгустка измеряется при добавлении в плазму кальция и тромбопластина, характеризует I и II фазы плазменного гемостаза и отражает активность протромбинового комплекса (факторов VII, V, X и собственно протромбина — фактора II). Укорочение ПТВ менее 11 секунд свидетельствует об активации внешнего механизма свертывания при состоянии гиперкоагуляции (например, при ДВС-синдроме, в последние недели беременности, при приеме пероральных контрацептивов, лечении концентратами факторов протромбинового комплекса и др.). Удлинение ПТВ более 16 секунд встречается при дефиците факторов протромбинового комплекса в случаях назначения антикоагулянтов-антагонистов витамина К (варфарина) или плазмозамещающих растворов [14].

Международное нормализованное отношение (МНО) является производным ПТВ в виде отношения протромбинового времени пациента к протромбиновому времени нормальной плазмы в степени МИЧ (математической корригирующей величины, при помощи которой производится лабораторная стандартизация протромбинового времени). МИЧ специфична для каждой партии реактивов и рассчитывается на основании стандартов ВОЗ для тромбопластина. МНО используется как высокоточный способ интегрального представления результатов исследования протромбинового комплекса и рекомендован комитетом экспертов ВОЗ как стандарт в гематологии [11]. У здоровых людей МНО приближается к 1,0. Начиная со значения 1,3, МНО соответствует состоянию умеренной гипокоагуляции. Превышение величины 6,0 сигнализирует о риске кровотечений.

Как уже упоминалось, витамин К незаменим в синтезе путем γ -карбоксилирования витамин-К-зависимых протеинов, которыми являются плазменные факторы свертывающей-противосвертывающей систем крови. Если карбоксилирования белка-предшественника протромбина не происходит, то образуется субстанция индуцированная отсутствием витамина К – PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence). В настоящее время установлено, что PIVKA-II способен выступать чувствительным показателем дефицита витамина К и может дополнить показатели протромбинового комплекса [10]. Протромбиновый коагуляционный потенциал в

случаях накопления PIVKA-II снижается, развивается склонность к патологической кровоточивости, а сам PIVKA-II проявляет свойства умеренного антикоагулянта [10]. Принято считать [6], что тест PIVKA-II выявляет витамин-К-дефицитное состояние у детей и взрослых при обнаружении плазменных концентраций > 2нг/мл или 40Au/мл [9].

Целью работы было исследование витамин-К-зависимых показателей протромбинового комплекса и содержание маркера дефицита витамина К PIVKA-II у детей первых 6 месяцев жизни, получающих грудное вскармливание.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 247 детей, примерно поровну мальчики и девочки, родившихся на 38-40 неделе гестации естественным путем без родовых повреждений с оценкой по шкале В.Апгар 7-10 баллов и получавших исключительно грудное вскармливание с момента рождения и до 6 месяцев жизни. Все они на момент рождения были признаны здоровыми. В периоде новорожденности было 160 детей. Из них 64 (40%) ребенка получили для профилактики ранней геморрагической болезни новорожденных (МКБ-10 P-53) инъекцию витамина К [4]. 96 новорожденных по различным причинам, среди которых чаще всего фигурировали отказы родителей из-за опасений травматизации ребенка «лишней» инъекцией, профилактику не получили. Еще 55 детей были обследованы в возрасте от 29 до 60 дней (возраст 1-2 месяца) и 28 детей в возрасте от 61 до 180 дней (3 до 6 месяцев), которые в равном соотношении получили или не получили профилактическую инъекцию витамина К после рождения, вскармливались исключительно материнским молоком и развивались нормально. Наконец, еще 26 детей, составивших когорту больных младенцев, характеризовались аналогичными характеристиками, были в возрасте 1-6 месяцев и исследованы в течение 7 дней после окончания 7-10-ти дневного курса парентерального введения антибиотиков цефалоспоринового ряда, так как находились на лечении в стационаре по поводу пневмонии или острого среднего отита.

С помощью гематологического анализатора COAGUCHEC XS (Германия) и комплектующих его одноразовых тестовых кювет после информированного согласия родителей у 67 детей исследовали капиллярную кровь на традиционные показатели протромбинового комплекса.

Концентрации PIVKA-II в сыворотке венозной крови исследованы у 180 детей. Венозную кровь для лабораторных исследований у детей забирали также после информированного согласия родителей. Каждому исследованию сопутствовала медицинская информация, касающаяся анамнеза жизни, истории родов и истории болезни.

Показатели протромбинового комплекса по данным проведенных нами исследований, равно как и по данным литературных источников [13], в высокой степени коррелировали между собой и концентрацией PIVKA-II. При этом МНО и ПТ коррелировали отрицательно: низкие значения протромбина соответствовали высоким показателям

МНО (рис.2). В свою очередь МНО, ПТВ и PIVKA-II коррелировали положительно (рис. 1,3,4).

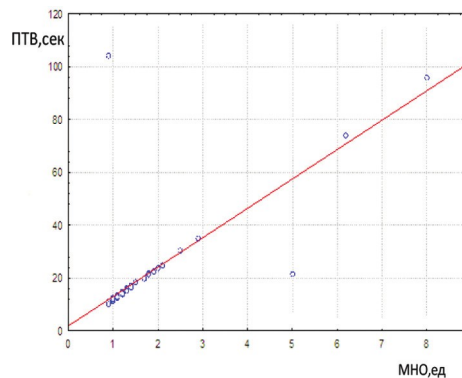


Рис 1. График корреляции МНО и ПТВ (R= 0,86, p<0,05)

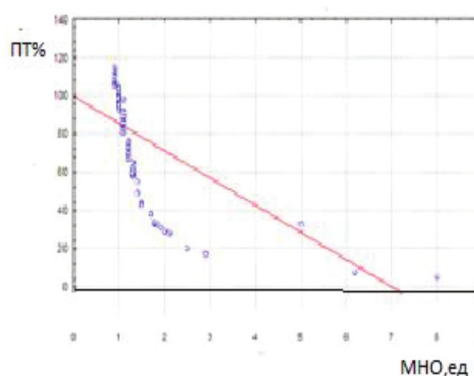


Рис 2. График корреляции МНО и ПТ (R = - 0,74, p<0,05)

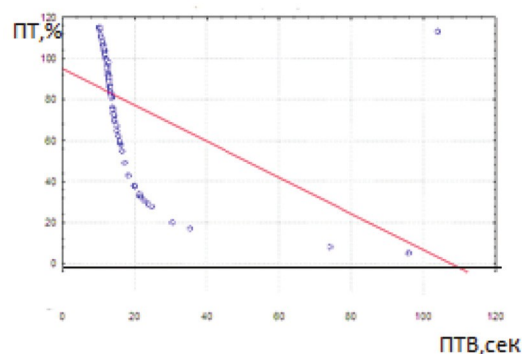


Рис 3. График корреляции ПТ и ПТВ (R= -0,60, p<0,05)

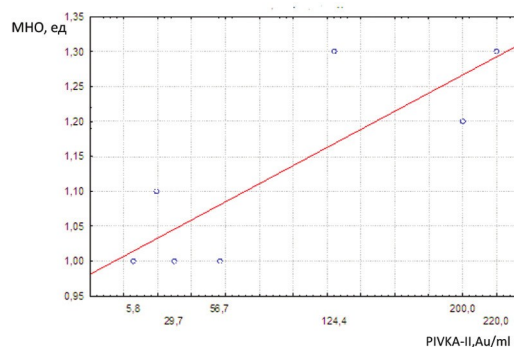


Рис 4. График корреляции МНО и PIVKA-II (R = 0,75, p=0,05)

Исследования реализованы в Областном перинатальном центре г. Запорожья и отделении патологии новорожденных и детей первых месяцев жизни на базе ДГКБ №5. Иммуноферментный анализ для определения PIVKA-II проведен в ЦНИЛ ЗГМУ. Использовали набор ANTIBODY RESEARCH PIVKA-II ELISAKit (США) и анализатор SirioS производства SEACa/RADIMCompany (Китай).

Полученный за ограниченный десятью месяцами промежутков времени (2015г.) массив рандомизированных клинико-лабораторных данных позволил сформировать группы детей, группируя их по возрасту и действию важных факторов-предикторов, способных оказать влияние на показатели протромбинового комплекса и концентрации PIVKA-II.

Статистическую обработку лабораторных и клинических данных осуществили с использованием сертифицированных программ Statistika 6 (лицензия №31415426535897).

Результаты и обсуждение

Как показали наблюдения, показатели протромбинового комплекса обладали определенным параллелизмом, что подтверждалось высокой степенью их взаимной корреляции. Однако имелись и отличия вариабельности, что характеризует избранные компоненты протромбинового теста как обладающие определенной самостоятельной информативностью.

У новорожденных ПТВ и ПТ (таблицы 1,2) имели лишь тенденцию проявлять свойства гипокоагуляции независимо от того, получили ли они или не получили профилактическую внутримышечную инъекцию витамина К1 в количестве 1 мг, что составляет 40 суточных доз в этом возрасте. У детей 1 – 2 месяца и 3 – 6 месяцев жизни ПТВ было значительно больше нормы в то время как показатели ПТ находились на нижних допустимых границах независимо от факта назначения витамина К₁.

Таблица 1

Показатель ПТВ (сек.) в зависимости от возраста и получения профилактической инъекции витамина К у детей, получавших грудное вскармливание

Группы детей, возраст	Вит. К после рождения	n	M ± m(ед)	CV(%)	P
1 – 28 дней	+	26	14,75±1,04 ⁽¹⁾	35,9	(1,2) > 0,1
	-	11	13,43±0,86 ⁽²⁾	19,7	
1 – 2 месяца	-	20	20,9±5,1 ⁽³⁾	109,1	(2,3) = 0,05
3 – 6 месяцев	-	6	28,8±15,1 ⁽⁴⁾	124,1	(3,4) > 0,1

Примечание: ПТВ (сек.) – протромбиновое время в секундах; + получили витамин К при рождении, - не получили витамин К; CV – коэффициент вариации

Таблица 2

Показатель ПТ(%) в зависимости от возраста и получения профилактической инъекции витамина К у детей, получавших грудное вскармливание

Группы детей, возраст	Вит. К после рождения	n	M ± m(ед)	CV(%)	P
1 – 28 дней	+	26	80,27±5,36 ⁽¹⁾	34,1	(1,2) > 0,1
	-	11	87,10±6,40 ⁽²⁾	24,6	
1 – 2 месяца	-	20	77,4±7,3 ⁽³⁾	42,4	(2,3) = 0,08
3 – 6 месяцев	-	6	85,8±9,5 ⁽⁴⁾	26,6	(3,4) > 0,1

Примечание: ПТ – протромбин по Квику в процентах; + получили витамин К при рождении, - не получили витамин К; CV – коэффициент вариации

На этом фоне МНО (таблица 3) у новорожденных и особенно у детей 1- 2 месяцев жизни характеризовалось значениями явной гипокоагуляции. Обращает на себя внимание высокая вариабельность показателей протромбинового комплекса (коэффициент вариации более 50%), что говорит о статистической разнородности обследованных детей. Очень характерно, что дети в возрасте 3-6 месяцев не имеют столь высокой вариабельности и плазменные показатели коагуляции крови, за исключением ПТВ, характеризуются достаточной стабильностью параметров.

Плазменные концентрации PIVKA-II, как маркера дефицита витамина К в организме человека, некоторым образом объясняют выявленные

различия содержания в крови прокоагулянтных белков и их высокую вариабельность и, в первую очередь, протромбина, требующего для своего синтеза фило- и менокиноны.

Наиболее высокие плазменные показатели PIVKA-II - 67,9 ± 10,8 Аu/мл при нормальных значениях не выше 40Аu/мл выявлены у новорожденных детей, не получивших профилактики витаминного дефицита сразу же после рождения (таблица 4). Показатель характеризовался чрезвычайно высокой степенью вариабельности (155,9%), что характеризует нестабильность данного биохимического параметра у младенцев этой возрастной группы. В противоположность

у детей, которые получили профилактическую дозу филокинона, наблюдались практически близкие к нормальным показателями PIVKA-II - $45,7 \pm 5,4$ Au/ml при вариабельности 61,4%. По-

сле достижения возраста 1-2 месяцев показатели «неполноценного» протромбина, синтезирующегося в условиях недостаточности витамина К полностью нормализуются.

Таблица 3

Показатель МНО (ед) в зависимости от возраста и получения профилактической инъекции витамина К у детей, получавших грудное вскармливание

Группы детей, возраст	Вит. К после рождения	n	M ± m(ед)	CV(%)	P
1 – 28 дней	+	26	$1,23 \pm 0,09$ ⁽¹⁾	37,3	^(1,2) > 0,1
	-	11	$1,14 \pm 0,07$ ⁽²⁾	20,2	
1 – 2 месяца	-	20	$1,74 \pm 0,42$ ⁽³⁾	108,6	^(2,3) = 0,1
3 – 6 месяцев	-	6	$1,1 \pm 0,07$ ⁽⁴⁾	15,3	^(3,4) > 0,1

Примечание: : МНО (ед.) – международное нормированное отношение; + получили витамин К при рождении, - не получили витамин К; CV – коэффициент вариации

Таблица 4

Показатель PIVKA-II (Au/ml) в зависимости от возраста и получения профилактической инъекции витамина К у детей, получающих грудное вскармливание

Группы детей, возраст	Вит. К после рождения	n	M ± m(ед)	CV(%)	P
1 – 28 дней	+	27	$45,7 \pm 5,4$ ⁽¹⁾	61,4	^(1,2) > 0,06
	-	96	$67,9 \pm 10,8$ ⁽²⁾	155,9	
1 – 2 месяца	-	21	$24,9 \pm 4,7$ ⁽³⁾	86,8	^(2,3) = 0,01
3 – 6 месяцев	-	10	$29,4 \pm 6,9$ ⁽⁴⁾	74,2	^(3,4) > 0,1

Примечание: PIVKA-II (Au/ml) – протеин появляющийся в условиях дефицита витамина К, международные единицы; + получили витамин К при рождении, - не получили витамин К; CV – коэффициент вариации

Если высокие показатели PIVKA-II у новорожденных, не получивших согласно всеобщей практике профилактику витамин-К-дефицитной геморрагической болезни, легко объяснимы и совпадают с сообщениями других исследователей, то обсуждения требует высокая вариабельность показателей и тенденция к сохранению скрытой гипокоагуляции, согласно показателям протромбинового комплекса, у детей в возрасте от 30 до 60 дней при восстановлении до нормы содержания PIVKA-II. Необходимо отметить, что младенцы этой возрастной группы продолжали оставаться в зоне высокого риска витамин-К-дефицитного состояния. Однократная профилактическая доза филокинона к этому времени элиминировалась без создания значимого фармакологического депо [8]. По условиям формирования экспериментальных групп все дети находились на исключительном грудном вскармливании, что естественным путём не способно удовлетворять суточные потребности ребенка в витамине К [12], и не получали блюд прикорма и витаминных добавок к пище. Единственным ресурсом получения менакинонов в этих условиях может быть только формирующийся микробный биоценоз толстого кишечника, имеющий микроорганизмы, способные продуцировать менакиноны. Вероятно его становление в возрасте примерно 1 – 2 месяцев, со-

впадающее со временем нормализации PIVKA-II, и отразилось сначала как преодоление витаминного дефицита и только затем – в качестве нормализации показателей протромбинового теста.

Становление микробного биоценоза кишечника у ребенка представляет собой сложный процесс, зависящий от большого числа условий. Одним из важнейших факторов, нарушающих его формирование, является воздействие антибактериальных препаратов, нередко применяющихся в педиатрической практике. Подтверждением того, что показатели витамин-К-зависимых прокоагулянтных белков плазмы крови у детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, существенно зависят от факта назначения цефалоспоринов III поколения, служат наши наблюдения, представленные на таблице 5.

Как следует из данных таблицы 5, грудные дети в возрасте 1-6 месяцев после курса антибактериальной терапии имели лабораторные признаки значимой гипокоагуляции, вполне достаточной для развития поздней геморрагической болезни. Так, ПТ составил лишь третью часть от нормы, ПТВ удлинилось более, чем в 4 раза, МНО увеличилось в 2 раза, при 2-3-х кратном превышении нормы содержания PIVKA-II, характеризующим дефицит витамина К.

Таблиця 5

Показатели протромбинового комплекса и PIVKA-II у грудных детей, получивших лечение антибиотиками

Группы детей, возраст	n	МНО (ед) M ± m	ПТВ (сек) M ± m	ПТ (%) M ± m	PIVKA-II (Au/ml) M ± m
1 – 2 месяца	14	2,6 ± 0,8	52,8±10,1*	31,1±9,8*	79,6±33,1*
3 – 6 месяцев	12	1,5± 0,23	53,3±16,7	18,0±2,7*	141,5±56,6*

Примечание: * - $P < 0,01$ – вероятность статистической ошибки при сравнении с аналогичными показателями таблиц 1-4.

Выводы

1. Витамин-К-зависимые показатели протромбинового комплекса: МНО, ПТВ, ПТ и PIVKA-II у подавляющего числа детей, не получивших профилактическую дозу витамина К после рождения, в возрасте от первых суток до 28 дней жизни выявляют состояние гипокоагуляции, которая обусловлена врожденным дефицитом витамина К.

2. В возрасте 1-2 месяцев показатели PIVKA-II у здоровых детей, получающих исключительно грудное молоко, нормализуются. Одновременно МНО и %Q, как показатели протромбинового теста, характеризуются значительной вариабельностью и достигают значения гипокоагуляции, несмотря на полученную дозу витамина К, введенный после рождения.

3. Становление микробного биоциноза способствует установлению нормальных показателей протромбинового теста и концентрации PIVKA-II. Применение антибиотиков у детей первых 6 месяцев жизни, получающих грудное вскармливание, может привести к возобновлению витамин-К-дефицитного состояния и раз-

витию антибиотикоассоциированных нарушений плазменных факторов коагуляции крови.

4. Профилактика витамином К должна проводиться всем детям обязательно после рождения, родители должны быть проинформированы о последствиях своего отказа, а не ссылаться на излишнюю травматизацию и боязнь медикаментозной нагрузки на организм новорожденного.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные данные позволяют рекомендовать назначение витамина К не только после рождения, но и в грудном возрасте, особенно после курса антибактериальной терапии. Пробиотические препараты, способные продуцировать менакиноны, могут быть перспективными для коррекции антибиотикоассоциированных витамин-К-зависимых изменений коагуляционного потенциала крови у младенцев, получающих исключительно грудное молоко для вскармливания.

Конфликт интересов: авторы не заявляли какого-либо конфликта интересов.

Литература

1. Про затвердження Протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною. Наказ МОЗ України від 04.04.2005 № 152 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2005 [цитовано 2017 Лис 15]. Доступно: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050404_152.html
2. Знаменська ТК, Чуйко ММ. Поєднана профілактика пізньої геморагічної хвороби та рахіту у новонароджених та дітей грудного віку. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 325-2015. Рішення ПК «Педіатрія» Протокол №3 від 29.10.2015 р.
3. Дорофеева ЕИ, Демихов ВГ, Демихова ЕВ, Скобин ВБ, Жаров ИА, Морщакова ЕФ. Особенности гемостаза у новорожденных детей. Тромбоз, гемостаз и реология. 2013;1(53):44-47.
4. Красталёва ИМ, Шишко ГА, Севрук ОВ, Тимошина ЛА. Проблемы лечения геморагической болезни у новорожденных. Медицинские новости. 2014;9(240):60-62.
5. Alarcon P, Werner E, Christensen RD. Neonatal hematology pathogenesis, diagnosis, and Management of Hematologic Problems, 2nd Edition. Cambridge University Press; 2013. 428p.
6. Boos J, Pollmann H, Dominick HC. Vitamin K-dependent coagulation parameters during the first six days of life: incidence of PIVKA II in newborns. Pediatr Hematol Oncol. 1989;6(2):113-9.
7. Burke CW. Vitamin K Deficiency Bleeding: overview and considerations. J Pediatr Health Care. 2013;27(3):215-21. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.09.010.
8. Card DJ, Gorska R, Cutler J, Harrington DJ. Vitamin K metabolism: Current knowledge and future research. Mol Nutr Food Res. 2014;58(8):1590-600. doi: 10.1002/mnfr.201300683.
9. Chawla D, Deorari AK, Saxena R, Paul VK, Agarwal R, Biswas A, et al. Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. Indian Pediatrics. 2007;44(11):817-22.
10. Dituri F, Buonocore G, Pietravalle A, Naddeo F, Cortesi M, Pasqualetti P, et al. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(9):1660-3. doi: 10.3109/14767058.2012.657273.
11. Iijima S, Sekii K, Baba T, Ueno D, Ohishi A. Seasonal variation in the international normalized ratio of neonates and its relationship with ambient temperature. BMC Pediatr. 2016;16:97. doi:10.1186/s12887-016-0639-1.
12. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and vitamin K deficiency bleeding—a mini review. Wien Med Wochenschr. 2008;158(13-14):385-95. doi: 10.1007/s10354-008-0538-7.
13. Teruya M, Soundar E, Hui SR, Eldin K, Adcock D, Teruya J. PIVKA-II correlates with INR but not protein C or protein S concentrations in cord blood among newborns. J Neonatal Perinatal Med. 2016;9(2):139-43. doi:10.3233/NPM-16915084.
14. Urwyler N, Staub E, Staub LP, Daetwyler K, Fluri S, Sollberger T, et al. Point-of-care prothrombin time testing in paediatric intensive care: an observational study of the ease of use of two devices. Eur J Anaesthesiol. 2012;29(2):75-81.

**ПОКАЗНИКИ ПРОТРОМБІНОВОГО КОМПЛЕКСУ
ТА PIVKA-II У ДІТЕЙ ПЕРШИХ 6 МІСЯЦІВ
ЖИТТЯ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ГРУДНОМУ
ВИГОДОВУВАННІ**

О.Г. Іванько, О. В. Соляник

Запорізький державний медичний університет
(м. Запоріжжя, Україна)

Резюме

Метою нашого дослідження було вивчення вітамін-К-залежних показників протромбінового комплексу гемостазу і змісту субстанції PIVKA-II, як маркера дефіциту вітаміну К, у дітей, які отримують грудне вигодовування від народження до 6 місяців життя.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 247 грудних дітей, приблизно порівну хлопчики та дівчатка, які народилися на 38-40 тижні гестації природним шляхом без родових ушкоджень з оцінкою за шкалою В. Апгар 7-10 балів і отримували виключно грудне вигодовування з народження і до 6 місяців життя. Всі вони на момент народження були визнані здоровими. За допомогою гематологічного аналізатору COAGUCHEC XS (Німеччина) у 67 дітей досліджено капілярну кров на традиційні показники протромбінового комплексу. Концентрації PIVKA-II в сироватці венозної крові вивчені у 180 малюків.

Результати. Показники протромбінового комплексу у високому ступені корелювали між собою і концентрацією PIVKA-II. У новонароджених протромбіновий час (ПТЧ) і протромбін за Квіком (ПТ) мали лише тенденцію проявляти властивості гіпокоагуляції незалежно від того, отримали вони чи не отримали профілактичну ін'єкцію вітаміну К1 в кількості 1 мг. У дітей у віці 1 - 2 місяців та 3 - 6 місяців життя ПТЧ було значно більше норми, у той час як показники ПТ перебували на нижніх допустимих значеннях незалежно від факту призначення вітаміну К1. На цьому тлі міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у новонароджених і особливо у дітей 1-2 місяців життя характеризувалося значеннями явної гіпокоагуляції. Найбільш високі плазмові показники PIVKA-II - $67,9 \pm 10,8$ Au / мл при нормальних значеннях не вище 40Au / мл виявлено у новонароджених дітей, які не отримали профілактику вітамінного дефіциту відразу ж після народження. Діти, які отримали профілактичну дозу філокінона, характеризувалися практично близькими до нормальних показниками PIVKA-II - $45,7 \pm 5,4$ Au / мл при варіабельності 61,4%. Немовлята у віці 1-6 місяців після курсу антибактеріальної терапії мали лабораторні ознаки значущої гіпокоагуляції, цілком достатньої для розвитку пізньої геморагічної хвороби. Так, ПТ склав лише третю частину від норми, ПТЧ подовжувалося більш, ніж в 4 рази, МНВ збільшувалося в 2 рази, при 2-3-х кратному перевищенні норми вмісту PIVKA-II, що характеризує дефіцит вітаміну К.

Висновки. Вітамін-К-залежні показники протромбінового комплексу: МНВ, ПТЧ, ПТ і PIVKA-II у переважній більшості дітей першого місяця життя, які не отримали профілактичну дозу вітаміну К, виявляють стан гіпокоагуляції, яка обумовлена вродженим дефіцитом вітаміну К. На 1-2 місяці життя показники PIVKA-II у здорових дітей, які отримують виключно грудне молоко, становлять нормальні значення. Одночасно МНО і ПТВ, як показники протромбінового тесту, характеризуються значною варіабельністю і досягають значення гіпокоагуляції, незважаючи на вітамін К, введений після народження. Становлення мікробного біоценоза сприяє встановленню нормальних показників протромбінового тесту і концентрації PIVKA-II. Застосування антибіотиків у дітей перших 6 місяців життя, які отримують грудне вигодовування, може вести до відновлення вітамін-К-дефіцитного стану та розвитку антибіотикоасоційованих порушень плазмових факторів коагуляції крові.

Ключові слова: новонароджені; природне вигодовування; вітамін К; PIVKA-II; протромбіновий комплекс; антибіотики.

**THE PROTHROMBIN TEST
AND PIVKA-II IN BREASTFEDINFANTS
AGED THE FIRST
6 MONTHS OF LIFE**

O.G.Ivanko, O.V.Solianik

Zaporizhia State Medical University
(ZaporizhiaUkraine)

Summary

The aim of the research was to study vitamin-K-dependent indices of the prothrombin complex of hemostasis and the content of PIVKA-II substance, as a marker of vitamin K deficiency in children receiving breastfeeding from birth to 6 months of life.

Materials and methods. The study involved 247 children. The main cohort comprised 243 infants, approximately equally boys and girls who were born on the 38-40th week of gestation in a natural way without birth trauma with an assessment by the V. Apgar score of 7-10 points and who received exclusively breastfeeding from the moment of birth and up to 6 months of life. All of them at the time of birth were found healthy. In 67 breastfed infants the capillary blood were examined for prothrombin time (PTT), prothrombin by Quick (PT), international normalized ratio (INR). The concentrations of PIVKA-II in the serum of venous blood were studied in 180 newborn and infants.

Results. The parameters of the prothrombin complex were highly correlated with each other and with the concentration of PIVKA-II. In newborns, PTT and PT had only a tendency to exhibit hypocoagulation properties, whether they received or did not receive a prophylactic intramuscular injection of vitamin K1 in the amount of 1 mg. In children aged 1-2 mo and 3 to 6 mo, PT was significantly higher than one prone to adults while PT was at the lower acceptable limits regardless of the fact of vitamin K1 administration. Also the INR in neonates and especially in infants 1-2 mo of life was characterized by values of the obvious hypocoagulation. Abnormal high plasma concentrations of PIVKA-II - $(67,9 \pm 10,8)$ Au / ml were detected in newborns who did not receive preventive dose of vitamin K immediately after birth. In contrast children who have received a prophylactic dose of phyloquinone were almost identical to normal PIVKA-II values 45.7 ± 5.4 Au / ml. Infants aged of 1-6 mo after the course of antibacterial therapy have demonstrated laboratory signs of significant hypocoagulation quite sufficient for the development of late neonatal hemorrhagic disease.

Conclusions. Vitamin-K-dependent parameters of the prothrombin test as a INR, PTT, PT and PIVKA-II in the overwhelming number of children of the first month of life who did not receive a prophylactic dose of vitamin K after birth, reveal hypocoagulation due to congenital vitamin K deficiency. In age of 1-2 months the PIVKA-II in healthy exclusively breastfed children gets normal. Simultaneously INR and PT are characterized by considerable variability and reach the value of hypocoagulation despite the vitamin K administration after the birth. The development of intestinal microbial biocinosis contributes to the establishment of normal prothrombin test and PIVKA-II concentrations. The use of antibiotics in children of the first 6 months of life who receive breastfeeding can lead to the renewal of vitamin-K deficiency and the development of antibiotic-associated disorders of plasma coagulation factors.

Key words: Newborn; Breastfeeding; Antifibrinolytic Agent; Decarboxyprothrombin; Prothrombin Test; Anti-Bacterial Agents.

Контактна інформація:

Іванько Олег Григорович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, Україна)

Контактна адреса: вул. Ватутіна 16, м. Запоріжжя, Україна.

Контактний телефон: +380679971256

e-mail: iog@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-5911>

Researcher ID Q-3210-2017

Соляник Олександра Вячеславівна - асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, Україна)

Контактна адреса: вул. Паркова, буд.8, кв.78, м. Запоріжжя, Україна.

Контактний телефон: 0684469372

e-mail: solianik.alex@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-3898>

Researcher ID P-2731-2017

Контактная информация:

Іванько Олег Григорьевич - д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Запорожского государственного медицинского университета (г. Киев, Украина)

Контактный адрес: ул. Ватутина 16, г. Киев, Украина.

Контактный телефон: +380679971256

e-mail: iog@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-5911>

Researcher ID Q-3210-2017

Соляник Александра Вячеславовна - ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Запорожского государственного медицинского университета (г. Запорожье, Украина)

Контактный адрес: ул. Парковая, д.8, кв.78, г. Запорожье, Украина.

Контактный телефон: 0684469372

e-mail: solianik.alex@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-3898>

Researcher ID P-2731-2017

Contact Information:

Ivanko Oleg – MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Zaporizhzhya State Medical University (Zaporizhzhya, Ukraine)

Contact address: Vatutina str., 16, Zaporozhye, Ukraine.

Contact phone: +380679971256

e-mail: iog@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-5911>

Researcher ID Q-3210-2017

Solianik Alexandra - Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Zaporozhye State Medical University (Zaporizhzhya, Ukraine)

Contact address: Park str., 8, ap.78, Zaporozhye, Ukraine.

Contact phone: 0684469372

e-mail: solianik.alex@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-3898>

Researcher ID P-2731-2017

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© О.Г. Іванько, А.В. Соляник, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© O.G.Ivanko, O.V.Solianik, 2017

Надійшло до редакції 05.09.2017
Підписано до друку 03.12.2017

УДК: УДК: 616.61-002.3-053.3:616-056.7-07
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.14ВПЛИВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ -509
СС ТА +869 ТТ ГЕНА TGF В1 НА ПЕРЕБІГ
ПІСЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук,
Ю.В. Вижега, Т.І. Антоненко,
Л.С. Старинець**Вінницький медичний університет ім. М. І. Пирогова
(м. Вінниця, Україна)**Резюме**

Вступ. Серед факторів, що призводять до утворення рубцевих змін в нирковій паренхімі виділяють генетичні. Дані літератури вказують на схильність до підвищеної продукції трансформуючого фактора росту (TGF-В1). Згідно поодиноких досліджень поліморфізм гена TGF-В1 зустрічається у 82% пацієнтів з рефлюкс-нефропатією.

Мета дослідження: вивчити вплив алейних поліморфізмів гена TGF-В1 (-509 С/Т, +869 Т/С) на перебіг пієлонефриту у дітей раннього віку.

Матеріали та методи. У роботі нами використані матеріали, отримані у ході обстеження 100 дітей раннього віку хворих на пієлонефрит. Першу підгрупу склали 50 дітей хворих на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу та другу підгрупу - 50 дітей хворих на пієлонефрит без ознак міхурово-сечовідного рефлюксу. Група контролю нараховувала 50 практично здорових дітей.

Верифікація діагнозу проводилась на підставі поглибленого обстеження згідно наказу МОЗ України № 627 від 03.11.2008р. «Про лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом»

Результати дослідження та їх обговорення. При співставленні розподілу генотипів та алелей поліморфізму -509 гена TGF – В1 між дітьми основної групи та групи порівняння, було відмічено достовірне підвищення частоти носіїв генотипу СС у дітей основної групи (34 випадки - 68±4,86%) порівняно з частотою гомоносіїв алеля С у групі порівняння (7 випадків - 14±1,41%), $p < 0,01$. Встановлено, що діти групи порівняння (20 респондентів - 40±3,43%), достовірно частіше є гомоносіями алелю Т, аніж обстежені із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу (9 дітей - 18±1,89%), $p < 0,01$. Отже, можна припустити, що діти-гомозиготи СС частіше хворіють на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж носії генотипу С-509Т та гетерозиготи СТ.

Характеристика генотипів поліморфного варіанта +869 гена TGF – В1, у хворих на пієлонефрит дітей засвідчила, що гомозиготи мутантного алеля Т склали найбільшу питому частку, яка була достовірно вищою, ніж частота гетерозигот та гомозигот по алелю С ($p < 0,05$).

У подальшому проведено співставлення розподілу генотипів та алелей поліморфізму +869 гена TGF – В1 між дітьми основної групи та групи порівняння. Відмічено, що частота мажорного алеля Т із значною перевагою спостерігалась в основній групі порівняно з відсотком аналогічного алеля в групі порівняння (67,79±6,24% проти 38,07±4,01 %, $p < 0,05$). Отже, можна припустити, що діти-носії генотипу ТТ частіше хворіють на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж носії генотипу С+869Т та гетерозиготи СТ.

Аналіз ступеня тяжкості пієлонефриту залежно від поліморфізму С >Т в позиції -509 гена TGF – В1 у дітей основної групи виявив, що частота вторинного пієлонефриту III ступеня важкості у гомозигот мутантного алеля (80,1±11,12%, 95% ДІ: 65,79 - 87,68) була достовірно вищою, ніж у гомозигот основного алеля (10,01±4,46%, 95% ДІ: 5,25 - 13,23) та гетерозигот (9,9±2,51%, 95% ДІ: 5,13 - 14,67), $p < 0,01$.

Щодо поліморфізму С >Т в позиції +869 гена TGF – В1 у дітей основної групи, то III ступінь активності запального процесу достовірно частіше мали носії генотипу ТТ (65,02±6,74%, 95% СІ: 52,72 - 74,81%) у порівнянні із гетерозиготами (19,97±4,28%, 95% СІ: 13,62 - 24,95%), та гомоносіями алелю С (15,03±2,71%, 95% СІ: 8,59 - 19,42%), $p < 0,01$.

Висновки. Таким чином, проведені нами дослідження показали, що діти раннього віку, які є носіями генотипу С-509С (34-68±4,86%) та Т+869Т (29-58±4,46) достовірно частіше хворіють на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж гетерозиготи С-509Т (7-14±1,13%) та Т+869Т (13-26±1,92%), а також гомозиготи Т-509Т (9-18±1,89%) і С+869С (8-16±1,86%), $p < 0,01$. У достовірній більшості гомозигот С-509С (80,1±11,12%) та Т+869Т (65,02±6,74%) відмічався пієлонефрит із III ступенем активності запального процесу.

Ключові слова: пієлонефрит; міхурово-сечовідний рефлекс; діти раннього віку; трансформуючий фактор росту В1; поліморфізм гена.

Вступ

Фактори, які впливають на формування незворотніх змін у паренхімі нирок при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку, ефективність терапевтичної відповіді, залишаються на сьогоднішній день дискусійними та не в повній мірі з'ясованими. Відповідь на дані запитання, ймовірно, лежать в основі генетичних механізмів. Визначення генетичних факторів, що впливають на виникнення незворотніх змін

у нирках дітей, має важливе значення в розумінні механізмів розвитку фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу.

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених в останнє десятиліття вивченню патогенезу тубулоінтерстиційного фіброзу, потребують уточнення питання, пов'язані з механізмами ініціації нефросклерозу у дітей раннього віку з міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР).

Дебати про патогенез склеротичних змін нир-

кової паренхіми у дітей з МСР тривають. З одного боку, немає сумнівів у ключовій ролі бактеріального пієлонефриту у формуванні рубцювання, але з іншого - гострий запальний процес призводить до нефросклерозу не у всіх пацієнтів [1, 2]. Слід зазначити, що навіть у фазі латентного запалення має місце підвищення рівня прозапальних цитокінів в різних біологічних середовищах, що прогресує у фазі активного запалення паралельно з посиленням морфо-функціональних розладів і маніфестацією клінічних проявів патології [2]. Крім того, деякі автори відмічають розвиток склерозу паренхіми нирок ще внутрішньоутробно внаслідок вад розвитку сечовидільної системи [3].

Серед факторів, що призводять до утворення рубцевих змін в нирковій паренхімі виділяють генетичні. Дані літератури вказують на схильність до підвищеної продукції трансформуючого фактора росту (TGF- β 1) [5, 10]. TGF- β 1 виробляється різними клітинами тканин: мезангіальними клітинами, моноцитами, макрофагами, тромбоцитами, тубулоепітеліальними клітинами. Цей цитокін, поряд з іншими прозапальними цитокінами, що підтримують персистенцію екстрацелюлярного матриксу, являється важливим паракринним компонентом [4]. Він активує утворення компонентів позаклітинного матриксу - колагену, фібронектину, протеогліканів. Ген, що кодує TGF- β 1 розміщений на довгому плечі 19 хромосоми [8, 11].

Згідно поодиноких досліджень поліморфізм гена TGF- β 1 зустрічається у 82% пацієнтів з рефлюкс-нефропатією [7]. Найбільше описаний поліморфізм у промоторній ділянці гена TGF- β 1 в позиціях 509 та 869. Дослідження показали, що атипівні варіанти алелі TGF- β 1 (-509 CC та +869 TT) спричиняють підвищену транскрипцію гена порівняно із типовими варіантами алелі TGF- β 1 (+509 TT та -869 CC), що призводить до підвищення секреції та збільшення концентрації даного фактора в крові [6, 8].

Мета дослідження: вивчити вплив алельних поліморфізмів гена TGF- β 1 (-509 C/T, +869 T/C) на перебіг пієлонефриту у дітей раннього віку.

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 хворих на пієлонефрит без ознак міхурово-сечовидного рефлюксу (МСР) (первинний пієлонефрит (ППН)). Група контролю нараховувала 50 практично здорових дітей.

Верифікація діагнозу проводилась на підставі поглибленого обстеження згідно наказу МОЗ України № 627 від 03.11.2008р. «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 (мікційна цистографія) досліджень. У ході роботи при проведенні мікційної цистографії у 32 хворих (47%) було виявлено міхурово – сечовидний рефлюкс. Із них I ст. МСР був у 13 (40,62±2,17%), II ст. мали 10 (31,25±2,76%) дітей та III ст. МСР реєструвався у 9 (28,12±3,17%) обстежених.

Визначення поліморфізмів гена TGFB1 (C-508T та T+869C) проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх за допомогою електрофорезу в 2,5%-му агарозному гелі.

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 $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У ході дослідження нами було вивчено поліморфізм гена TGF – β 1 у позиції (-509) та (+869). Генотипування за поліморфізмом C>T в позиції -509 гена TGF – β 1 дало змогу встановити частоту, з якою зустрічалися окремі варіанти цього гена.

Нами виявлено наступний розподіл генотипів поліморфного варіанту-509 у обстежених дітей із пієлонефритом: перша група – носії генотипу CC – 41 дитина (41±2,41%, 95% ДІ: 32,35 – 44,52), друга група носії із генотипом CT – 30 осіб (30±1,53%, 95% ДІ: 25,16 – 33,09), третя включала 29 дітей (29±0,93%, 95% ДІ: 25,13 – 31,43) із генотипом TT.

Характеристика генотипів поліморфного варіанта-509 гена TGF – β 1, у хворих на пієлонефрит дітей засвідчила, що в структурі даного захворювання гомозиготи мутантного алеля C склали найбільшу питому частку, яка була достовірно вищою, ніж частота гетерозигот та гомозигот по алелю T ($p < 0,05$).

Відповідно, частота алеля C у обстежених осіб із пієлонефритом склала -55,86±4,26% (95% ДІ: 49,3 – 61,19), що було у 1,2 рази вище від відсотка поширеності алеля T – 44,01±3,48% (95% ДІ: 38,13 – 50,53, $p < 0,01$).

У подальшому нами проведений розподіл генотипів поліморфного варіанту C-509T у дітей основної групи, групи порівняння та контрольної групи.

При порівняльному аналізі нами встановлено, що у дітей контрольної групи відсоток носіїв генотипу CC (9 дітей - 18±1,78%, 95% ДІ: 14,43 – 21,02) був достовірно нижчим, ніж питома вага осіб з генотипом CT (20 обстежених -40±4,13%, 95% ДІ: 37,23 – 44,25), та генотипом TT (21 дітей - 42±3,92%, 95% ДІ: 38,47 – 45,32), ($p < 0,01$). Відповідно, частота мінорного алеля T в групі контролю (61,96±6,2%) зустрічалась вірогідно частіше, ніж питома вага мажорного алеля C (38,04±6,1%, $p < 0,05$).

При подальшому співставленні розподілу генотипів та алелей поліморфізму -509 гена TGF – β 1 між дітьми основної групи та групи порівняння, було відмічено достовірне підвищення частоти носіїв генотипу CC у дітей основної групи (34 випадки - 68±4,86%) порівняно з частотою гомоносіїв алеля C у групі порівняння (7 випадків - 14±1,41%), $p < 0,01$. Подальший аналіз показав,

що гетерозиготи достовірно частіше зустрічалися при ППН (23 дитини - $46 \pm 2,86\%$), аніж при ВПН (7 дітей - $14 \pm 1,13\%$), $p < 0,01$. Окрім того, встановлено, що діти групи порівняння (20 респондентів - $40 \pm 3,43\%$), достовірно частіше є гомоносіями алелю Т, аніж обстежені із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу (9 дітей - $18 \pm 1,89\%$), $p < 0,01$. При порівнянні частотного розподілу алелей між дітьми основної групи та групи порівняння виявлено, що у дітей, хворих на ППН, питома вага мінорного алеля Т була вищою, ніж у когорти дітей із ВПН ($64,26 \pm 6,3\%$ проти $25,97 \pm 3,4\%$), $p < 0,05$. І, навпаки, частота мажорного алеля С із значною перевагою спостерігалась в основній групі порівняно з відсотком аналогічного алеля в групі порівняння ($74,03 \pm 7,5\%$ проти $35,74 \pm 4,2\%$), $p < 0,05$.

Отже, можна припустити, що діти-гомозиготи СС частіше хворіють на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж носії генотипу С-509Т та гетерозиготи СТ.

Подальше генотипування хворих на пієлонефрит за поліморфізмом С>Т в позиції +869 гена TGF – В1 дало змогу встановити частоту, з якою зустрічалися окремі варіанти даного гена.

У ході дослідження нами встановлено наступний розподіл генотипів поліморфного варіанту +869 у дітей обстежених дітей із пієлонефритом: перша група – носії генотипу СС – 31 дитина ($31 \pm 2,21\%$, 95% ДІ: 27,56 – 34,64), друга група носіїв із генотипом СТ – 30 осіб ($30 \pm 3,52\%$, 95% ДІ: 24,86 – 34,19), третя включала 39 дітей ($39 \pm 2,93\%$, 95% ДІ: 35,83 – 42,15) із генотипом ТТ.

Характеристика генотипів поліморфного варіанта +869 гена TGF – В1, у хворих на пієлонефрит дітей засвідчила, що гомозиготи мутантного алеля Т склали найбільшу питому частку, яка була достовірно вищою, ніж частота гетерозигот та гомозигот по алелю С ($p < 0,05$).

Відповідно, частота алеля Т в основній групі обстежених осіб склала $53,64 \pm 5,16\%$ (95% ДІ: 47,14 – 59,33), що було достовірно вищим від відсотка поширеності алеля С $46,24 \pm 4,18\%$ (95% ДІ: 40,23 – 51,83), $p < 0,05$.

У подальшому нами проведений частотний розподіл генотипів поліморфного варіанту +869 у обстежених дітей. При порівняльному аналізі нами встановлено, що у дітей контрольної групи відсоток носіїв генотипу ТТ (10 дітей - $20 \pm 2,92\%$, 95% ДІ: 17,43 – 23,42) був достовірно нижчим, ніж питома вага осіб з генотипом СТ (16 обстежених - $32 \pm 2,53\%$, 95% ДІ: 28,45 – 36,15), та генотипом СС (24 дитини - $48 \pm 1,18\%$, 95% ДІ: 43,27 – 51,14), ($p < 0,01$). Відповідно, частота мінорного алеля С в групі контролю ($63,87 \pm 6,43\%$) зустрічалась вірогідно частіше, ніж питома вага мажорного алеля С ($36,13 \pm 3,4\%$), $p < 0,05$.

У подальшому проведено співставлення розподілу генотипів та алелей поліморфізму +869 гена TGF – В1 між дітьми основної групи та групи порівняння. Так, нами відмічено достовірне підвищення частоти носіїв генотипу ТТ у дітей основної групи (29 дітей - $58 \pm 4,46\%$) порівняно з частотою гомоносіїв алеля Т у групі порівняння (10 випадків - $20 \pm 2,43\%$), $p < 0,01$. Подальший аналіз вказав на відсутність достовірної різниці між кількістю гетерозигот у обстежених групах. Натомість, встановлено що діти основної групи

достовірно рідше є групи гомоносіями алелю С (8 дітей - $16 \pm 1,86\%$) аніж обстежені із первинним пієлонефритом (23 обстежених - $46 \pm 3,86\%$), $p < 0,01$. При порівнянні частотного розподілу алелей між дітьми основної групи та групи порівняння відмічено, що у дітей, хворих на ВПН, питома вага мінорного алеля С була нижчою, ніж у когорти дітей із ППН ($32,21 \pm 3,05\%$ проти $61,93 \pm 6,12\%$), $p < 0,05$. І, навпаки, частота мажорного алеля Т із значною перевагою спостерігалась в основній групі порівняно з відсотком аналогічного алеля в групі порівняння ($67,79 \pm 6,24\%$ проти $38,07 \pm 4,01\%$), $p < 0,05$. Разом з тим, проведений порівняльний аналіз частот генотипів СС, СТ, ТТ та алелей С, Т між представниками групи порівняння та контрольної групи достовірних відмінностей не виявив.

Отже, можна припустити, що діти-носії генотипу ТТ частіше хворіють на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж носії генотипу С+869Т та гетерозиготи СТ.

У подальшому нами проведений аналіз впливу алельних варіантів гена TGF – В1 на ступінь тяжкості пієлонефриту у дітей раннього віку.

Так, аналіз ступеня тяжкості пієлонефриту залежно від поліморфізму С >Т в позиції -509 гена TGF – В1 у дітей основної групи виявив, що частота вторинного пієлонефриту ІІІ ступеня важкості у гомозигот мутантного алеля ($80,1 \pm 11,12\%$, 95% ДІ: 65,79 – 87,68) була достовірно вищою, ніж у гомозигот основного алеля ($10,01 \pm 4,46\%$, 95% ДІ: 5,25 – 13,23) та гетерозигот ($9,9 \pm 2,51\%$, 95% ДІ: 5,13 – 14,67), $p < 0,01$. Також реєструвалась достовірно частіше ІІ ступінь активності запального процесу серед дітей основної групи у носіїв генотипу СС ($81,25 \pm 15,24\%$, 95% ДІ: 66,01 – 96,49), аніж серед гетерозигот ($6,25 \pm 1,67\%$, 95% ДІ: 4,58 – 8,92) та гомозигот алеля ТТ ($12,5 \pm 3,24\%$, 95% ДІ: 9,01 – 16,74), $p < 0,01$. Разом з тим, І ступінь активності реєструвався у практично однакової кількості дітей та не мав достовірної різниці між носіями генотипу ТТ, гетерозиготами та гомоносіями СС, $p > 0,05$ (рис. 1).

Щодо групи порівняння, то ІІІ ступінь активності реєструвався у однакової кількості носіїв генотипу СТ ($44,44 \pm 9,71\%$, 95% ДІ: 34,73 – 54,15) та гомозигот ($44,44 \pm 9,71\%$, 95% ДІ: 34,73 – 54,15), $p > 0,05$. Достовірно меншою була частка носіїв мутантного алеля СС ($11,11 \pm 3,21\%$, 95% ДІ: 7,9 – 14,32), $p < 0,05$. Достовірно частіше реєструвався ІІ ступінь активності запального процесу первинного пієлонефриту у гетерозигот ($47,61 \pm 11,41\%$, 95% ДІ: 36,2 – 59,02) та носіїв генотипу ТТ ($42,85 \pm 8,67\%$, 95% ДІ: 34,2 – 51,56), аніж серед носіїв мутантного алеля СС ($9,52 \pm 1,96\%$, 95% ДІ: 7,56 – 11,48), $p < 0,05$. Первинний пієлонефрит І ступеню активності також визначався у практично однакової частки гомоносіїв алелю ТТ ($32,12 \pm 7,47\%$, 95% ДІ: 24,65 – 39,59) та гетерозигот ($39,98 \pm 8,07\%$, 95% ДІ: 31,91 – 48,05). Натомість, достовірно меншою була частка носіїв мутантного алеля СС ($20,01 \pm 4,93\%$, 95% ДІ: 15,08 – 24,94), $p < 0,05$.

Щодо поліморфізму С >Т в позиції +869 гена TGF – В1 у дітей основної групи, то ІІІ ступінь активності запального процесу достовірно частіше мали носії генотипу ТТ ($65,02 \pm 6,74\%$, 95% ДІ: 52,72 – 74,81%) у порівнянні із гетерозиготами ($19,97 \pm 4,28\%$, 95% ДІ: 13,62 – 24,95%), та

гомонасіями алелю С (15,03±2,71%, 95% СІ: 8,59 – 19,42%), $p < 0,01$. Також II ступінь активності запального процесу реєструвалась достовірно частіше серед дітей основної групи у носіїв генотипу ТТ (50,02±11,51%, 95% ДІ: 38,51 – 61,53), аніж серед гетерозигот (31,52±8,17%, 95% ДІ: 23,35 – 39,69) та гомозигот алеля С (18,75±4,31%,

95% ДІ: 14,04 – 23,06), $p < 0,05$. Разом з тим, I ступінь активності достовірно частіше реєструвалась у носіїв генотипу ТТ (57,14±11,82%, 95% ДІ: 45,32 – 68,96%) у порівнянні із гетерозиготами (28,57±8,63%, 95% ДІ: 19,94 – 37,2) ($p < 0,05$) та гомонасіями алелю СС (14,28±4,13%, 95% ДІ: 10,15 – 18,41) ($p < 0,01$), (рис.2).

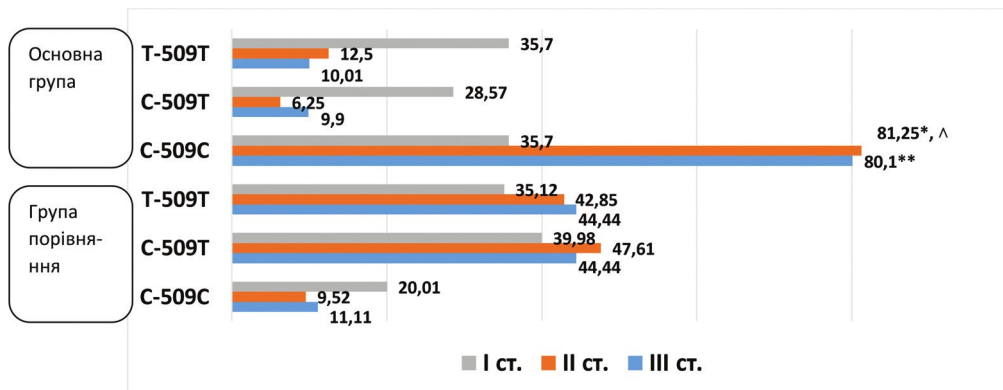


Рис 1. Аналіз ступеня тяжкості пієлонефриту залежно від поліморфізму С >Т в позиції -509 гена TGF – В1(%)

Примітки: * - вірогідні відмінності щодо гетерозигот, гомозигот ТТ основної групи та гомозигот СС групи порівняння $p < 0,01$;

Λ - позначені вірогідні відмінності щодо гетерозигот та гомозигот Т-509Т групи порівняння, $p < 0,05$;

** - позначені вірогідні відмінності щодо гетерозигот, гомозигот ТТ основної групи та гомозигот СС групи порівняння $p < 0,01$.

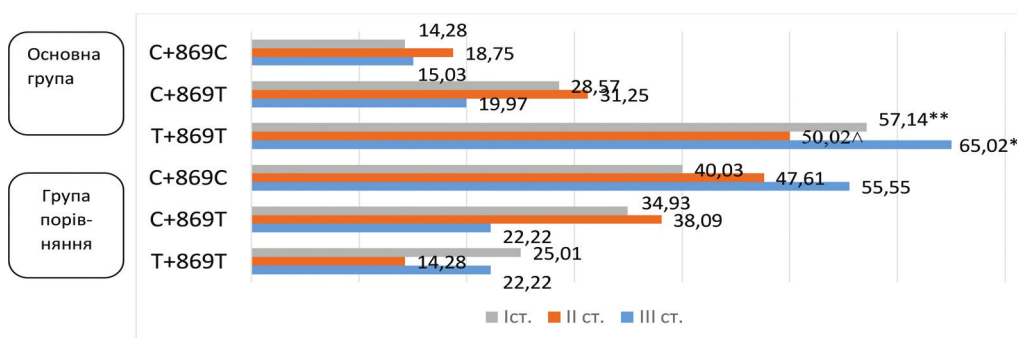


Рис 2. Аналіз ступеня тяжкості пієлонефриту залежно від поліморфізму С >Т в позиції +869 гена TGF – В1(%)

Примітки: * - вірогідні відмінності щодо гетерозигот, гомозигот СС основної групи та гомозигот ТТ та гетерозигот групи порівняння $p < 0,01$;

Λ - позначені вірогідні відмінності щодо гетерозигот та гомозигот ТТ групи порівняння та гомонасіїв алелю С основної групи, $p < 0,05$;

** - позначені вірогідні відмінності щодо гетерозигот, гомозигот ТТ основної групи та гомозигот СС групи порівняння, $p < 0,01$.

При вивченні розподілу генотипів серед дітей групи порівняння залежно від ступеня тяжкості у дітей раннього віку нами встановлено що III ступінь активності достовірно частіше визначався у гомонасіїв алелю С (55,55±11,46%, 95% ДІ: 42,09 – 67,01), аніж серед гетерозигот (22,22±5,76%, 95% ДІ: 16,47 – 27,98) та носіїв мутантного алелю Т (22,22±5,76%, 95% ДІ: 16,47 – 27,98), $p < 0,05$.

Також нами встановлено що II ступінь активності запального процесу мали 47,61±8,56% (95% ДІ: 37,05 – 56,71) діти-носії генотипу СС та 38,09±7,16% (95% ДІ: 30,93 – 45,25) гетерозигот, що було достовірно більшим, ніж частка носіїв мутантного алелю Т (14,28±4,06%, 95% ДІ: 10,22 – 18,34), $p < 0,05$. Разом з тим, I ступінь активності реєструвався також достовірно рідше у дітей із генотипом ТТ (25,01±7,15%, 95% ДІ: 17,86 – 32,16) у порівнянні із відсотком гетерозигот (34,93±9,02, 15%, 95% ДІ: 25,91 – 43,95) та гомозигот СС (40,03±10,21%, 95% ДІ: 29,82 – 50,24), $p < 0,05$.

Вищим був відсоток дітей-гетерозигот (31,25±3,61%, 95% СІ: 22,57-39,84%, $p > 0,05$) та достовірно більшою була частка гомонасіїв алелю Т (50,02±6,18%, 95% СІ: 42,63-54,25%), $p < 0,05$. Натомість, у групі порівняння найбільшу питому вагу становили гетерозиготи (47,61±5,52%, 95% СІ: 32,61 – 54,12) та гомозиготи алеля Т (42,85±6,91%, 95% СІ: 34,31 – 56,14), $p > 0,05$. Тоді як, частота гомонасіїв алеля С у групі порівняння була достовірно нижчою (9,52±3,12%, 95% СІ: 5,67 – 16,82, $p < 0,01$).

У подальшому проведений аналіз визначення вірогідності ризику розвитку пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у обстежених дітей залежно від розподілу генотипу. Аналіз показав, що наявність генотипу С-509С поліморфізму гена TGF – В1 у хворих на ВПН достовірно збільшує вірогідність розвитку захворювання у 5,56 рази порівняно з генотипом СТ (OR=5,56, S=0,69,

95% CI: 1,92 – 13,23). Нами також встановлено, що наявність генотипу CC достовірно підвищує вірогідність виникнення пієлонефриту в 2,52 рази порівняно з генотипом TT (OR=2,52, S=0,66, 95% CI: 0,98 – 10,6). Наявність генотипу TT-509 при ВПН у дітей достовірно збільшує вірогідність розвитку пієлонефриту у 1,84 рази (OR=1,84, S=0,61, 95% CI: 0,53 – 5,8). У подальшому нами встановлено, що у носіїв генотипу T+869T поліморфізму гена TGF – B1 ризик розвитку запального процесу в 3,82 (OR=3,82, S=0,6995% CI: 1,43 – 12,01) рази вищий, ніж у дітей гетерозигот C/T+869. А наявність генотипу CC+869 достовірно збільшує вірогідність розвитку пієлонефриту у 1,03 рази (OR=1,03, S=0,58, 95% CI: 0,46 – 5,5).

Висновки

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що діти раннього віку, які є носіями генотипу C-509C (34-68±4,86%) та T+869T (29-

58±4,46) достовірно частіше хворіють на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж гетерозиготи C-509T (7-14±1,13%) та T+869T (13-26±1,92%), а також гомозиготи T-509T (9-18±1,89%) і C+869C (8-16±1,86%), p<0,01, що свідчить про генетичну детермінованість вторинного генезу захворювання.

Також, нами встановлено виражену залежність ступеня активності запального процесу від поліморфних варіантів гена TGF – B1. Адже, у достовірної більшості гомозигот C-509C (80,1±11,12%) та T+869T (65,02±6,74%) відмічався пієлонефрит із III ступенем активності запального процесу. Виявлене поєднання вказаних генотипів та важкого перебігу захворювання на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку свідчить про генетичну схильність до розвитку патологічного запального процесу у даної групи малюків.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Буднік ТМ. Мікробно-запальні захворювання органів сечової системи у дітей та підлітків. Методичні рекомендації. Луганськ; 2014. 37 с.
2. Триндюк ЮС. Деякі аспекти діагностики пієлонефритів у дітей. Здоров'я ребенка. 2011;5:36-9.
3. Морозов ДА, Моррисон ВВ, Морозова ОЛ, Лакомова ДЮ. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(1):151-7.
4. Sanaa M Abdel Salam, Safaa HA Saleh, Eman E El-Shahawy, Hanaa Abdel Moety. Assessment of plasma and urinary transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) in children with lupus nephritis. Egypt J Pediatr Allergy Immunol. 2011;9(1):21-7.
5. Merrikhi A, Bahraminia E. Association of urinary transforming growth factor-β1 with the ureteropelvic junction obstruction. Adv Biomed Res. 2014 May 28;3:123. doi: 10.4103/2277-9175.133196.
6. Hussein A, Askar E, Elsaied M, Schaefer F. Functional polymorphism transforming growth factor-beta-1 (TGF B-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. Nephrol Dial Transplant. 2010 Oct;25:779-85. doi: 10.1093/ndt/gfp532.
7. Yim HE, Bae IS, Yoo KH, Hong YS, Lee JW. Genetic Control of VEGF and TGF-β1 Gene Polymorphisms in Childhood Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux. Pediatric Research. 2007 Mar;62:183-7; doi: 10.1203/PDR.0b013e31809871f1.
8. Syukri M, Sja'bani M, Soesatyo M HNE, Astuti I, Imran I, Harapan H. The promoter region (G-800A and C-509T) polymorphisms of transforming growth factor-β1 gene among young women with recurrent urinary tract infection. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2014 Apr;15(2):125-130. doi: 10.1016/j.ejmhg.2014.02.003.
9. Sager C, Lopez JC, Duran V, Burek C, Perazzo E. Transforming growth factor-beta1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and follow-up. Int Braz J Urol. 2009 May-Jun;35(3):315-23.
10. Goumenos DS, Tsakas S, Nahas AM El, Alexandri S, Oldroyd S, Kalliakmani P. Transforming growth factor β1 in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. Nephrol Dial Transplant. 2002 Dec;17(12):2145-52.
11. Khalil MS, El Nahas AM, Blakemore AIF. Transforming Growth Factor-β1 SNPs: Genetic and Phenotypic Correlations in Progressive Kidney Insufficiency. Nephron Exp Nephrol. 2012;101:31-41. doi: 10.1159/000086227.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ -509 CC И +869 TT ГЕНА TGF B1 НА ТЕЧЕНИЕ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Н. И. Токарчук, И. В. Одарчук, Ю. В. Вижга, Т. И. Антоненц, Л. С. Старинец

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

Резюме

Введение. Среди факторов, приводящих к образованию рубцовых изменений в почечной паренхиме, выделяют генетические. Данные литературы указывают на склонность к повышенной продукции трансформирующего фактора роста (TGF-B1) [5, 10]. Согласно редких исследований полиморфизм гена TGF-B1 встречается у 82% пациентов с рефлюкс-нефропатией [7].

Цель исследования: изучить влияние аллельных полиморфизмов гена TGF-B1 (-509 C / T, +869 T / C) на течение пиелонефрита у детей раннего возраста.

Материалы и методы. В работе нами использованы материалы, полученные в ходе обследования

INFLUENCE OF POLYMORPHIC OPTIONS -509 CC and +869 TT TGF B1 GENE IN PATIENTS WITH PYLEONEPHRITIS IN CHILDREN OF EARLY AGE

N. I. Tokarchuk, I. V. Odarchuk, Y.V. Vyzhga, T.I. Antonec, L.S. Starineca

National Pirogov Memorial Medical University,
Ministry of Health of Ukraine
(Vinnitsa, Ukraine)

Summary

Introduction. Among the factors that lead to the formation of cicatricial changes in the renal parenchyma are genetic ones. Data from the literature indicate a tendency toward increased production of the transforming growth factor (TGF-B1) [5, 10]. According to rare studies, polymorphism of the TGF-B1 gene occurs in 82% of patients with reflux-nephropathy [7].

Objective to study: the effect of allelic polymorphisms of the gene TGF-B1 (-509 C / T, +869 T / C) on the course of pyelonephritis in young children.

Materials and methods. In the work we used materials obtained during the survey of 100 young children with pyelonephritis. The first subgroup

100 дітей раннього віку хворих пієлонефритом. Першу підгрупу склали 50 дітей хворих пієлонефритом на фоні бульбозно-мочеточникового рефлюкса і другу підгрупу - 50 дітей хворих пієлонефритом без ознак бульбозно-мочеточникового рефлюкса. Група контролю налічувала 50 практично здорових дітей.

Верифікація діагнозу проводилась на основі углибоного обстеження згідно з наказом МЗ України № 627 від 03.11.2008р. «О ліченні дітей з інфекціями мочової системи і тубулоінтерстиціальнв нефритом

Результати дослідження і їх обговорення. При порівнянні розподілу генотипів і алелів поліморфізму -509 гена TGF - B1 між дітьми основної групи і групи порівняння, було відмічено достовірне підвищення частоти носіїв генотипу CC у дітей основної групи (34 випадки - $68 \pm 4,86\%$) порівняно з частотою гомозигот алеля C в групі порівняння (7 випадків - $14 \pm 1,41\%$), $p < 0,01$. Установлено, що діти групи порівняння (20 респондентів - $40 \pm 3,43\%$), достовірно частіше є гомозиготами алеля T, ніж обстежені з пієлонефритом на фоні бульбозно-мочеточникового рефлюкса (9 дітей - $18 \pm 1,89\%$), $p < 0,01$. Слідователно, можна передположити, що діти-гомозиготи CC частіше хворіють пієлонефритом на фоні бульбозно-мочеточникового рефлюкса, ніж носії генотипу C-509T і гетерозиготи CT.

Характеристика генотипів поліморфного варіанта +869 гена TGF - B1, у хворих пієлонефритом дітей показала, що гомозиготи мутантного алеля T склали найбільшу частину, яка була достовірно вище, ніж частота гетерозигот і гомозигот по алелю C ($p < 0,05$).

В подальшому проведено порівняння розподілу генотипів і алелів поліморфізму +869 гена TGF - B1 між дітьми основної групи і групи порівняння. Відмічено, що частота мажорного алеля T з значущим переважанням спостерігалась в основній групі порівняно з частотою аналогічного алеля в групі порівняння ($67,79 \pm 6,24\%$ проти $38,07 \pm 4,01\%$), $p < 0,05$. Слідователно, можна передположити, що діти-носії генотипу TT частіше хворіють пієлонефритом на фоні бульбозно-мочеточникового рефлюкса, ніж носії генотипу C + 869T і гетерозиготи CT.

Аналіз ступеня тяжкості пієлонефриту в залежності від поліморфізму C> T в позиції -509 гена TGF - B1 у дітей основної групи виявив, що частота вторичного пієлонефриту III ступеня тяжкості у гомозигот мутантного алеля ($80,1 \pm 11,12\%$, 95% ДІ: 65,79 - 87,68) була достовірно вище, ніж у гомозигот основного алеля ($10,01 \pm 4,46\%$, 95% ДІ: 5,25 - 13,23) і гетерозигот ($9,9 \pm 2,51\%$, 95% ДІ: 5,13 - 14,67), $p < 0,01$.

По поліморфізму C> T в позиції +869 гена TGF - B1 у дітей основної групи, то III ступінь активності запального процесу достовірно частіше мали носії генотипу TT ($65,02 \pm 6,74\%$, 95% ДІ: 52,72 - 74,81%) порівняно з гетерозиготами ($19,97 \pm 4,28\%$, 95% ДІ: 13,62 - 24,95%) і гомозиготами алеля C ($15,03 \pm 2,71\%$, 95% ДІ: 8,59 - 19,42%), $p < 0,01$.

Висновки: Таким чином, проведені нами дослідження показали, що діти раннього віку, являються носіями генотипу C-509C ($34-68 \pm 4,86\%$) і T + 869T ($29-58 \pm 4,46$) достовірно частіше хворіють пієлонефритом на фоні бульбозно-мочеточникового рефлюкса, ніж гетерозиготи C-509T ($7-14 \pm 1,13\%$) і T + 869T ($13-26 \pm 1,92\%$), а також гомозиготи T-509T ($9-18 \pm 1,89\%$) і C 869C ($8-16 \pm 1,86\%$), $p < 0,01$.

В достовірній більшості гомозигот C-509C ($80,1 \pm 11,12\%$) і T + 869T ($65,02 \pm 6,74\%$) відмічался пієлонефрит з III ст. активності запального процесу.

Ключові слова: пієлонефрит; бульбозно-мочеточниковий рефлекс; діти раннього віку; трансформуючий фактор росту B1; поліморфізм гена.

comprised 50 children with pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux and the second subgroup consisted of 50 children with pyelonephritis without evidence of vesicoureteral reflux. The control group consisted of 50 practically healthy children.

Verification of the diagnosis was carried out on the basis of an in-depth examination according to the order of the Ministry of Health of Ukraine N. 627 of 03.11.2008. "On the treatment of children with urinary tract infections and tubulointerstitial nephritis

Results of the study and their discussion: When comparing the distribution of genotypes and alleles of the polymorphism -509 of the TGF-B1 gene between the children of the main group and the comparison group, a significant increase in the frequency of carriers of the HS genotype in children of the main group (34 cases - $68 \pm 4.86\%$) was observed compared to the frequency of the allele homo-carriers C in the comparison group (7 cases - $14 \pm 1.41\%$), $p < 0.01$. It was found that the children of the comparison group (20 respondents - $40 \pm 3.43\%$) are significantly more likely to be the homo-carriers of the T allele than those examined with pyelonephritis against vesicoureteral reflux (9 children - $18 \pm 1.89\%$), $p < 0,01$. Therefore, it can be assumed that children homozygotes of CC often suffer from pyelonephritis against a background of vesicoureteral reflux than carriers of genotype C-509T and heterozygotes of CT.

Characteristics of the genotypes of the polymorphic variant +869 of the TGF-B1 gene in children with pyelonephritis of children showed that the homozygotes of the mutant T allele were the highest, which was significantly higher than the frequency of heterozygotes and homozygotes over the C allele ($p < 0.05$).

Further, the distribution of the genotypes and alleles of polymorphism +869 of the TGF-B1 gene was compared between the children of the main group and the comparison group. It was noted that the frequency of the major T allele with significant advantage was observed in the main group as compared with the percentage of the similar allele in the comparison group ($67.79 \pm 6.24\%$ vs. $38.07 \pm 4.01\%$), $p < 0.05$. Therefore, it can be assumed that the children of the TT genotype often suffer from pyelonephritis against the background of vesicoureteral reflux than carriers of the genotype C + 869T and heterozygotes of the CT.

Analysis of the degree of severity of pyelonephritis, depending on the polymorphism C> T in position -509 of the TGF-B1 gene in the children of the main group, found that the frequency of secondary pyelonephritis of III degree of severity in the homozygotes of the mutant allele ($80.1 \pm 11.12\%$, 95% CI: 65.79-87.68) was significantly higher than in homozygotes of the main allele ($10.01 \pm 4.46\%$, 95% CI: 5.25-13.23) and heterozygotes ($9.9 \pm 2.51\%$ 95% CI: 5.13 - 14.67), $p < 0.01$.

According to the polymorphism C> T in the +869 position of the TGF-B1 gene in the children of the main group, the third degree of activity of the inflammatory process was significantly more likely to have carriers of the TT genotype ($65.02 \pm 6.74\%$, 95% CI: 52.72 - 74,81%) compared with heterozygotes ($19.97 \pm 4.28\%$, 95% CI: 13.62 - 24.95%) and the allele C homo-carriers ($15.03 \pm 2.71\%$, 95% CI: 8.59 - 19.42%), $p < 0.01$.

Conclusions: Thus, our studies have shown that children of early age, carriers of the genotype C-509C ($34-68 \pm 4.86\%$) and T + 869T ($29-58 \pm 4.46$) are more likely to suffer from pyelonephritis against the background of vesicoureteral disease, ureter reflux than the heterozygotes C-509T ($7-14 \pm 1.13\%$) and T + 869T ($13-26 \pm 1.92\%$), as well as the homozygotes T-509T ($9-18 \pm 1.89\%$) and C 869C ($8-16 \pm 1.86\%$), $p < 0.01$.

In a significant majority of homozygotes C-509C ($80,1 \pm 11,12\%$) and T + 869T ($65,02 \pm 6,74\%$) there was pyelonephritis from the III century. activity of the inflammatory process.

Key words: Pyelonephritis; Vesiculo-Urethral Reflux; Infants; Transforming Growth Factor B1; Ppolymorphism of the Gene.

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.

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук, Ю.В. Вижга, Т.І. Антонець, Л.С. Старинець, 2017

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 последиplomного образования Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова (г. Винница, Украина).
Контактный адрес: ул. Камеицекая, 94; г. Хмельницкий, Украина.
Контактный телефон: +380632961848.
e-mail: ira-vlad@ukr.net
ORCID: orcid.org/0000-0002-6484-1525

Вьжга 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 National Pirogov Memorial Medical University (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, National Pirogov Memorial Medical University (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 National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine).
Contact address: st. Pirogova, 56, Vinnitsa, 21018, Ukraine.

Antonec Tatyana - Assistant professor of propaedeutics of children's diseases of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine).
Contact address: st. Pirogova, 56, 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, Vinnitsa, 21018, Ukraine.

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© N.I. Tokarchuk, I.V. Odarchuk, Y.V. Vyzhga, T.I. Antonec, L.S. Starinec, 2017

Надійшло до редакції 15.07.2017
Підписано до друку 03.12.2017

УДК 618.396 – 037
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.15

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ: РЕАЛІЇ І ПЕРСПЕКТИВИ

К.В. Дяк, О.М. Юзько

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

Резюме

Вступ. Продовжує залишатися актуальним питання щодо впровадження у клінічну практику маркерів прогнозування передчасних пологів для розуміння їх причин та більш раннього лікування тих порушень, що провокують передчасні пологи та їх наслідки. Для клінічної практики велике значення має визначення біохімічних маркерів, за допомогою яких можна диференціювати пацієнток з високим ризиком передчасних пологів. З цієї метою було розроблено скринінговий тест для визначення фетального фібронектину.

Мета. Оцінити ефективність тесту на фетальний фібронектин в прогнозуванні передчасних пологів у жінок із хибними переймами.

Матеріал і методи. Проведено у 40 вагітних з хибними переймами у терміні до 37 тижнів, які перебували на стаціонарному лікуванні комплексне оцінювання факторів ризику розвитку передчасних пологів та обстеження на фетальний фібронектин. яким було визначено рівень фетального фібронектину в сироватці крові та у цервікальному слизі та 20 вагітних без хибних перейм.

Результати дослідження. У структурі ризику виникнення передчасних пологів за акушерським анамнезом є перинатальні втрати в ранніх термінах в залежності від терміну гестації у всіх групах, відповідно, 25, 7,5 та 2,5 %. Оцінюючи дані об'єктивного дослідження шийки матки в дзеркала виявлено структурні зміни шийки матки в термінах гестації 22-27 тижнів та 28-33 тижні, відповідно, 47,5 та 17,5 %. При цьому, аналізуючи ефективність діагностики передчасних пологів при використанні трансвагінальної цервікометрії - абсолютне вкорочення шийки матки (менше 25 мм) найвищий показник характерний для жінок в групі — 28–33 тижнів (10 %). У відповідності до об'єктивних змін з боку шийки матки та трансвагінальної цервікометрії паралельно є зміни з боку показників фетального фібронектину, відповідно, в терміні 22–27 тижнів та в терміні 28–33 тижні рівень його значно більший порогового, як в сироватці та і в цервікальному слизі і становить, відповідно, $331,5 \pm 40,4$ та $1510 \pm 17,9$; $349,3 \pm 45,2$ та $128,6 \pm 22,7$.

Висновки. Отже, проведений нами аналіз встановив вірогідне підвищення фетального фібронектину у сироватці крові та в цервікальному слизі при наявності структурних змін шийки матки. У випадку розвитку передчасних пологів фетальний фібронектин вірогідно підвищений у 87,5 %. Визначення фетального фібронектину у сироватці крові та в цервікальному слизі є маркером передчасних пологів у терміні 22-27 тижнів та в терміні 28-33 тижні вагітності.

Ключові слова: передчасні пологи; фетальний фібронектин.

Вступ

Продовжує залишатися актуальним питання щодо впровадження у клінічну практику маркерів прогнозування передчасних пологів для розуміння їх причин та більш раннього лікування тих порушень, що провокують передчасні пологи та їх наслідки. Безумовно, передчасні пологи є актуальною проблемою практичного акушерства, оскільки, зумовлюють перинатальну захворюваність і смертність, призводять до комплексу порушень як з боку організму матері, так і з боку плода, часто невизначеної етіології. Важливим критерієм для виживання дитини є тривалість гестаційного періоду. Так, виживання дітей, які народжені між 22-м та 31-м тижнем гестації, становить: на 22 тижні приблизно 6-7%, на 23 – 18%, на 24 – 37%, на 25 тижні – 50%, на 26 – 57%, на 27-30 тижнях – 76%, на 31 тижні – 85%.

Стадія хибних переймів передуює в більшості випадків всіх передчасних пологів, коли скорочення матки призводять до структурних, проте зворотних змін шийки матки, без розриву плодових оболонок та порушення стану плода. На цій стадії можливим та ефективним є проведення токсичної терапії, спрямованої на пригнічення передчасної скоротливої діяльності матки.

Діагностика та лікування загрози передчасних

пологів утруднені, оскільки в більшості випадків неможливо визначити фактори, що перешкоджають нормальному перебігу вагітності. Тому протягом багатьох років жваво обговорюються можливості пошуку маркерів високого ризику передчасних пологів, серед яких:

- ультрасонографічна цервікометрія у терміні 22–24 тижні [1],
- виявлення фосфорильованого протеїну, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту [6],
- виявлення фібронектину у цервікальному слизі [4],
- зниження концентрації муцину-16, більш відомого як онкомаркер яєчників CA-125,
- зростання концентрації естріолу в плазмі та, як доступніший скринінговий метод, — у слині.

Для клінічної практики велике значення має визначення біохімічних маркерів, за допомогою яких можна диференціювати пацієнток з високим ризиком передчасних пологів. З цією метою було розроблено скринінговий тест для визначення фетального фібронектину (ФФ).

З метою прогнозування передчасних пологів S.Leeson, M.Maresh (1996), P.F. Chien et al. (1997), G.Faron et al. (1997) рекомендують визначати ФФ в цервіковагінальному вмісті. Він відноситься до

високомолекулярних глікопротеїнів, які в нормі знаходяться в амніотичній рідині, плацентарній тканині. Фібронектин відіграє роль в імплантації та адгезії плаценти до децидуальної тканини. ФФ найбільш часто визначають в першій половині вагітності та після 37 тижнів. Його наявність в концентрації > 50 нг / мл при терміні вагітності 22-37 тижнів розглядається як патологічне.

Припускають, що порушення хоріондецидуального зв'язку сприяє надходженню плодового фібронектину в цервіко-вагінальний вміст, може призвести до початку передчасних пологів і, можливо, це обумовлено інфекційним процесом (Lockwood C.J. et al., 1991). За даними J.D. Jams et al (1995), позитивний тест з фібронектином у вагітних з симптомами передчасних пологів вказує на можливість пологів впродовж 7 днів (чутливість тесту 93%, специфічність - 82%). R.L. Goldenberg et al. (1996) встановили, що у жінок низької групи ризику, тест на фібронектин найбільш чутливий в прогнозі передчасних пологів при терміні 24-26 тижнів. ФФ можна вважати маркером інфекції верхніх відділів статевих шляхів (Goldenberg R.L. et al, 1996).

Встановлено, що рівень фетального фібронектина в цервіко-вагінальному вмісті, вкорочення шийки (<25 мм) при трансвагінальній ехографії та бактеріальний вагіноз є тригером в ризику спонтанних передчасних пологів або передчасного розриву плодових оболонок.

За даними P.F. Chien et al. (1997), заснованих на мета-аналізі, наявність ФФ в цервіко-вагінальному слизі має обмежену точність в прогнозі передчасних пологів. G.Faron et al. (1997) вважають, що у вагітних низької групи ризику розвитку передчасних пологів не слід обмежуватися одноразовим визначенням плодового фібронектину, хоча він має велику специфічність (95,7%), тому питання інформативності тесту з визначенням ФФ залишається актуальним і потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження

Оцінити ефективність тесту на фетальний фібронектин в прогнозуванні передчасних пологів у жінок із хибними переймами.

Матеріал і методи дослідження

До дослідження включено 40 вагітних із хибними переймами, що перебували на лікуванні у відділенні патології вагітності, екстрагенітальної патології та медицини плода (основна група), та 20 вагітних без хибних перейм. Проведено повне клініко-лабораторне обстеження, зі збором анамнезу, акушерським обстеженням, УЗД стану плода та шийки матки, визначення ФФ. Всі вагітні основної та контрольної груп дали згоду на проведення обстеження, що зафіксовано в карті інформованої згоди.

Серед клінічних симптомів загрози передчасних пологів найчастіше турбували: ниючий біль внизу живота, відчуття щільної матки, відчуття тиснення у нижніх відділах живота. Ці скарги мали 33 (82,5%) вагітних із загрозою передчасних пологів.

При госпіталізації усім жінкам проводили зовнішнє акушерське дослідження та огляд в дзеркалах. Особливу увагу звертали на тонус та збудливість матки у вагітних із загрозою передчасних

пологів. При огляді в дзеркалах враховували стан шийки матки (її довжину, положення, відкриття вічка), стан переднього склепіння піхви. При цьому брали до уваги дані ультразвукового дослідження, що його проводили всім жінкам на апараті ультразвукової діагностики Philips HD11XE. Воно включало цервікометрію, фетометрію, плацентометрію, оцінку кількості і якості навколоплідних вод, доплерометрію.

Термін вагітності визначали за анамнестичними даними по даті останньої менструації та за результатами УЗД у першому триместру.

Після встановлення діагнозу загрози передчасних пологів усі госпіталізовані пацієнтки отримували токолітичну терапію відповідно до Наказу МОЗ України № 264: гексопреналіну сульфат 25 мкг (5 мл) використовували у вигляді внутрішньовенних інфузій на 400,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, у терміні до 25 тижнів – магнія сульфат 25% у вигляді внутрішньовенних інфузій на 200,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. У вагітних у терміні до 34 тижнів профілактику синдрому дихальних розладів проводили шляхом внутрішньом'язового введення 24 мг бетаметазону (по 12 мг впродовж двох днів) або 24 мг дексаметазону (по 6 мг кожні 12 год протягом двох днів).

Усім пацієнткам клінічної групи проводили визначення ФФ в сироватці крові та у цервікальному слизі при госпіталізації до вагінального огляду та призначення терапії. Критеріями включення до клінічної групи були відсутність кров'янистих виділень зі статевих шляхів та цілий плідний міхур. Концентрацію ФФ у сироватці крові та цервікальному слизі визначали на імуноферментному аналізаторі (ІФА) - RiderMylytiskan EX за допомогою наборів реактивів і тест-систем для кількісного визначення ФФ у відповідності до інструкції виробника (Cusabio biotech co., ltd.).

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік пацієнток, які були включені до дослідження, становив 27,6 років. Середній гестаційний вік на момент проведення аналізу – 26,1 тижнів гестації. У 28 пацієнток діагноз загрози передчасних пологів було встановлено на основі скарг та підвищеного маткового тонусу, в решті 12 жінок, додатково, при цервікометрії, виявлено ознаки загрози переривання вагітності та структурні зміни шийки матки.

Аналізуючи репродуктивну функцію, слід відмітити, що за показником паритету пологи в анамнезі у 55,0% пацієнток. При цьому частота передчасних пологів в анамнезі становила 7,5 % випадків.

Ефективність діагностики передчасних пологів при використанні біохімічних маркерів оцінювали за результатами тесту на ФФ та аналізуючи розвиток передчасних пологів у пацієнток від моменту поступлення до стаціонару. У 4 пацієнток з удаваними переймами (10%), у яких було підвищення ФФ, відбулися передчасні пологи протягом 14 днів від моменту госпіталізації, у 34 вагітних (85%) після проведеного лікування удаваних перейм не було, тому визначення ФФ є необхідним для підвищення ефективності діагностики та прогнозування передчасних пологів, у 2 вагітних (5%) у терміні 34-36 тижнів підвищення ФФ було

У таблиці відображена прогностична цінність тесту на ФФ залежно від терміну гестації

Термін гестації, тижні	Акушерський анамнез		Огляд в дзеркалах		Трансвагінальна ехографія		Тест на фетальний фібронектин, M±m (n=40)	
	викидні %	передчасні пологи, %	без змін %	зі змінами %	абс. вкорочення шийки матки (< 25 мм), %	відносне вкорочення шийки матки (>25 мм), %	Сироватка крові нг/мл	Цервікальний слиз нг/мл
22-27	25	7,5	47,5	12,5	5	12,5	331,5 40,4	1510 17,9*
28-33	7,5	-	17,5	17,5	10	10	349,3±45,2	128,6±22,7
34-36	2,5	-	2,5	2,5	2,5	-	225 75,4	-

не достовірним.

У структурі ризику виникнення передчасних пологів за акушерським анамнезом є перинатальні втрати в ранніх термінах (самовільні викидні, звичні викидні, замерлі вагітності, штучні та медикаментозні аборти): дуже ранні – 22-27 тижнів, ранні – 28-33 тижнів та передчасні пологи в 34-36 тижнів, відповідно, 25 %, 7,5 % та 2,5 %. При цьому, у терміні 22-27 тижнів в анамнезі у 7,5 % були передчасні пологи (табл.1).

Оцінюючи дані об'єктивного дослідження шийки матки в дзеркалах, виявлено структурні зміни шийки матки в залежності від терміну гестації у всіх групах, особливо дуже ранніх та ранніх термінах, відповідно, 47,5 %, 17,5 % та 2,5 % (табл.1).

Аналізуючи ефективність діагностики передчасних пологів при використанні трансвагінальної цервікометрії виявлено абсолютне вкорочення шийки матки (менше 25 мм), відповідно, до структури передчасних пологів: дуже ранні – 22-27 тижнів, ранні – 28-33 тижнів та передчасні пологи 34-36 тижнів, відповідно, 5 %, 10 % та 2,5 %, показники відносного вкорочення шийки матки – 12,5 % та 10 % (табл.1).

У відповідності до об'єктивних змін з боку шийки матки та трансвагінальної цервікометрії паралельно є зміни з боку показників фетального фібронектину, відповідно, в терміні 22-27 тижнів та в терміні 28-

33 тижні рівень його значно більший порогового, як в сироватці крові, так і в цервікальному слизі, становить, відповідно, 331,5 ± 40,4 та 1510 ± 17,9; 349,3±45,2 та 128,6±22,7(табл.1). Однак, ефективність його діагностики з метою прогнозування передчасних пологів не обґрунтоване після 34 тижнів ні в сироватці, ні в цервікальному слизі.

Висновки

1. Встановлено вірогідне підвищення фетального фібронектину у сироватці крові та в цервікальному слизі у випадках при наявності структурних змін шийки матки.
2. У випадку появи ознак передчасних пологів фетальний фібронектин вірогідно підвищений у 95 %.
3. Визначення фетального фібронектину у сироватці крові та в цервікальному слизі є маркером передчасних пологів у терміні 22-27 тижнів та в терміні 28-33 тижні вагітності

Перспективи подальших досліджень

Розробити чіткі критерії для визначення фетального фібронектину залежно від скарг, мікроцинозу піхви та стану шийки матки з метою формування групи ризику по передчасних пологах і своєчасної діагностики ускладнень у вагітних групи ризику.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Dodd J, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2013;7: CD004947. doi:10.1002/14651858.CD004947.pub3
2. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. Ann Acad Med Singapore. 2007; 36(6): 399-402.
3. The cost assessment of fetal fibronectin testing in suspected premature Final protocol. Klejen Systematic review Ltd. Assessment group, HTA, 2011. Тільки посилання
4. Vasheghani E, Atarod Z, Asghari F, Naghshvar F. Relationship Between Cervicovaginal Ferritin Levels in 22-26 Weeks of Pregnant Women with Spontaneous Preterm Delivery. J Mazandaran Univ Med Sci. 2007;17(58):65-71.
5. Жук СИ, Пехньо НВ, Чечуга СБ, Косьяненко СН, Сальников СН. Применение тестов АСТИМ Partus для прогнозирования высокого риска преждевременных родов. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011;2(41):23-26.
6. Рибони Ф, Витуло А, Дель'аванцо М, Плебани М, Баггаджиарин Дж., Патерностер Д. Биохимические маркеры при прогнозировании преждевременных родов: фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста и фетальный фибронектин. Репродуктивное здоровье восточная Европа. 2013;5(29):30-37.
7. Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, Serena A, Battagliarin G, Dell'avanzo M, et al. Cervical pIGFBP-i in the evaluation of risk of preterm delivery. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2007;86(2):151-5. doi: 10.1080/00016340600935730.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

К.В. Дяк, А.М. Юзько

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

Резюме

Введение. Продолжает оставаться актуальным вопрос о введении в клиническую практику маркеров прогнозирования преждевременных родов для понимания их причин и более раннего лечения тех нарушений, которые провоцируют преждевременные роды и их последствия. Для клинической практики большое значение имеет определение биохимических маркеров, с помощью которых можно дифференцировать пациенток с высоким риском преждевременных родов. С этой целью был разработан скрининговый тест для определения фетального фибронектина.

Цель. Оценить эффективность теста на фетальный фибронектин в прогнозировании преждевременных родов у женщин с ложными схватками.

Материалы и методы. Проведено в 40 беременных с ложными схватками в сроке до 37 недель, находившихся на стационарном лечении комплексную оценку факторов риска развития преждевременных родов и обследование на фетальный фибронектин, которым был определен уровень фетального фибронектина в сыворотке крови и в цервикальной слизи и 20 беременных без ложных схваток.

Результаты исследования. В структуре риска возникновения преждевременных родов по акушерским анамнезом являются перинатальные потери в ранних сроках в зависимости от срока гестации во всех группах, соответственно, 25,7,5 и 2,5%. Оценивая данные объективного исследования шейки матки в зеркала выявлены структурные изменения шейки матки в сроках гестации 22-27 недель и 28-33 недели, соответственно, 47,5 и 17,5%. При этом, анализируя эффективность диагностики преждевременных родов при использовании трансвагинальной цервикометрии - абсолютное укорочение шейки матки (менее 25 мм) самый высокий показатель характерен для женщин в группе - 28-33 недель (10%). В соответствии с объективными изменениями со стороны шейки матки и трансвагинальной цервикометрии параллельно являются изменения со стороны показателей фетального фибронектина, соответственно, в сроке 22-27 недель и в сроке 28-33 недели уровень его значительно больше порогового, как в сыворотке да и в цервикальной слизи и составляет, соответственно, 331,5 ± 40,4 и 1510 ± 17,9; 349,3 ± 45,2 та 128,6 ± 22,7.

Выводы. Проведенный нами анализ установил достоверное повышение фетального фибронектина в сыворотке крови и в цервикальной слизи при наличии структурных изменений шейки матки. У случае развития преждевременных родов фетальный фибронектин достоверно повышен в 87,5%. Определение фетального фибронектина в сыворотке крови и в цервикальной слизи является маркером преждевременных родов в сроке 22-27 недель и в сроке 28-33 недели беременности.

Ключевые слова преждевременные роды; фетальный фибронектин.

Контактна інформація:

Юзько Олександр Михайлович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології 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) 6752334.
e-mail: prof.yuzko@gmail.com

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© К.В. Дяк, О.М. Юзько, 2017

FORECASTING PREVIOUS POLAGES: REALITIES AND PERSPECTIVES

K.V. Dyak, O.M. Yzko

Higher State Educational Establishment of Ukraine
“Bukovinian State Medical University”
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Introduction. The issue of introducing markers of clinical prognosis of preterm labor to the understanding of their causes and early treatment of those disorders that provoke premature births and their consequences remains relevant. For clinical practice, the definition of biochemical markers is very important, with the help of which it is possible to differentiate patients with high risk of premature birth. To this end, a screening test for fetal fibronectin was developed.

Aim. Evaluate the effectiveness of the test for fetal fibronectin in predicting premature births in women with false contractions.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 100 women with premature birth.

Research results. In the structure of the risk of premature delivery of obstetric anamnesis, perinatal loss is early in life, depending on the duration of gestation in all groups, respectively, 25, 7.5 and 2.5%. Evaluating the objective study of the cervix in the mirror revealed structural changes in the cervix in terms of gestation 22-27 weeks and 28-33 weeks, respectively, 47.5 and 17.5%. At the same time, analyzing the effectiveness of diagnosing premature labor with the use of transvaginal cervicometry - the absolute reduction of the cervix (less than 25 mm), the highest rate is characteristic for women in the group - 28-33 weeks (10%). In accordance with the objective changes from the cervix and transvaginal cervicometry, there are parallel changes in the fetal fibronectin, respectively, in the 22-27 weeks and in the period 28-33 weeks, it's level much higher than the threshold, both in serum and in cervical mucus is 331.5 ± 40.4 and 1510 ± 17.9, respectively; 349.3 ± 45.2 and 128.6 ± 22.7.

Conclusions. The analysis conducted by us has established the probable increase in fetal fibronectin in serum and in cervical mucus in the presence of structural changes in the cervix. In the case of premature birth, fetal fibronectin is believed to be elevated in 87.5%. Definition of fetal fibronectin in serum and in cervical mucus is a marker of preterm labor in the period of 22-27 weeks and in the period of 28-33 weeks of gestation.

Key words: preterm birth; fetal fibronectin.

Contact Information:

Yuzko Olexander - MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Higher state educational institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

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

Contact phone: +38 (050) 6752334.
e-mail: prof.yuzko@gmail.com

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© K.V. Dyak, O.M. Yzko, 2017

Надійшло до редакції 06.08.2017
Підписано до друку 03.12.2017

УДК 618.3-008.64:612.621.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.16

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕМБРІОНА У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ

І.В. Каліновська, К. М. Лісова

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

Резюме

Вступ. Дослідження ультразвукових параметрів ембріона та екстраембріональних структур при плацентарній недостатності на фоні невиношування вагітності ще не достатньо вивчене питання, що обумовлює його актуальність.

Мета. Розробити нормативні параметри формування ембріона і екстраембріональних структур, оцінити особливості розвитку фетоплацентарної системи протягом неускладненої вагітності та за наявності проявів плацентарної недостатності при невиношуванні шляхом проведення комплексного ультразвукового, кардіотокографічного обстеження.

Матеріали і методи. Обстежено 30 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності з 5 до 40 тижнів вагітності та 32 вагітних з проявами плацентарної дисфункції та невиношуванням в анамнезі.

Результати. У групі вагітних зі звичною утратою вагітності в більшості спостережень (21) динаміка змін частоти серцевих скорочень (ЧСС) ембріона відповідала параметрам фізіологічного перебігу вагітності. Функційний стан плаценти в багатьох випадках зумовлений ступенем її розвитку відповідно до гестаційного терміну та збереження компенсаторно - пристосувальних механізмів. Ультразвукова плацентометрія у вагітних контрольної групи протягом гестаційного періоду показала відповідність товщини плаценти гестаційній нормі у 94% вагітних. Водночас у 2 (6,6%) вагітних відмічено зменшення цього показника. "Товста" плацента мала місце у 4 (13,3%) вагітних контрольної групи.

Висновки. Відповідність зрілості плаценти гестаційному терміну є одним з найбільш важливих умов забезпечення адекватного розвитку плода та його захисту.

Ключові слова: вагітність; хоріон; плацентарна недостатність.

Вступ

Плацентарна недостатність є поширеним ускладненням гестації. Висока частота плацентарної недостатності, перинатальна захворюваність і смертність вимагають подальшого вивчення патогенезу даної патології вагітності з метою пошуку ефективних методів ранньої діагностики, прогнозування, профілактики і лікування цього ускладнення вагітності. В останні роки велику роль у діагностиці плацентарної недостатності відводять дослідженню ультразвукових параметрів ембріона та екстра-ембріональних структур у ранні терміни гестації [1].

Мета і завдання дослідження

Розробити нормативні параметри формування ембріона і екстраембріональних структур, оцінити особливості становлення і розвитку фетоплацентарної системи протягом неускладненої вагітності та за наявності проявів плацентарної недостатності шляхом проведення комплексного ультразвукового, кардіотокографічного обстеження.

Матеріали і методи

Нами обстежено 30 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу в терміни з 5 до 40 тижнів вагітності та 32 вагітних з проявами плацентарної недостатності та невиношуванням в анамнезі. Ультразвукове сканування виконували на апараті SONOACE 8800 "GAI MT" з використанням конвексного датчика потужністю від 3,5 до 7,5 МГц. Для оцінки результатів ультразвукової фетометрії використовували дані А.Н. Стрижакова і М.В. Медведєва (2010,

2012). Затримку росту плода діагностували у випадку відставання фетометричних показників на 2 тижні і більше у порівнянні з гестаційними нормами.

При цьому оцінювалися основні фетометричні показники (біпаріетальний розмір голівки при реєстрації лінії М-ехо, довжину стегна по максимальному поздовжньому перетині, окружність грудей на рівні серцевих стульчастих клапанів, живота на рівні нирок або місця прикріплення пуповини), стан внутрішніх органів плода, товщина, локалізація і ступінь зрілості плаценти, обсяг навколоплідних вод.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували стандартні методи описової і варіаційної статистики з застосуванням лінійного регресійного аналізу. Як достовірний критерій розходжень розглядали $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні візуалізація ембріона в порожнині плодового яйця відзначена в п'ять тижнів одного дня гестації у 26 (86,6%) вагітних. Після шести тижнів, при середньому внутрішньому діаметрі плодового яйця рівному 14 мм і більше у всіх спостереженнях (30 жінок -100%) встановлена наявність ембріона.

Таким чином, при трансвагінальному дослідженні для неускладненої вагітності характерна обов'язкова візуалізація ембріона в порожнині плодового яйця діаметром 14 мм і більше, що відповідає шести тижням вагітності. З моменту визначення ембріона в нашому дослідженні проводився вимір КТР і зіставлення його значень із терміном гестації. При цьому виявлено, що у 27

(90%) спостереженнях розмір ембріона відповідав розрахованому термінові вагітності і середньому внутрішньому діаметрові плодового яйця. В інших 3 (10%) жінок КТР відставав від очікуваного не більше ніж на шість днів, пропорційно

діаметрові плодового яйця.

Надалі при динамічному ультразвуковому дослідженні в цих спостереженнях відзначений адекватний приріст ембріометричних показників відповідно до терміну гестації (табл.1).

Таблиця 1

Куприко-тім'яний розмір ембріона протягом неускладненої вагітності (см)

Строк вагітності , тиж.	КТР , см
5	0,4
6	0,7
7	0,9
8	1,4
9	2,0
10	2,8
11	3,7
12	4,7
13	5,6

Таким чином, при фізіологічному перебігу вагітності КТР ембріона відповідає терміну гестації або відстає від нього не більше ніж на шість днів при наявності в анамнезі регулярного менструального циклу (27-30 днів) [2].

При використанні трансвагінальної ехографії серцева активність зареєстрована у всіх ембріонів із КТР 1,6 мм і більше. Так само, у всіх 30 (100%) спостереженнях установлений правильний ритм серцевих скорочень.

При динамічному дослідженні відзначена суттєва зміна частоти серцебиття ембріона протягом I триместру вагітності. Так, у шість тижнів вагітності ЧСС дорівнює 110 ± 15 уд/хв. Потім до 9-10 тижнів вона зростає до 172 ± 14 серцебиттів за хвилину, після чого знижується й у 12 тижнів складає 162 ± 8 уд/хв. Слід зазначити, що найбільша частота серцевих скорочень, рівна 186 уд/хв ($p < 0,05$), зареєстрована в ембріона в терміні 10 тижнів вагітності. Таким чином, для підтвердження нормального перебігу вагітності і розвитку ембріона обов'язковою умовою є реєстрація серцевої діяльності в ембріона з КТР 1,6 мм і більше.

Ехографічна оцінка даної екстраембріональної структури проводилася із сьомого тижня вагітності, з початку візуалізації гладкого і ворсинчастого хоріона. При ультразвуковому дослідженні в I триместрі неускладненої вагітності хоріон відрізнявся гомогенною дрібнозернистою структурою середньої ехогенності з чітким, рівним внутрішнім контуром плодової поверхності і розмитим із материнського боку[3]. При цьому за період динамічного спостереження відзначений постійний ріст товщини хоріона, у середньому на $1,0 \pm 0,3$ мм за тиждень. Кореляційний аналіз показав наявність при нормальному перебігу вагітності сильного зв'язку між збільшенням об'єму хоріальної, амніотичної порожнини і куприко-тім'яним розміром (КТР) ембріона ($r_1 = 0,94$; $r_2 = 0,87$). У свою чергу, КТР прямо пропорційно корелював із терміном гестації ($r_3 = 0,99$). У середньому та пізньому фетальному періодах при проведенні ультразвукового дослідження встановлено, що в 15 (50%) випадків плацента розташовувалася на передній стінці матки, у 7(24,3%) - на задній, у 5(15,7%) - біля дна

матки, у 3(10%) випадках - на одній із бокових стінок.

Функційний стан плаценти в багатьох випадках зумовлений ступенем її розвитку відповідно до гестаційного терміну та збереження компенсаторно - пристосувальних механізмів[4]. Ультразвукова плацентометрія у вагітних контрольної групи протягом гестаційного періоду показала відповідність товщини плаценти гестаційній нормі у 94% вагітних. У водночас у 2 (6,6%) вагітних відмічено зменшення цього показника. "Товста" плацента мала місце у 4 (13,3%) вагітних контрольної гупи. Відповідність зрілості плаценти гестаційному терміну є одним з найбільш важливих умов забезпечення адекватного розвитку плода та його захисту. Ехоструктура плаценти відповідала терміну вагітності в 92% спостережень. Передчасне дозрівання плаценти спостеріалося у 8 % випадків. Кількість навколоплідних вод, що є продуктом метаболічних процесів матері, плода і плодових оболонок, відповідало нормі в 98% спостережень. Лише у 2,0% вагітних спостеріалося помірне багатоводдя.

З метою виявлення особливостей росту і розвитку плідного яйця та плода протягом гестаційного процесу проведено ультразвукове дослідження 40 вагітних, які мали невиношування вагітності в анамнезі. Так, у 38 (95%) спостереженнях відзначена візуалізація ембріона при діаметрі плодового яйця 14 мм і більше, що відповідало шести тижням вагітності за наявності регулярного менструального циклу. При подальшому спостереженні в 32 (80%) пацієнток із невиношуванням вагітності в анамнезі виявлено відставання КТР від очікуваних значень на 6-10 днів. При повторному ультразвуковому скануванні, виконаному через два тижні, у 19 (47,5%) спостереженнях відзначений позитивний приріст ембріометричних показників і їхня відповідність гестаційному терміну. У 8 (20%) вагітних зберігалось відставання куприко-тім'яного розміру ембріона від гестаційного терміну не більше ніж на сім днів. При динамічному ультразвуковому контролі і проведенні фетометрії відзначене коливання біометричних параметрів плода в нормативних для терміну межах.

У той же час, у 5 (12,5%) пацієнток прогресуюче зниження КТР ембріона в сполученні зі зменшенням об'єму плодового яйця дозволило діагностувати затримку росту ембріона, що з'явилося клінічним симптомом первинної фетоплацентарної недостатності. Згодом у зазначених спостереженнях діагностовані різні ускладнення гестаційного процесу: нерозвиваюча вагітність 8 (20%) і мимовільний викидень у терміні до 10 тижнів 7 (17,5%). Із 40 вагітних у 5 (12,5%) при першому ультразвуковому дослідженні виявлене відставання КТР ембріона більш ніж на два тижні гестації. Слід зазначити, що в чотирьох із даних спостережень при КТР ембріона менш 18 мм усі вагітності закінчилися мимовільним викиднем. У той же час при КТР більш 18 мм у жодному спостереженні не відбулося мимовільного переривання вагітності. Слід зазначити, що відставання ембріометричних параметрів (КТР) у два рази частіше діагностувалося нами за наявності загрозового переривання вагітності, чим за відсутності клінічної картини даного ускладнення. При цьому чітко простежувалася тенденція до поліпшення приросту ембріометричних показників після купірування симптомів погрози викидня.

Разом з тим була відсутня кореляція між КТР ембріона/плода і масою немовляти. Тільки в трьох із 5 (7,5%) спостережень із раннім відставанням розміру ембріона в третьому триместрі діагностовано синдром затримки росту плода на тлі розвинутого гестозу. Таким чином, згідно з отриманим нами результатом, значення КТР ембріона найбільш інформативні для прогнозу плуну і результату гестаційного процесу в першому триместрі вагітності. У групі вагітних зі звичною утратою вагітності в більшості спостережень (21) динаміка змін частоти серцевих скорочень (ЧСС) ембріона відповідала параметрам фізіологічного перебігу вагітності. Так, ЧСС ембріона поступово зростала з шести тижнів гестації (107 ± 12 уд/хв) до 9-10 тижнів (176 ± 11 уд/хв), потім до 12 тижнів знижувалася до 159 ± 6 уд/хв. Найбільша частота серцевих скорочень (180 уд/хв; $p < 0,05$) так само відзначена в дев'ять тижнів вагітності.

Література

1. Архіпкіна ЛВ, Щербаков АЮ. Оцінка стану фетоплацентарного комплексу при невиношуванні вагітності. В: Збірник матеріалів І наук.-практ. конф. Невиношування вагітності; 1997 Чернівці; Київ; 1997, с.9-12.
2. Володин НН, Медведєв МИ, Рогаткин СО. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии. Российский педиатрический журнал. 2001;1:4-8.
3. Гридчик АЛ, Щербина НА. Совершенствование диагностики и терапии перинатальной патологии. Акушерство и гинекология. 1990;10:3- 6.
4. Дубоссарская ЗМ, Лебедюк ВВ, Гончаренко НВ, Коваленко ГА. Применение утроежестана у беременных с угрозой прерывания беременности. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Поліграф плюс; 2012, с. 451- 454.

ті. Однак у 16(5,71%) спостереженнях при КТР ембріона 14 мм і більш (14-26 мм) нами не зареєстровано серцевої діяльності ембріона, дозволило поставити діагноз вагітності, що нерозвивається. У 19 (47,5%) спостереженнях ЧСС ембріона не відповідала нормативним значенням.

Так, у 4 (10%) вагітних із невиношуванням в анамнезі, а також у семи вагітних із ранніми проявами плацентарної недостатності з частковим відшаруванням хоріона обсягом більш 25 мм і / або з розташуванням гематоми в ділянці проекції кореня пуповини зафіксоване зростання ЧСС. Серед вагітних із клінічною картиною загрозового переривання в 11 (27,5%) ембріонів відзначена тахікардія. З них у восьми спостереженнях виявлене виражене зростання ЧСС ембріона в межах 190-210 уд/хв на тлі мимовільного переривання, що почалося, вагітності. На тлі адекватної терапії в семи ембріонів відбулася нормалізація числа серцевих скорочень до значень, що відповідають терміну гестації. Однак в одному спостереженні за тривалої реєстрації підвищеного числа серцебиттів, вагітність завершилася мимовільним викиднем у терміні 12 тижнів.

Зниження частоти серцевих скорочень (брадикардія до 90 уд/хв) виявлене в 7 (17,5%) пацієнток із клінічною картиною загрозового мимовільного викидня і діагностованої згодом загибеллю ембріона. Слід зазначити, що в жодному спостереженні хромосомна аномалія ембріона/плода не виявлена.

Висновок

Вивчення ультразвукових критеріїв розвитку ембріона та фетоплацентарного комплексу в ранні терміни гестації має велике прогностичне значення.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується дослідження ультразвукових змін формування фетоплацентарного комплексу у вагітних із невиношуванням у другому та третьому триместрах вагітності.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА У БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ

И.В. Калиновская, К.М. Лисова

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

Резюме. Исследование ультразвуковых параметров эмбриона и экстраэмбриональных структур при плацентарной недостаточности на фоне невынашивания беременности еще не достаточно изученный вопрос, что обуславливает его актуальность.

Цель. Разработать нормативные параметры формирования эмбриона и экстраэмбриональных структур, оценить особенности развития фетоплацентарной системы в течение неосложненной беременности и при наличии проявлений плацентарной недостаточности при невынашивании путем проведения комплексного ультразвукового, кардиотокографического обследования.

Материалы и методы. Обследовано 30 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности с 5 до 40 недель беременности и 32 беременных с проявлениями плацентарной дисфункции и невынашиванием в анамнезе.

Результаты. В группе беременных с привычной потерей беременности в большинстве наблюдений (21) динамика изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) эмбриона отвечала параметрам физиологического течения беременности. Функциональное состояние плаценты во многих случаях предопределено степенью ее развития в соответствии с гестационным сроком и сохранением компенсаторно-приспособительных механизмов. Ультразвуковая плацентометрия у беременных контрольной группы в течение гестационного периода показала соответствие толщины плаценты гестационной норме в 94% беременных. В то же время у 2 (6,6%) беременных отмечены уменьшение этого показателя. "Толстая" плацента имела место в 4 (13,3%) беременных контрольной группы. Выводы. Соответствие зрелости плаценты гестационному сроку является одним из наиболее важных условий обеспечения адекватного развития плода и его защите.

Ключевые слова: беременность; хорион; плацентарная недостаточность.

Контактна інформація:

Калиновська Ирина Валентинівна – д.мед.н., професор, професор кафедри акушерства та гінекології 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) 5252981

e-mail: kalinovska@bsmu.edu.ua

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© І.В. Калиновська, К. М. Лисова, 2017

FEATURES OF DEVELOPMENT OF THE EMBRYO IN PREGNANT WOMEN WITH THE DYSFUNCTION OF CHILDBEARING

V. Kalinovska. K.M. Lisova

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

Summary. Introduction. Researching of ultrasound parameters of the embryo and extraembryonic structures under placental insufficiency against the background of non-pregnancy is not yet sufficiently studied, which determines its relevance.

Goal. To develop normative parameters of formation of the embryo and extraembryonic structures, to evaluate the peculiarities of the development of the fetoplacental system during uncomplicated pregnancy and in the presence of manifestations of placental insufficiency in case of non-pregnancy by conducting complex ultrasound, cardiotocographic examination.

Materials and methods. We examined 30 somatically healthy women with physiological course of pregnancy from 5 to 40 weeks of pregnancy and 32 pregnant women with symptoms of placental dysfunction and miscarriage in anamnesis.

Results. In the group of pregnant women with recurrent pregnancy loss in the majority of cases (21) the dynamics of changes in heart rate of an embryo within the parameters of the physiological course of pregnancy. The functional state of the placenta in many cases due to the degree of its development in accordance with the gestational period and the preservation of compensatory - adaptive mechanisms. Ultrasonic placentometry of pregnant women in the control group during the gestational period showed the line thickness of the placenta gestating normal in 94% of pregnant women. At the same time, 2 (6.6%) pregnant women in the observed decrease in this indicator. 'Thick' placenta was observed at 4 patients (13.3%) of pregnant control group.

Conclusions. Wapost of maturity of the placenta, the gestational period is one of the most important conditions to ensure the adequate development of the fetus and its protection.

Key words: Pregnancy; Horion, Placental Insufficiency.

Contact Information:

Yuzko Olexander - MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Higher state educational institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

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

Contact phone: +38 (050) 5252981

e-mail: kalinovska@bsmu.edu.ua

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© I.V. Kalinovska. K.M. Lisova, 2017

Надійшло до редакції 06.04.2017
Підписано до друку 03.12.2017

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.348–002.4–053.31–07–08
 DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.17

НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ НОВОНАРОДЖЕНИХ – ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ

Т.К.Маєропуло

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
 (м. Дніпро, Україна)

Резюме. Некротизуючий ентероколіт (НЕК) – небезпечно для життя захворювання, що характеризується важким запаленням та некрозом кишечника, яке головним чином спостерігається у глибоко недоношених новонароджених (≤ 32 тижнів вагітності). Незважаючи на зусилля останніх років, спрямовані на краще розуміння цього захворювання, а також на його ліквідацію, воно зберігається і залишається однією з основних причин смертності та захворюваності у відділах інтенсивної терапії новонароджених.

В останні десятиліття частота зареєстрованих випадків некротичних ентероколітів недоношених значною мірою зменшується завдяки впровадженню комплексних стратегій з профілактики, включаючи грудне вигодовування, стандартизовані протоколи харчування, рекомендації по гемотрансфузіям і антибактеріальній терапії, покращенню діагностичних підходів, за допомогою яких виключаються випадки «не-НЕК» захворювань. Але для поліпшення терапії, яка дозволяє вижити недоношеним немовлятам, дуже важливо забезпечити точну звітність про діагноз і отримати краще уявлення про справжню частоту цієї дуже важкої хвороби.

Існує кілька причин недостатнього прогресу у розумінні цього захворювання, а саме відсутність єдиного, всеосяжного визначення НЕК, погане розуміння того, що насправді становить "НЕК". Фактично, цей об'єкт, ймовірно, представляє декілька різних захворювань з різними патофізіологічними шляхами.

Мета цього огляду полягає в тому, щоб розглянути поточне визначення НЕК і адекватні біомаркери, які можуть бути використані для сприяння прийняттю клінічних рішень. Критерії діагностики повинні включати специфічні, чутливі та точні клінічні і лабораторні критерії, які допомагають клініцисту визнати найбільш класичну форму захворювання та диференціювати його від інших, таких як спонтанна кишкова перфорація, первинна кишкова ішемія, сепсис, непереносимість харчових білків та інші.

Ключові слова: некротичний ентероколіт; діагностика; недоношені діти.

Некротизуючий ентероколіт новонароджених (НЕК) вважається поширеним захворюванням шлунково-кишкового тракту у недоношених новонароджених, яке характеризується важким запаленням і некрозами кишечника і становить загрозу для життя насамперед дітей з гестаційним віком (ГВ) при народженні ≤ 32 тижнів. Незважаючи на великі зусилля, спрямовані на краще розуміння цього захворювання, а також його ліквідацію, воно й зараз є однією із провідних причин захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених дітей.

Були проведені численні епідеміологічні дослідження, але теперішній час залишаються протиріччя що до істинної частоти НЕК та щодо оцінки поширеності короткострокових та довгострокових наслідків [1,2]. Багатоцентрові дослідження, проведені в Європі, Північній Америці, Австралії, Новій Зеландії наприкінці минулого тисячоліття, демонстрували частоту НЕК до 13% серед новонароджених дітей з ГВ ≤ 33 тижнів або масою при народженні ≤ 2500 г [1,3,4].

Дослідження, опубліковані в 2009-2014 роках, вказують на частоту НЕК приблизно 5-10% у новонароджених з дуже малою масою при народженні (ДММТ, маса при народженні <1500 г) і летальність до 30% (вище рівень летальності серед новонароджених, які потребували хірургічного втручання, а також тих дітей, які мали короткострокові та довгострокові ускладнення, включаючи синдром короткої кишки, затримку фізичного та нервово-психічного розвитку) [2,5,6].

В 2008-2012 роках сповіщають про стабіліза-

цію захворюваності НЕК в американських академічних центрах серед недоношених новонароджених з екстремально малою масою при народженні (ЕММТ, маса при народженні <1000 г), і навіть її зниження (7% в 1993 році, 13% в 2008 році і 9% в 2012 році) на тлі впровадження стандартизованих стратегій готування [7]. Сповіщають різні дані щодо частоти ускладнень НЕК серед недоношених дітей, а саме летальність - 15-63%, повторні епізоди НЕК - 4-10%, стриктури кишечника - 12-35%, синдром короткого кишечника - 20-35%, неврологічні порушення - 30-50% [4, 10-13].

В той же час опубліковані дані багатоцентрового ретроспективного когортного дослідження (Нідерланди) всіх пацієнтів з НЕК (Bell's stages \geq Іа), що перебували у трьох відділеннях інтенсивної терапії новонароджених в період з 2005 по 2013 років. Частота НЕК, згідно отриманих результатів, виросла і складала в 2005-2007 рр. - 2,1%, 2008-2010 рр. - 3,9%, 2011-2013 - 3,4% ($p = 0,001$). Спостерігалось зниження частоти проведення перитонеальних дренажів і лапаротомій. Рівень смертності (33% в 2011-2013 роках) не змінився. Слід відмітити, що серед пацієнтів відділень в цей же час відбувався ріст відсотка дітей, які народилися в гестаційному віці 24-25 тижнів [14].

За даними Canadian Neonatal Network в популяційній когорті новонароджених з ГВ <33 тижнів, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених протягом 2003-2008 років, частота НЕК складала 5,1% [15]. Найвищий рівень захворюваності (13%) мали діти з масою тіла при народженні <1000 г [1,4,8,9,15].

В 2017 році були опубліковані результати датського ретроспективного одно центрального когортного дослідження 714 недоношених дітей з гестаційним віком менше 30 тижнів, які народились в 2006-2013 роках. Цим дітям під час перебування у лікарні був діагностований НЕК (II-III ст. згідно Bell's stages згідно сукупиної оцінки симптомів на момент виписки), а також експертною групою фахівців відповідного профілю була проведена ретроспективна оцінка даних медичної документації. Дослідники виявили недостатню достовірність клінічної діагностики. Чутливість клінічної оцінки НЕК становила 0,72-0,75 залежно від того, чи були включені випадки спонтанної кишкової перфорація чи ні. Позитивна прогностична клінічного діагнозу становила 0,49-0,61. Захворюваність на НЕК була значно вищою при використанні засобів традиційної клінічної діагностики, в порівнянні з даними експертної групи (11,1% проти 9,0%, $p = 0,03$). Летальність в групі дітей з «традиційним» діагнозом НЕК склала 37,9%, а в групі з підтвердженим експертною групою діагнозом НЕК - 48,4%. Тож, позитивна прогностична цінність діагнозу НЕК при виписці була низькою, а захворюваність була значно вищою у випадках, коли діагноз визначався на підставі існуючих клінічних даних. Причинами розбіжності даних дослідники вважали відсутність розмежування діагнозів НЕК та спонтанної кишкової перфорації (що призвело до зниження позитивної прогностичної цінності діагнозу НЕК), розбіжності оцінок визначення тяжкості захворювання (наприклад внаслідок різної оцінки рентгенологічних даних щодо наявності кишкового пневматозу), а також те, що інші хвороби були класифіковані як НЕК [16]. Тож, постало питання, чи не обумовлюються різні дані щодо захворюваності НЕК, в тому числі і труднощами в діагностиці і ідентифікації хвороби [15-18].

Останні майже 70 років триває визначення оптимальних діагностичних підходів до НЕК. Етапи цього процесу схематично можна представити наступним чином [1,19-21]. Перший етап (середина 20-го століття) - обговорення сутності НЕК; доведення діагностичної значущості пневматозу, припущення, що НЕК є спектром подібних захворювань. Другий етап (70-ті роки минулого століття, досурфактантна ера) - запропонована класифікація НЕК по M.J.Bell (1978) для оцінки показань до оперативного втручання. Дослідники почали використовувати її як інструмент для опису когорти дітей з НЕК. Класифікація M.J.Bell 1978, M. Walsh (1986) стала домінуючою методологією при описі всіх випадків НЕК. Третій етап (кінець 80-х років, початок використання сурфактантів, виживання дітей з меншим ГВ) - хоча Bell's stages залишалася домінуючою парадигмою для опису НЕК, після поліпшення виживання глибоко недоношених новонароджених було визначено, що початкова стадія захворювання охоплює багато пацієнтів з незрозумілими, «не-НЕК» діагнозами. Четвертий етап (2000-2010 роки, ріст популяції глибоко недоношених дітей) - розуміння того, що Bell's stages це критерій стадії, а не діагностичний критерій захворювання, виключення I стадії («пред-NEC» може включати ознаки кишкової не-

прохідності вторинної до сепсису або обструкції), визнання спонтанних кишкових перфорацій як окремого об'єкта захворювання, що відрізняється від хірургічного НЕК. П'ятий етап (теперішній) - докази того, що зниження частоти НЕК може бути досягнуто завдяки реалізації комплексних ініціатив щодо профілактики, включаючи вигодовування грудним молоком, стандартизовані протоколи вигодовування недоношених дітей, стандартизовані підходи до трансфузії еритроцитів та антибактеріальної терапії, поліпшення досконалості діагностики НЕК. Наявні дані досліджень показують різну частоту НЕК (в середньому - 10% недоношених з ДММТ); але більшість результатів демонструють стабільність показників. Частка тих, хто потребує хірургічного втручання становить 27-52% [1,21-24,26-30].

Узагальнення інформації призвело до визнання того, що різні групи новонароджених мають відмінні фактори ризику НЕК, різну ефективність діагностичних алгоритмів, превентивних і лікувальних технологій, і, нарешті, до визнання існування «підмножини НЕК» [1, 21-24, 26-30].

Підставою для клінічного визначення підмножини НЕК стали і сучасні знання про етіопатогенез захворювання. Вважають, що основу сучасної моделі НЕК недоношених складають три фактори: імунний дефіцит у дітей, народжених до 30 тижнів; модель розвитку вроджених імунних реакцій; критичний стрес [21].

Імунний дефіцит недоношених пояснює розповсюдженість та тяжкість НЕК у недоношених з ДММТ, ефективність профілактичних стратегій з використанням грудного молока (модуляція імунної системи через грудне молоко) [21].

Центральним компонентом запуску імунної системи є TLR-4, який зв'язує ліпополісахариди грамнегативних бактерій. Підвищення рівня TLR-4 та активності передують появі НЕК. Висока внутрішньоматкова активність TLR4 необхідна для диференціації кишечника плода. У недоношених дітей кишкові рівні TLR4 залишаються підвищеними, як віддзеркалення стадії внутрішньоутробного розвитку, а також внаслідок наступної активації мікроорганізмами. Це є шкідливим в післяпологовому періоді. Адже активація TLR4 призводить до апоптозу ентероцитів, порушення репарації, зменшення проліферації, апоптозу стовбурових клітин. Наслідком цих процесів є бактеріальна транслокація (транслокація Гр- бактерій через слизову оболонку кишечника), яка в свою чергу приводить до активації TLR4 ендотелю брижі кишечника, і, як наслідок, до ішемії і некрозу. Повторні епізоди вторгнення патогенів або інші стимули прозапальних процесів збільшують ймовірність того, що осередки апоптозу прогресуватимуть до некрозу. Окрім моделі розвитку вроджених імунних реакцій з піком активності TLR4 та його агоністів в цьому віці інші фактори зрілості дитини, ймовірно, також приймають участь в патогенезі НЕК: модель певного розвитку мікросудин кишечника, модель вікових змін мікробіому. Доказом того, що для розвитку НЕК необхідна певна зрілість кишечника є факт, що початок захворювання найчастіше припадає на постконцептульний вік біля 31 тижня (29-32 тиж-

ні), а збільшення ГВ пов'язано з ризиком більш раннього початку НЕК. Випадки спонтанної кишкової перфорації у недоношених з малим гестаційним віком, як правило, дебютують раніше. Тож, гестаційний вік при народженні визначає вікно, в якому, як правило, дитина хворіє на НЕК. Новонароджені, які розвивають НЕК, мають попередній вплив антибіотиків, який призводить до порушення мікробіому. У них відмічається тенденція до збільшення відносного вмісту *Proteobacteria* в кишечнику в 24-36 тижні скоригованого гестаційного віку в порівнянні з контролем [1,4,8,9,15,21,31-34].

Тож, кишечник недоношеного новонародженого в певному постконцептуальному віці існує в гіперреактивному стані, що пояснює переважну частоту розвитку НЕК, але не пояснює різноманітності його презентацій. Тож наявний інший фактор – фактор стресу, коли множинні пускові механізми через різні варіанти презентації захворювання можуть призвести до кінцевого етапу – некрозу [21,26,27].

Gordon P. та співавтори (2017) пропонують виділяти кілька варіантів захворювання: НЕК, пов'язаний із трансфузією еритроцитів (розвивається протягом 48 годин після переливання); НЕК, пов'язаний з алергією до білків молока корів (анамнез харчової інтолерантності при вигодовуванні сумішами, кал з кров'ю, кількість козинофілів > 2000 мкл, зменшення симптомів протягом 48 годин після введення елементарної суміші); НЕК, пов'язаний з відомим бактеріальним патогеном (бактеріальний збудник, крім флори шкіри, який виділяється з крові або перитонеальної рідини); НЕК, пов'язаний з відомим вірусним патогеном (вірус, ідентифікований за допомогою ПЛР крові або інших стерильних рідин організму); НЕК, пов'язаний з відомим серйозним гіпоксичним та / або ішемічним захворюванням (асоціюється з відомою тяжкою гіпоксичною та/або ішемічною подією протягом 72 годин після її розвитку); НЕК, пов'язаний з недавнім культуро-негативним статусом (діагностований в межах 72 годин негативних культур крові у немовлят без антибактеріальної терапії); НЕК, пов'язаний з холодним стресом (у немовлят вагою < 2000 г, яких не вдалося відлучити від інкубатора в попередні 72 години); НЕК, що виникає у братів і сестер в тій самій генетичній родині; НЕК після хірургічного лікування спонтанної кишкової перфорації; НЕК, пов'язаний з гастрошизом (до і після операції); НЕК, пов'язаний з критичною вродженою вадою серця (до або після операції); НЕК, зв'язаний з відомим генетичним станом; НЕК, пов'язаний з множинними вродженими аномаліями (крім вродженої вади серця або гастрошизису), НЕК, що асоціюється з комерційним продуктом харчування [21,26,27].

Вважають, що на теперішній час ми мало знаємо про загальні зв'язки між стрес-факторами та варіантами захворювання, оскільки не існує механізму їх точної ресстрації [21]. Тож, незважаючи на тривалу історію вивчення НЕК, на теперішній час багато діагностичних питань залишаються невирішеними, іноді ми навіть не впевнені, чи дійсно дитина страждає на НЕК [16].

В рамках засідань «Симпозіум некротизуючого ентероколіту: трансдисциплінарний підхід до

поліпшення результатів» (5-7 квітня 2017 року, Університет Каліфорнії) був проведений семінар, присвячений питанням діагностики. Учасники семінару висловили відносно сильне упередження щодо використання Bell's stages як надійного критерію діагностики. Переважна більшість вважала, що необхідне запровадження нових діагностичних підходів до НЕК [23].

На теперішній час, як зазначалось раніше, виключення Bells Stage I (що використовує неспецифічні для НЕК критерії, які не дозволяють диференціювати НЕК з харчовою інтолерантністю чи сепсисом з кишковою непрохідністю), спонтанної перфорації та вроджених аномалій кишковика покращило нашу здатність точно описувати НЕК. Експерти досягають консенсусу щодо того, що ці винятки є необхідними та мають бути універсальними. Але діагностика НЕК на етапі \geq Bell's Stage II означає, що хвороба встановлена і прогресує, що потенційно обмежує визначення факторів ризику та розробку нових профілактичних стратегій. Визнання «підмножин НЕК» доводить той факт, що необхідне уточнення глобального визначення НЕК. Для ефективного тестування клінічних втручань необхідні вибіркові, чутливі та об'єктивні критерії (клінічних, біохімічні, візуалізаційні) або біомаркери для виявлення новонароджених, які мають найбільший ризик прогресування НЕК [4,8,21,23].

Gephart SM та співавтори (2014) запропонували модель прогнозування НЕК (GutCheck NEC), яка включає 10 клінічних факторів ризику (гестаційний вік, трансфузія еритроцитів в анамнезі, рівень НЕК, пізній неонатальний сепсис, множинні інфекції, гіпотонія, лікування інотропними препаратами, раса, вихідний статус, метаболічний ацидоз) і два редуктора ризику (грудне вигодовування на 7 і 14 дні життя і пробіотики). Оцінка моделі показала достовірні результати для ідентифікації випадків хірургічної стадії НЕК та летальних наслідків [35].

Samuels N. та співавтори (2017) провели систематичний огляд літератури щодо досліджень, в яких повідомлялось про незалежні фактори ризику розвитку НЕК. Істотними прогностичними факторами НЕК вони вважають малу масу при народженні, малу масу для гестаційного віку, малий гестаційний вік, допоміжну вентиляцію, передчасний розрив плодових оболонок, етнічну приналежність, сепсис, народження не в третинному центрі неонатальної допомоги, а також артеріальну гіпотонію (підвищений ризик), терапію сурфактантами (суперечливі результати) і кесарів розтин (зниження ризику) [36].

Але всі ці фактори можуть бути обумовлені тяжкістю захворювання, тож важко з'ясувати, чи є фактор ризику справді прогностичним для НЕК чи він просто пов'язаний зі збільшенням тяжкості захворювання та, у свою чергу, початком НЕК [21,23].

В рамках засідань «Симпозіум некротизуючого ентероколіту: трансдисциплінарний підхід до поліпшення результатів» було запропоноване альтернативне визначення НЕК, яке назвали правилом "Два з трьох" [21,23]. Згідно цього визначення діагноз НЕК недоношених (гестаційний вік менш 36 тижнів при народженні) може бути по-

ставлений в тому випадку, коли діти мають здуття живота, ознаки кишкової непрохідності та/або кров в калі і вони відповідають принаймні двом критеріям з нижче приведених:

1. Пневматоз та/або портальний газ, виявлені за допомогою ультразвукового або абдомінального рентгенівського дослідження (учасники конференції висловили думку про те, що ультразвукове виявлення пневматозу та портального повітря вважається альтернативою радіографічним виявленням)

2. Постійне зниження тромбоцитів (<150 000 3 дні)

3. Постконцептуальний вік після початку захворювання більше узгоджується з НЕК, ніж з спонтанною кишковою перфорацією.

Пацієнти, які повинні бути виключені з діагнозу НЕК недоношених: діти, які мають прояви спонтанної кишкової перфорації, діти зі складними вродженими аномаліями, діти, яких годують об'ємом <80 мл/кг/добу, діти, які мають ГВ > 36 тижнів вагітності.

Gephart SM (2017), R.D. Christensen (2014) запропонували синтез потенційних факторів ризику НЕК та клінічних ознак, що передують діагностиці НЕК [23, 27, 37-40]. Червні ознаки та симптоми, передують НЕК, починаються за 36 годин до діагнозу. Згідно запропонованої моделі: за 36 годин – здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння); за 24 години - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), почервоніння, блювота/збільшення шлункового аспірату; за 12 годин - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), почервоніння; за 6 годин - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), кров в калі, блювота/збільшення шлункового аспірату; за 2 години – здуття живота/збільшення окружності живота, кров в калі. Початок НЕК - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), кров в калі, блювота/збільшення шлункового аспірату та системні ознаки. При хірургічній стадії НЕК системні ознаки та симптоми часто передують черевним симптомам: збільшення апное і брадикардії (за 2,8±2,1 години), мармуровість шкіри (за 4,5±3,1 години), дратівливість (за 5,4±3,7 години).

Battersby С. та співавтори (2017) провели обстеження 888 нанароджених з НЕК (у 204 діагноз підтверджений при лапаротомії) і 2978 дітей без НЕК та представили результати чутливості, специфічності, а також позитивної передбачувальної цінності клінічних даних (здуття живота – 83,3%, 51,3%, 33,9% відповідно, абдомінальна чутливість (болочість живота) – 41,6%, 94,1%, 67,8% відповідно, збільшення шлункового аспірату/наявність жовчі – 41,7%, 64,4%, 25,9% відповідно, знебарвлення живота – 20,5%, 97,6%, 71,9% відповідно, абдомінальні маси – 1,4%, 98,9%, 27,3% відповідно, кров в калі – 21,2%, 97,6%, 72,2% відповідно, слиз в калі – 5,0%, 99,3%, 68,8% відповідно) та інструментальних симптомів (пневматоз – 43,6%, 99,0%, 92,8% відповідно, газ в портальній вені – 2,5%, 1,6%, 84,6% відповідно, пневмоперитоніум – 7,9%, 98,1%, 55,1% відповідно, фіксована кишкова петля - 7,0%, 97,3%, 44,0% відповідно, рентгенологічні ознаки відсутності газу в черевній порожнині/без газовий живіт – 4,5%, 96,8%, 29,6% відповідно). Для визначення НЕК використовувалась

сума бальної оцінки наступних симптомів: знебарвлення живота, абдомінальна чутливість (болочість живота), збільшення шлункового аспірату/наявність жовчі, пневмоперитонеум/ фіксовані кишкові петлі/ портальний венозний газ, пневматоз кров в калі). І оцінка вірогідності НЕК проводилась в залежності від гестаційного віку в окремих групах: менше 30 тижнів ГВ; 30 тижнів - менше 37 тижнів; більше 37 тижнів ГВ <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2594389> [41].

Стверджують, що біомаркери (маркери запалення, кишкової дисфункції, гематологічні зміни), можуть заповнити прогалини знань та забезпечити більшу точність у визначенні відповідних ознак клінічного захворювання. Основною проблемою при вивченні біомаркерів НЕК є неузгодженість визначень основної групи та контролю (груп порівняння), розмірів дослідження, статистичної ефективності, обмежена клінічна корисність. Найбільш вивченими на сьогоднішній день вважають [23,27,37,42-47]:

- Intestinal fatty acid binding protein (IFABP). Білок, специфічний для епітелію кишечника. Рівень його визначається в крові або сечі для діагностика ураження епітеліальних клітин кишечника. Специфічний для інтестинальних уражень (висока специфічність, помірنا чутливість)

- Кількість тромбоцитів. Рівень тромбоцитів загального аналізу крові може вказувати на некроз кишечника (і, можливо, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові); рівень корелює з тяжкістю ураження кишечника і летальністю. Не є специфічним для кишечника, рівень може не змінюватись достатньо рано, щоб бути прогностичним біомаркером

- С-реактивний білок. Білок гострої фази плазми; рівень в крові підвищується у відповідь на ІЛ-6 та інші запальні сигнали, відповідає тяжкості патології, але не специфічний для ураження кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним біомаркером

- Кількість моноцитів крові. Гостре падіння абсолютної кількості моноцитів загального аналізу крові є індикатором НЕК (гостре зниження рівня моноцитів свідчить про моноцитарну екстравазацію і диференціювання в макрофаги у відповідь на запальні сигнали), може диференціювати НЕК від інших причин харчової непереносимості. Не є специфічним для ураження кишечника. Мало досліджень

- Інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Прозапальний цитокін, рівень вимірюється в крові для виявлення запалення; можливо може бути використаним для диференціювання НЕК і спонтанної кишкової перфорації. Не специфічний для кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним біомаркером. Підйом рівня не зберігається достатньо довго, щоб бути маркером тяжкості. Не диференціює НЕК і сепсис.

- Інтерлейкін-8 (ІЛ-8). Прозапальний цитокін, рівень вимірюється в крові для виявлення запалення; підвищення стійке, відповідає тяжкості патології і ризику смерті. Можливо може використовуватись для диференціювання тотального ураження кишечника при НЕК і сегментарного,

для диференціювання НЕК і спонтанної кишкової перфорації. Не специфічний для кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним маркером.

- Transforming growth factor-beta (TGF- β). Фактор росту, дефіцитний в кишечнику недоношених дітей. Рівень відповідає гестаційному вікові і масі, TGF- β може бути індикатором новонароджених з високим ризиком НЕК з моменту народження (нижчі циркулюючі рівні TGF- β 1). Не є визначальним індикатором (помірні чутливість і специфічність). Зокрема, концентрація TGF- β 1 в крові у <1380 pg / mL в перший постнатальний день передбачає НЕК з точністю 64%.

- Кальпротектин. Запальний білок, експресується і секретується нейтрофілами. Вимірюється в фекаліях для виявлення інфільтрації нейтрофілів в кишечнику. Специфічний для інтестинальних уражень. Концентрація вище при грудному вигодовуванні в порівнянні з вигодовуванням сумішами. Не узгоджений діагностичний рівень.

- Serum Amyloid A (SAA) Білок гострої фази плазми, рівень в крові підвищується у відповідь на IL-6 та інші запальні сигнали. Вимірюється в крові або сечі для виявлення запалення. Добре корелює з тяжкістю. Не специфічний для кишеч-

ника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним маркером.

- Platelet Activating Factor (PAF) Фосфоліпідний запальний медіатор, який продукується тромбоцитами, лейкоцитами та ендотеліальними клітинами. Вимірюється в крові для виявлення запалення. Підійом характерний для Bell's Stage II. Не специфічний для кишечника. Мало досліджень.

Хоча значущі біомаркери для НЕК названі малоймовірно, що буде визначений єдиний біомаркер, який можна буде використати як окремий діагностичний тест, придатний для клінічної практики [23]. Багато опублікованих досліджень НЕК задокументували прийнятну, якщо не відмінну чутливість і специфічність біомаркерів. Проте, без чіткого розуміння поширеності захворювань у популяції, навіть дуже чутливий тест може бути дуже оманливим. Тож, поточна практика відділень інтенсивної терапії новонароджених повинна бути посилена клінічними інструментами підвищення точності визначення НЕК, які включають сучасні вимоги до діагностики (виключення Bell's Stage I, випадків спонтанної кишкової перфорації, тощо), знання і аналіз власних клінічних даних щодо НЕК, стандартизацію звітності та оцінку ефективності стандартних стратегій профілактики та лікування.

Література

1. Gordon PV, Swanson JR. Necrotizing enterocolitis is one disease with many origins and potential means of prevention. *Pathophysiology*. 2014 Feb;21(1):13-9. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.015.
2. Patel AL, Trivedi S, Bhandari NP, Ruf A, Scala CM, Witowitch G, et al. Reducing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants using quality-improvement methods. *J Perinatol*. 2014 Nov; 34(11):850-7. doi: 10.1038/jp.2014.123.
3. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis - Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health*. 2005 Apr;41(4):169-73. doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00582.x
4. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Okt; 13(10):590-600. doi: 10.1038/nrgastro.2016.119.
5. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2012 Mar; 32(3): 199-204. doi: 10.1038/jp.2011.65.
6. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, Mukherjee D, Gabre-Kidan A, Colombani PM, et al. Necrotizing enterocolitis in 20,822 infants: analysis of medical and surgical treatments. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010 Feb; 49(2):166-71. doi: 10.1177/0009922809349161.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244.
8. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol*. 2017 Feb;41(1):29-35. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.015.
9. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 Mar;90(2):147-51. doi: 10.1136/adc.2004.059741.
10. Kastenber ZJ, Sylvester KG. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013 Mar;40(1):135-48. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.011.
11. Aguayo P, Fraser JD, Sharp S, St Peter SD, Ostlie DJ. Stomal complications in the newborn with necrotizing enterocolitis. *J Surg Res*. 2009 Dec;157(2):275-8. doi: 10.1016/j.jss.2009.06.005.
12. Amin SC, Pappas C, Iyengar H, Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol*. 2013 Mar; 40(1):53-68. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.003.
13. Lee I, Neil JJ, Huettner PC, Smyser CD, Rogers CE, Shimony JS, et al. The impact of prenatal and neonatal infection on neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. *J Perinatol*. 2014 Oct;34(10):741-7. doi: 10.1038/jp.2014.79.
14. Heida FH, Stolwijk L, Loos M-LHJ, van den Ende SJ, Onland W, van den Dungen FAM, et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in the Netherlands after implementation of the new Dutch guideline for active treatment in extremely preterm infants: Results from three academic referral centers. *J Pediatr Surg*. 2017 Feb;52(2):273-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.024.
15. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):e298-304. doi: 10.1542/peds.2011-2022.
16. Juhl SM, Hansen ML, Fønne G, Gormsen M, Lambæk ID, Greisen G. Poor validity of the routine diagnosis of necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge. *Acta Paediatr*. 2017 Mar;106(3):394-8. doi: 10.1111/apa.13541.
17. Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics*. 2012 Oct; 130(4):e957-65. doi: 10.1542/peds.2012-0336.
18. Eaton S. Necrotizing enterocolitis symposium: Epidemiology and early diagnosis. *J Pediatr Surg*. 2017 Feb;52(2):223-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.013.
19. Bell MJ. Emerging trends in neonatal intestinal disease. *J Perinatol*. 2008 May;28(5):383. doi: 10.1038/jp.2008.13.

20. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986 Feb;33(1):179-201.
21. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):7-14. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.013.
22. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol.* 2007 Nov;27(11):661-71. doi:10.1038/sj.jp.7211782.
23. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, Gregory KE, Swanson JR, Maheshwari A, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Seminars in Pediatric Surgery* [Internet]. 2017 Nov 6 [cited 2017 Nov 25]. Available from: [http://www.sempedsurg.org/article/S1055-8586\(17\)30135-X/fulltext](http://www.sempedsurg.org/article/S1055-8586(17)30135-X/fulltext).
24. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol.* 2013 Mar;40(1):69-78. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.007.
25. Gordon P, Christensen R, Weitkamp JH, Maheshwari A. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. *EJ Neonatol Res.* 2012;2(4):145-72.
26. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA.* 2016 Mar 1;315(9):889-97. doi: 10.1001/jama.2016.1204.
27. Christensen RD, Lambert DK, Gordon PV, Baer VL, Gerday E, Henry E. Neonates presenting with bloody stools and eosinophilia can progress to two different types of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2012 Nov;32(11):874-9. doi: 10.1038/jp.2011.163.
28. Hackam MD, Caplan MD. Necrotizing Enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Seminars in Pediatric Surgery* [Internet]. 2017 Nov 6 [cited 2017 Nov 25]. Available from: [http://www.sempedsurg.org/article/S1055-8586\(17\)30136-1/fulltext](http://www.sempedsurg.org/article/S1055-8586(17)30136-1/fulltext) <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.003>.
29. Robinson JR, Rellinger EJ, Dupree Hatch L, Weitkamp J, Speck KE, Danko M, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):70-9. doi:10.1053/j.semperi.2016.09.020.
30. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg.* 2014 Jun;218(6):1148-55. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.015.
31. Lu P, Sodhi CP, Hackam DJ. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology.* 2014 Feb;21(1):81-93. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.007.
32. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017 Mar 9;5(1):31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8.
33. Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ. Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Its Association With Necrotizing Enterocolitis. *Clin Ther.* 2016 Apr;38(4):706-15. doi:10.1016/j.clinthera.2016.01.005.
34. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology.* 2014;106(4):289-95. doi: 10.1159/000365130. Epub 2014 Aug 20.
35. Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, Dodd E, Halpern M, McGrath JM. Discrimination of GutCheck (NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2014 Jun;34(6):468-75. doi: 10.1038/jp.2014.37.
36. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr.* 2017 Apr 14;17(1):105. doi: 10.1186/s12887-017-0847-3.
37. Remon J, Kampanatkosol R, Kaul RR, Muraskas JK, Christensen RD, Maheshwari A. Acute drop in blood monocyte count differentiates NEC from other causes of feeding intolerance. *J Perinatol.* 2014 Jul;34(7):549-54. doi: 10.1038/jp.2014.52.
38. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, Henry E, Gerday E, Lambert DK, et al. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2010 Jan;30(1):54-7. doi:10.1038/jp.2009.93.
39. Gregory KE, Deforge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Adv Neonatal Care.* 2011 Jun;11(3):155-64; quiz 165-6. doi:10.1097/ANC.0b013e31821baaf4.
40. Gephart SM, Fleiner M, Kijewski A. The ConNEction Between Abdominal Signs and Necrotizing Enterocolitis in Infants 501 to 1500 g. *Adv Neonatal Care.* 2017 Feb;17(1):53-64. doi: 10.1097/ANC.0000000000000345.
41. Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N. Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar;171(3):256-63. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3633.
42. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Pediatr.* 2016 Nov;83(12-13):1410-19. doi: 10.1007/s12098-016-2144-9.
43. Maheshwari A. Immunologic and Hematological Abnormalities in Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2015 Sep;42(3):567-85. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.014.
44. MacQueen BC, Christensen RD, Yost CC, Lambert DK, Baer VL, Sheffield MJ, et al. Elevated fecal calprotectin levels during necrotizing enterocolitis are associated with activated neutrophils extruding neutrophil extracellular traps. *J Perinatol.* 2016 Oct;36(10):862-9. doi:10.1038/jp.2016.105.
45. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, Koutaki D, Gkioka E, Perrea DN, et al. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature. *Inflamm Res.* 2016 Nov;65(11):847-52. doi: 10.1007/s00011-016-0963-9.
46. MohanKumar K, Namachivayam K, Ho TT, Torres BA, Ohls RK, Maheshwari A. Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):52-60. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev.* 2017 Feb;105:25-33.

**НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ
НОВОРОЖДЕННЫХ – ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ***Т.К.Мавропуло*ГУ «Днепропетровская медицинская
академия МЗ Украины»
(г. Днепро, Украина)

Резюме. Некротический энтероколит (НЭК) - опасное для жизни заболевание, характеризующееся тяжелым воспалением и некрозом кишечника, которое главным образом наблюдается у глубоко недоношенных новорожденных (≤ 32 недель беременности). Несмотря на усилия последних лет, направленные на лучшее понимание этого заболевания, а также на его ликвидацию, оно сохраняется и остается одной из основных причин смертности и заболеваемости в отделах интенсивной терапии новорожденных.

В последние десятилетия частота зарегистрированных случаев некротических энтероколитов недоношенных значительной степени уменьшилась благодаря внедрению комплексных стратегий по профилактике, включая грудное вскармливание, стандартизированные протоколы питания, рекомендации по гемотрансфузии и антибактериальной терапии, улучшению диагностических подходов, с помощью которых исключаются случаи "не-НЭК" заболеваний. Но для улучшения терапии, которая позволяет выжить недоношенным младенцам, очень важно обеспечить точную отчетность о диагнозе и получить лучшее представление о настоящей частоте этой очень тяжелой болезни.

Существует несколько причин недостаточного прогресса в понимании этого заболевания, а именно отсутствие единого, всеобъемлющего определения НЭК, плохое понимание того, что на самом деле представляет "НЭК". Фактически, этот объект может представлять несколько различных заболеваний с различными патофизиологическими путями.

Цель этого обзора состоит в том, чтобы рассмотреть текущее определение НЭК и адекватные биомаркеры, которые могут быть использованы для содействия принятию клинических решений. Критерии диагностики должны включать специфические, чувствительные и точные клинические и лабораторные критерии, которые помогают клиницисту признать наиболее классическую форму заболевания и дифференцировать его от других, таких как спонтанная кишечная перфорация, первичная кишечная ишемия, сепсис, непереносимость пищевых белков и другие.

Ключевые слова: некротический энтероколит; диагностика; недоношенные дети

Контактна інформація:

Мавропуло Тетяна Карлівна - доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро, Україна).

Контактна адреса: вул. Володарського, 125, м. Дніпро, 49037, Україна

Контактний телефон: +38 (050) 321 42 08

e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Контактная информация:

Мавропуло Татьяна Карловна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр, Украина).

Контактный адрес: ул. Володарского, 125, г. Днепропетровск, 49037, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 321 42 08

e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

**NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS -
DIAGNOSTIC PROBLEMS***T.K.Mavropulo*SI «Dnipropetrovs'k Medical Academy
HM of Ukraine»
(Dnipro, Ukraine)

Summary. Necrotizing enterocolitis (NEC) is a life-threatening intestinal disease characterized by severe intestinal inflammation and necrosis. It is mostly seen in very premature infants (≤ 32 weeks of gestation). Despite to the efforts of recent years toward garnering a better understanding of this disease as well as its eradication, but it has persisted and is now one of the leading causes of mortality and morbidity in neonatal intensive care units.

In the last decades the reported incidence of preterm necrotizing enterocolitis (NEC) has been declining in large part due to implementing comprehensive NEC prevention initiatives, including breast milk feeding, standardized feeding protocols, transfusion guidelines, and antibiotic stewardship and improving the rigor with which non-NEC cases are excluded. For improvements in therapies to allow preterm infants to survive, it is crucial to ensure accurate reporting of the diagnosis and gain improved insight into the true incidence of this very challenging disease.

There are several reasons for this lack of progress in understanding of this disease. There is a lack of a common, comprehensive definition of NEC. There is a poor definition of what actually constitutes "NEC." In fact, this entity probably represents several different diseases with different pathophysiologic pathways. The purpose of this review is to consider a current definition of NEC, and define adequate biomarkers which may be used to help guide clinical decision-making. Diagnostic criteria should include specific, sensitive, and accurate clinical and laboratory criteria that aid the clinician in recognizing the most classic form of this disease and differentiating it from entities such as spontaneous intestinal perforation, primary intestinal ischemia, sepsis, food protein intolerance, and others

Key words: Necrotizing Enterocolitis; Diagnostic; Preterm Infants.

Contact Information:

Mavropulo Tatiana – MD, Professor, Professor of Pediatric and Neonatology Department at the SI «Dnipropetrovs'k Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» (Dnipro, Ukraine).

Contact address: Volodarsky, street 125, Dnipro, 49037, Ukraine.

Contact phone: +38 (050) 321 42 08

e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616.831 003.8 - 053.31

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.18

*О.О. Костюк*¹, *В.М. Тишкевич*²,
*О.В. Барановська*², *Л.В. Ніконова*³,
*С.Я. Старенька*³, *А.О. Трохименко*²

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика¹
Київський перинатальний центр²
НДСЛ ОХМАТДИТ³
(м. Київ, Україна)

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ У НОВОНАРОДЖЕНОГО НЕЗ'ЯСОВАНОГО ГЕНЕЗУ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Резюме. В статті наведено рідкісний випадок важкого для діагностики нейродегенеративного захворювання у новонародженої дитини. Проведено диференційну діагностику з хворобою Галлервордена-Шпатца та синдромом хорей-акантоцитоза, проте остаточний діагноз поки що не встановлено.

Ключові слова: новонароджений, неврологічні порушення, судоми, нейродегенеративне захворювання, хвороба Галлервордена-Шпатца, синдром хорей-акантоцитоза.

Дитина Т., дівчинка, народилася 26.02.16. Пологи передчасні, у терміні гестації 36-37 тижнів через природні родові шляхи, без медикаментозної стимуляції. Навколоплідний міхур перфорований; води прозорі, чисті; близько 6 літрів. Вага при народженні - 2490 грамів, зріст 48 см, група крові II (A)Rh+. Крик відсутній, проводилися заходи первинної реанімаційної допомоги, після чого були спроби крику і з'явилося самостійне дихання. Оцінка за шкалою Апгар 6/7 балів. Дитина народилася в «судомі», у вимушеній флексорній позі, з високим тонусом в кінцівках.

Відомості про батьків. Мама 34 роки (I(0),Rh-). Вагітність 2-а. Від першого шлюбу є дитина, дівчинка - 12 років, здорова. Екстрагенітальні захворювання: аутоімунний тиреоїдит, з 14 років, до вагітності приймала еутірокс, під час вагітності доза скоригована. Протягом всієї вагітності рівень гормону ТТГ був в межах норми. У матері діагностовано нестабільність 3-5 хребців, що стало причиною значних головних болей. Перед вагітністю пройшла медикаментозний курс лікування для поліпшення стану судин голови, в тому числі голко-рефлексотерапію. Під час вагітності в першому триместрі головні болі почастішали. Для зменшення нападів болю приймала Магне В6 (до 6 таблеток на добу), якщо не допомагало, робилися ін'єкції анальгін у внутрішньом'язово (частота, приблизно, один раз в тиждень), всього близько 10 разів за триместр. У другому триместрі кількість і тривалість головних болей зменшилася, зникали після ін'єкції магnezії внутрішньом'язово (біля 3х епізодів за 2-й триместр). ВСД з дитинства, алергічний риніт: реакція на цвітіння трав, лікувалась Делуфен. Батько 42 роки (II (A), Rh+). Від першого шлюбу має дівчинку 19 років, здорова, хронічних захворювань немає.

Вагітність: на 5-6 тижні загроза переривання (кров'янисті виділення), помірний токсикоз у першому триместрі, без блювоти. В першому триместрі сильні і часті головні болі, зменшилися у другому і майже не було в третьому. На 13 тижні вагітності загроза переривання (кров'янисті ви-

ділення). Перше ворушіння на 18 тижні. У жовтні 2015 - легке харчове отруєння (джерело не з'ясоване). На 28-29 тижні - ГРВІ. До 29 тижня працювала (офіс). На 31 тижні вагітності поступила у лікарню зі скаргами на помірно багатоводдя, на КТГ - 6 балів за Фішером. З 31 тижня лікувалася Тівортіном (внутрішньовенно і в сиропі) 4 тижні. З 32 тижня - актовегін (3 тижні), з 35 - дипиридамолом (1 тиждень). На 34 тижні з'явилися несправжні перейми (госпіталізація), діагностовано багатоводдя. Протягом вагітності антирезусні антитіла не були виявлені, на 31 тижні проведено дослідження крові на гемолізину (результат негативний), на 34 тижні було зафіксовано незначне зростання титру. Обстеження плаценти (патанатомічне дослідження): патології не виявлено, дисциркуляторний розлад. Дитина бажана.

Лікування під час вагітності: еутірокс, Елевіт пренаталь, фолієва кислота (в першому триместрі), Магне В6, анальгін, магnezія внутрішньом'язово, цитрамон, Тівортін, актовегін, дипиридамолом.

Стан дитини при народженні: важкий, з'явився слабкий стогін на тлі тактильної стимуляції, дихання киснем (вільний потік). Поза дитини: згинальний гіпертонус верхніх кінцівок і розгинальний гіпертонус нижніх кінцівок. Переведена у відділення інтенсивної терапії. Дитину заінтубовано, налагоджено дихальну підтримку за допомогою апарату штучного дихання, судоми (триміння) кожен хвилину. Свідомість проблематична. Знаходилася на апараті ШВЛ, активних рухів немає, реакція зіниць відсутня. Стан коми. Фізіологічні відправлення в нормі.

Стан в динаміці: відзначалися постійні тоніко-клонічні судоми, псевдо-бульбарний синдром, синдром м'язової дистонії. Шкірні покриви блідо-рожеві. З боку дихальної та серцево-судинної систем особливих порушень не відмічено. Живіт м'який, харчування засвоює, стілець регулярний, діурез достатній.

Обстеження: загальний аналіз крові в нормі з поступовою анемізацією, біохімічні аналізи крові (в т. ч. глюкоза, електроліти) без особливостей,

проведена люмбальна пункція: ліквор - в нормі, обстеження на групу перинатальних TORCH інфекцій – патології не виявлено, каріотип в нормі, виключені спадкові порушення обміну амінокислот та ацилкарнитинів. Інструментальні обстеження: рентгенографія органів грудної клітини та черевної порожнини, шийного відділу хребта – без патології, НСГ – незрілість, неоднорідність ехоструктури головного мозку з гіперехогенними ділянками. Не виключений енцефаліт. МРТ – порушення диференціації білої та сірої речовини, дифузний постгіпоксимічний набряк білої речовини великих півкуль. В проекції блідих куль відкладення металовмісних ферментів.

Дитина неодноразово оглядалася неврологом, генетиком, офтальмологом, консультувана спеціалістами кафедри наонатології НМАПО.

Клінічний діагноз: I. Важке ураження ЦНС неутраченого генезу. Вроджене дегенеративне захворювання головного мозку? Хвороба Галлервордена-Шпатца? II. Судомний синдром неясної етіології. Бульбарний синдром. III. РДС, ДН II-III в анамнезі. Недоношеність 35-36 тижнів. Високий септичний ризик. Ризик ГХН (гемолітична хвороба новонароджених) по Rh фактору. Множинні стигми дизембріогенезу.

Отримувала лікування: дихальна підтримка (ШВЛ, потім CPAP через носові канюлі), протисудомну терапію (сизабон, тіопентал, фенобарбітал, кепра, депакін, бетаргін, цитофлавін). Симптоматичне лікування, інфузійна терапія з метою часткового парентерального харчування та підтримки водно-електролітного балансу. Гемодинаміка підтримувалася дофаміном.

На 29 день життя переведена до ВПН ОХМАТДИТ.

У стаціонарі ОХМАТДИТ, стан через 2 місяці після народження.

Стан дитини нестабільно важкий: судоми, що виявляються як на енцефалограмі так і клінічно у вигляді витягувань і схлипувань. Судоми кожні 5 хвилин, проте бувають перерви до години. Коли дитина у свідомості, «бореться» з нападом судом (напружується і червоніє). На дотик часто реагує витягуваннями. Судоми (витягування і схлипування) спостерігаються як уві сні, так і коли не спить. У сні «витягування» її будять, можуть відкриватися очі без фокусування, може заплакати. Перед початком деяких «витягувань» може відкрити очі, виділяються сльози, потім напружується все тіло і починається напад. Може стежити за предметами. Більшу частину доби спить. Іноді плаче тривало, коли плаче - судом майже немає. Неспання триває близько години-двох на добу. Один-два епізоди. Ніжки і ручки затиснуті. Бувають періоди коли їх можна спокійно розігнути, але в основному затиснуті. При спробі змінити їх положення або зігнути/розігнути починається судом. На світло реагує, мружиться від яскравого світла. Може довго дивитися не моргаючи. Хаотичних рухів, як у немовлят немає. Без судом рухів немає. Не ковтає. При сануванні висловлює невдоволення. Кашлю немає. Щоки чутливі. Губи разом не замикаються. Язик рухливий, при сануванні намагається заважати язичком. Внутрішні органи в нормі. Деякі особливості є на МРТ, позитивна динаміка щодо посилення мієлінізації. Хар-

чування через зонд, суміш. Об'єм розширюється поступово. Під час годування судоми (витягування) частішають. Вагу набирає.

З метою паліативної допомоги дитині 23.06 проведено трахеостомію. Переведна у педіатричне відділення з метою реабілітації. Додому виписана 5.08. Стан на час виписки: вага 4600 грамів, харчування суміш Неокейт (Нутриція) в об'ємі згідно вікової потреби через зонд (не ковтає). Дихання через трахеостому. Періодично еквіваленти судом. Отримувє депакін, мама навчена методам догляду за дитиною.



Додаткові дослідження:

Діагностика спадкових порушень обміну речовин (НБО). Органічні КИСЛОТИ.

Висновок: У сечі пацієнта підвищена концентрація 4-гідроксифенілліктата, 4-гідроксифенілпірувата, адипінової кислоти, суберінової кислоти, себацінової гідроксифенілпірувата може бути зумовлено захворюваннями печінки. Також виявлено лікарський препарат - парацетамол, концентрацією 128,23 мМ/М креатиніну (в нормі відсутній). Рекомендується проведення дослідження методом ТМС.

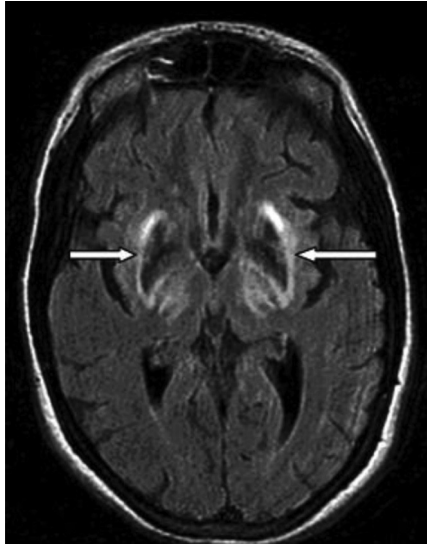
Каріотипування:

Аналіз: аналіз хромосом ФГА-стимульованої культури лімфоцитів. Кількість оцінених метафаз: 20. Кількість складених каріограм: 5 (відповідно до ISCN 2013). Розділення смужок: 400-550 смужок у гаплоїдному наборі. Метод диференційного фарбування хромосом (GTG). Результат: 46, XX. Пояснення до результатів аналізів: У результаті цитогенетичного дослідження було виявлено нормальний жіночий каріотип без особливостей (у 20-ти метафазних пластинках). Результат даного дослідження не виключає можливості низького рівня мозаїцизму та скритої хромосомної перебудови, які не можна виявити за допомогою стандартного цитогенетичного методу.

Опис представлених нативних МРТ головного мозку від 15.03.20016

Томограми неякісні, послідовність ДВІ відсутня. На серії МРТ головного мозку утворення середньої лінії не зміщені. Шлуночки мозку в розмірах не змінені. Біла речовина мозку має підвищений на T2 і знижений на T1 V1 МР сигнал, що зумовлено незрілою мієлінізацією і може відповідати віковій нормі. Диференціація кора/біла речовина мозку не порушена. Мозолисте тіло потоншене, базальні ядра диференційовані недостатньо, МР сигнал від них помірно підвищений

на T1 В1 симетрично по обидва боки, що також зумовлено віковою нормою. Зорові нерви, м'язи очей, ретробульбарна клітковина, хіазма, гіпофіз, стовбурові відділи мозку без особливостей. Придаткові пазухи носа не розвинені. Постгіпоксичні зміни в мозку (з урахуванням даних клініки і анамнезу) на тлі незрілої мієлінізації за результатами даного обстеження не можливо диференціювати. Доцільно повторити МРТ головного мозку в динаміці.



Заключення

Остаточний діагноз дитині не встановлено. Підтвердження робочому діагнозу: Хвороба Галлервордена-Шпатца не знайдено. Думки лікарів, які лікували дитину та спостерігають в даний час схиляються в бік незрозумілого (рідкісного) нейродегенеративного захворювання чи метаболічного синдрому, генез якого встановити не можливо доступними методами. Через 4 місяці після народження дитина виписана додому у стабільному стані. Основні вітальні функції компенсовані: загальноклінічні аналізи відповідають віковій нормі, дитина дихає самостійно, через трахеостому. Батьки навчені методам догляду за дитиною. Набирає вагу, але неврологічний статус залишається без позитивної динаміки: отримує підтримуючу протисудомну терапію. У віці один рік дитина погано перевертається, не сидить, підтримує візуальний контакт, слідує за іграшками. Психомоторний розвиток значно відстає від фізіологічної норми. Фізичний розвиток відповідає нормі для віку. Зі слів матері періодично спостерігаються судоми, особливо це пов'язано з захворюванням на ГРВІ. Продовжує отримувати протисудомну терапію, дихає через трахеостому. Годується через зонд: отримує суміш, пригодування згідно віку.

Літературна довідка

Нейродегенеративні захворювання з дебютом в дитячому віці включають в себе велику гетерогенну групу захворювань, в основі яких лежать специфічні генетичні або біохімічні порушення, хронічні вірусні інфекції, а також значну групу станів невідомої етіології. Спадкові нейродегенеративні захворювання включають сфінголіпі-

доз, нейрональний цероїдліпофусциноз, АЛД та сіалідоз. Сфінголіпідоз характеризується внутріклітинним накопиченням нормальних ліпідних компонентів клітинної мембрани в результаті порушення їх катаболізму. Сфінголіпідоз поділяються на шість категорій: хвороба Німанна-Піка, хвороба Гоше, GM1-гангліозидоз, GM2-гангліозидоз, хвороба Краббе і імени ною мідн імени ною мідн. Спінномозочкові дегенерації (атаксія Фрідрейха, атаксія-телеангіектазія, оливопонтocerebellарна атрофія, абеталіпопротеїдемія) і дегенеративні захворювання з ураженням базальних гангліїв (хвороба Ген-тінгтона, м'язева деформуюча дистонія, хвороба Вільсона і хвороба Галлервордена-Шпатца).

В представленому випадку, у зв'язку з тим, що на МРТ головного мозку було виявлено відкладення металовмісних ферментів в проекції блідих куль та дитина мала характерні клінічні прояви, найбільш ймовірною була підозра на хвороба Галлервордена-Шпатца. Проте на наступних дослідженнях МРТ головного мозку дане захворювання не було підтверджене і це захворювання розвивається у більш старшому віці (хвороба накопичення).

Диференційний діагноз

1. Нейродегенерація з відкладенням заліза в мозку або Хвороба Галлервордена-Шпатца – дуже рідкісне нейродегенеративне захворювання, що супроводжується відкладенням заліза в базальних гангліях (в блідому шарі і в чорній субстанції). Це аутосомно-рецесивне успадковане захворювання було вперше описано в 1922 році Юліусом Галлерворденом і Хуго Шпатцем. Частота захворювання в середньому 1-3 людини на 1 мільйон. Шифр в МКХ10- G23.0. У сучасній зарубіжній літературі поняття «хвороба Галлервордена-Шпатца» замінено на «Нейродегенерації мозку з накопиченням заліза (NBIA)», що чітко відображає патогенез та патоморфологію даної групи дегенерацій мозку та відноситься до прогресуючих екстрапірамідних хвороб. Уперше захворювання описано J.Halleorden і H.Spatz у 1922 р. на прикладі великої родини, в якій з 12 дітей були хворими 5 сестер. Захворювання дебютує у дітей віком від 6 місяців до 12 років. Основний контингент хворих (88%) — це діти до 6 років. До дебюту хвороби діти можуть бути незграбними, дизпраксічними. Зміни психічних функцій нерідко виникають вже в ранній стадії хвороби та в ряді випадків є першим симптомом захворювання. Перед початком рухових порушень у деяких дітей був діагностований синдром дефіциту уваги і гіперактивність та інші різноманітні когнітивні та поведінкові порушення. Найважливішою діагностичною ознакою хвороби є прогресуюча деменція. Типові агресивність, дратівливість, асоціальна поведінка, погіршення успішності в школі, апатія, зниження кола інтересів. Далі хвороба проявляється погіршенням ходи, імени ною м нестійкості, далі з'являється імени ною мідні симптоматика: типовою ознакою захворювання є розвиток важкої оромандибулярної дистонії у 80% хвороби.

Інфантильний PLAN (класичний)

Хвороба починається в ранньому дитячому віці – від 6 місяців до 2 років. Хворі діти часто

народжуються від патологічної вагітності та мають обтяжений імениною анамнез. Хвороба дебютує з аксіальної гіпотонії та регресу психомоторного розвитку. Можливий початок хвороби після неспецифічного інфекційного захворювання. Хвороба швидко прогресує. З'являються ністагм, косокість, оптична блідість як ознака формування атрофії зорових нервів. Далі розвивається спастичний тетрапарез з пірамідними знаками (але на початку діагностується гіперрефлексія, а потім арефлексія). Діагностуються мозочкові симптоми. Формуються контрактури суглобів. До 5 років виникає імениною дисфагія, що ускладнює допомогу хворому. Дистонія та інші імениною мідні симптоми, судоми виникають ближче до кінця першого десятиріччя. Смерть виникає від вторинних ускладнень. Тривалість життя до 10 років.

2. Нейроакантоцитоз (хорея-акантоцитоз, хореоакантоцитоз) являє собою рідкісне спадкове нейродегенеративне захворювання, що характеризується мультисистемними неврологічними проявами і наявністю в крові особливих змінених еритроцитів з «зірчастою», імениною поверхнею – акантоцитів (грец. *Acanth – rig*). У більшості випадків тип успадкування аутосомно-рецесивний; ген даної форми картований на хромосомі 9q21. Описано також сім'ї з аутосомно-домінантним синдромом хореї-акантоцитоза.

Морфологічні зміни при нейроакантоцитозі полягають в загибелі нейронів і атрофії смугастого тіла, блідого шару, ретикулярної частини чорної субстанції, рідше може виявлятися загибель нейронів кори великих півкуль, клітин передніх рогів спинного мозку. Вищевказані зміни супроводжуються реактивним гліозом.

Лікування. Каузальна (етиологічна) терапія

хворобі Галлервордена-Шпатца невідома. Були спроби лікування ензимного дефекту. Хелати («пастки») заліза, такі як Дефероксамін, не дають ефекту, імениною, з 2007 року проводяться спроби проводити лікування хелатором заліза Ферріпрокс (Деферіпрон®). В експериментах на тваринах глибока стимуляція мозку приводила до посилення дистоній і гіперкінезів. Гіпокінезія може лікуватися леводопою, гіперкінезі – антихолінергіками. Проте, ефект леводопи у пацієнтів з мутацією гена PANK2 дуже сумнівний. Для м'язової релаксації і зняття больового синдрому часто призначається баклофен або бензодіазепіни. До новітніх методів терапії хвороби Галлервордена-Шпатца відносяться введення пантотенової кислоти і магнітна стимуляція мозку. Хвороба Галлервордена – Шпатца характеризується неухильним прогресуванням симптомів. Найбільш агресивний перебіг властивий дитячій формі: через 6-15 років після появи патології настає повна інвалідизація. Пізній варіант хвороби має більш сприятливий прогноз, особливо якщо супроводжується маловираженою деменцією. Завдяки терапії ступінь симптомів можна знизити, і зберегти здатність пацієнта до самообслуговування. Середня тривалість атипової форми захворювання – 20 і більше років.

Висновки

Клінічна оцінка, нейровізуалізація і молекулярно-генетичне діагностування відіграють основну роль в діагностичній оцінці цієї групи захворювань. Визначення основних причинних генів допомагає уточнити фенотипи порушень, які мають загальну назву «нейродегенерації, пов'язані з порушенням метаболізму», і забезпечити клініцистам диференційований підхід до діагностики та лікування цих складних захворювань.

Література

1. Яхно ММ, редактор. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. В 2-х томах. 4-е изд. Т 2. Москва: ОАО "Издательство Медицина"; 2005. 512с.
2. Євтушенко СК, редактор. Неординарні (раритетні) синдроми і захворювання нервової системи у дітей і дорослих. Донецьк: Святогірськ; 2003. 285с.
3. Sachin S, Goyal V, Singh S, Shukla G, Sharma MC, Gaikwed S, et al. Clinical spectrum of Hallervorden – Spatz Syndrome in India. *J Clin Neurosci*. 2009;16(2):253-8. doi:10.1016/j.jocn.2008.04.004.
4. Szumowski J, Bas E, Gaarder K, Schwarz E, Erdogmus D, Hayflick S. Measurement of brain iron distribution in Hallervorden – Spatz Syndrome. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(2):482-9. doi: 10.1002/jmri.22031.
5. Moor DP. *Textbook of Clinical Neuropsychiatry*. 2nd edition. London: Hodder Arnos; 2008. с.364-5.
6. Kruer MC, Hiken M, Gregory A, Malandrini A, Clark D, Hogarth P, et al. Novel histopathologic findings in molecularly confirmed pan tothenate kinase associated neurodegeneration. *Brain*. 2011;134(4):947-58. doi: 10.1093/brain/awr042.
7. Kurian M, Mcneill A, Lin JP, Maher C. Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(3):394-404. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03955.x.
8. Kruer MC, Paisán-Ruiz C, Boddaert N, Yoon MY, Hama H, Gregory A, et al. Defective FA2H Leads to a Novel Form of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). *Ann Neurol*. 2010;68(5):611-8.
9. Sunwoo YK, Lee JS, Kim WH, Shin YB, Lee MJ, Cho IH, et al. Psychiatric disorder in two siblings with Hallervorden-spatz disease. *Psychiatry Investig*. 2009;6(3):226-9.
10. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet*. 2009;46(2):73-80. doi: 10.1136/jmg.2008.061929.
11. Harti MB, Iuso A, Haack T, Kmiec T, Jurkiewicz E, Heim K, et al. Absence of an Orphan Mitochondrial Protein, C19orf12, Causes a Distinct Clinical Subtype of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Am J Hum Genet*. 2011;89(4):543-50. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.09.007.
12. Hurtado P, Salvador L, Carrero E, Rumia J, Fàbregas N. Anesthesia considerations for deep brain stimulation in a patient with type 2 pantothenate kinase deficiency (Hallervorden – Spatz disease). *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2009;56(3):180-4. (in Spanish).
13. Mahoney R, Selway R, Lin JP. Cognitive functioning in children with pantothenate-kinase-associated neurodegeneration undergoing deep brain stimulation. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(3):275-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03815.x.

**НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ
У НОВОРОЖДЕННОГО НЕЯСНОГО ИМЕНИ
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

*О.О. Костюк¹, В.М. Тишкевич², О.В. Барановська²,
Л.В. Ніконова³, С.Я. Старенька³, А.О. Трохименко²*

**Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика¹,
НДСБ ОХМАТДЕТ²,
Киевский перинатальный центр³
(г. Киев, Украина)**

Резюме. В статье представлен редкий случай тяжелого для диагностики нейродегенеративного заболевания у новорожденного ребенка. Проведено дифференциальную диагностику с болезнью Галлервордена-Шпатца и синдромом хореи-акантоцитоза, однако окончательный диагноз пока не установлен.

Ключевые слова: новорожденный; неврологические нарушения; судороги; нейродегенеративное заболевание; болезнь Галлервордена-Шпатца; синдром хореи-акантоцитоза.

Контактна інформація:

Костюк Олена Олександрівна – к.мед.н., доцент, доцент 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: +380442360961.

e-mail: kostiuk.o@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2561-9347>

Контактная информация:

Костюк Елена Александровна - к.м.н., доцент, доцент кафедры неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (г. Киев, Украина).

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

Контактный телефон: +380442360961.

e-mail: kostiuk.o@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2561-9347>

**UNKNOWN NEURODEGENERATIVE
DISEASE IN NEONATE
(CLINICAL CASE)**

*O. Kostiuk¹, V. Tyshkevych³, O. Baranovska³,
L. Nikonova², S.Staren'ka³, A.Trokhymenko³*

**P.L.Shupik National Medical Academy of
Postgraduate education¹,
National Children`s Hospital OKHMATDYT²,
Kyiv Perinatal Centre³
(Kiev, Ukraine)**

Summary. The article presents a rare case of a severe neurodegenerative disease in a newborn child. Differential diagnostics with Gallervorden-Spatz disease and chorea-acanthocytosis syndrome was carried out, but the final diagnosis has not yet been established.

Keywords: newborn, neurological disorders, convulsions, neurodegenerative disease, Hallervorden-Shpatz syndrome, chorea-akantotsytoz.

Contact Information:

Kostiuk Olena – PhD, Associate Professor, Assistant Professor of the Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik, Kyiv, Ukraine.

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

Contact phone: +380442360961.

e-mail: kostiuk.o@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2561-9347>

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017

© О.О. Костюк, В.М. Тишкевич, О.В. Барановська,
Л.В. Ніконова, С.Я. Старенька, А.О. Трохименко, 2017

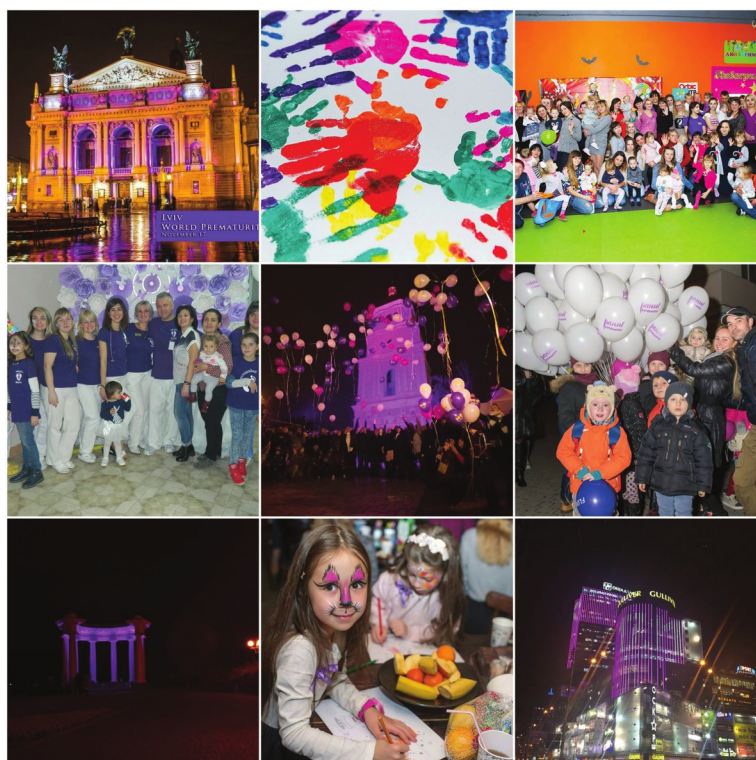
© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017

© O. Kostiuk, V. Tyshkevych, O. Baranovska,
L. Nikonova, S.Staren'ka, A.Trokhymenko, 2017

Надійшло до редакції 16.10.2017

Підписано до друку 03.12.2017

УКРАЇНА МАСШТАБНО ВІДЗНАЧИЛА ДЕНЬ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ



17 листопада до Міжнародного дня передчасно народженої дитини по всій Україні відбулися дитячі свята, круглі столи та конференції, традиційні випуски кульок. Цього року перелік міст розширився до 15 і це були: Київ, Львів, Чернівці, Полтава, Хмельницький, Івано-Франківськ, Тернопіль, Дніпропетровськ, Рівне, Харків, Херсон, Одеса, Кривий Ріг, Житомир та інші міста України.

Асоціація батьків, хоч ще й дуже молода організація, проте команда повільними, але впевненими темпами зростає. Хочеться відмітити роботу представників у регіонах: Львові – Олі Бреславської, Ксенії Вервеги, Юлії Стасюк-Миколишин, у Чернівцях – Олексія Марчука, у Івано-Франківську – Анни Ленів-Захарченко та Лесі Баскової, в Одесі – Дарії Прибатиної, які у співпраці з лікарями допомагають розвивати пацієнтський рух, надавати підтримку, коли це важливо, робити акції та заходи на містах. Практично у всіх містах організація дитячих свят, зустрічей батьків лягає на плечі самих лікарів додатково до основної роботи і хочеться висловити щиро вдячність колективам лікарень, які своїми силами організують ці заходи, докладають титанічних зусиль, аби ці теплі зустрічі відбувалися весело та яскраво!

Для кожного з відділень це неймовірно важливо бачити своїх випускників, розуміти, яким є результат щоденної праці, отримувати заряд мотивації та підтримки. Для батьків такі зустрічі це можливість подякувати своїм лікарям, які виходжували крихіток, можливість спілкуватися один із одним, бачити як дітки ростуть, підтримувати один одного інформацією та порадами.

Яскравою традицією, яку підтримує з кожним

роком все більше міст, – є підсвічення фіолетовим кольором архітектурних споруд. Таким чином, ми інформуємо про проблематику передчасно народжених дітей, привертаємо увагу громадськості та засобів масової інформації до теми, адже недоношені діти – це не лише проблема конкретної родини, а й суспільства в цілому.

Підсвічені архітектурні споруди були цього року у Києві, традиційно - Софія Київська та фасад БЦ Гуліверу; у Львові та в Одесі - були підсвічені оперні театри; Тернопіль, Полтава, Вінниця, Івано-Франківськ та Чернівці також підтримали фіолетовий флеш-моб та підсвітили відомі архітектурні споруди. Вперше в Україні ця ініціатива з'явилася у 2015 році, коли фіолетовим засяяли головні архітектурні споруди Києва та Львова, а з минулого року все більше і більше міст приєднуються до глобального руху.

Це неймовірно бачити, як весь світ стає фіолетовим, об'єднуючись: у Парижі - Ейфелева вежа, у Празі - Карлів міст, у Будапешті - будівля Парламенту, у Нью Йорку - Емпайр Стейт білдинг і так ще більше 100 міст світу висловлюють свою підтримку «раннім пташкам» у такий спосіб.

Загалом, організувати подібну ініціативу може кожне місто: головне аби на фасаді будівлі було потужне інтегроване власне освітлення, тоді можливо додати фіолетові фільтри на лампи, які не вимагають суттєвих витрат. Проте наявність офіційних дозволів та технічного підрядника необхідні.

Варто відмітити, що цього року вперше до відзначання дня передчасно народженої дитини долучилися Харків та Одеса. В Одесі навіть за кілька днів до самої події було організовано підсвічення оперного театру, а кооперація лікарів,

батьків та місцевої влади є показовою та дуже успішною – зустріч батьків та Свято малюка відбулося для більше ніж для 70 гостей.

Вже традиційне Свято Малюка у Львові було доповнено теплим та зворушливим фото-проектом Юлії Стасюк - Миколишин, мами передчасно народженого Луки «Від маленьких кроків до великої мети», в якому взяли участь передчасно народжені діти Львова. На фотографіях зображені старші дітки, які тримають свої фотографії, якими вони були при народженні із вказанням ваги та терміну гестації, на якому вони народилися. Ціль проекту - показати усім, що маленькі дітки досягають великих успіхів.

У Полтаві, окрім конференції та зустрічі батьків із дітками, відбувся благодійний майстер клас із виготовленням диво-восьминіжок, які активно застосовуються при виходжуванні у відділенні.

У столиці кількість поспішайок щорічно зростає, і зібрати усіх малюків стає непростим завданням. Цього року Свято малюка до Міжнародного дня передчасно народженої дитини знову відбулося у Київській мерії, об'єднавши представників влади, лікарів, дітей з батьками та представників фармацевтичних компаній, зібравши до 1000 гостей. У програмі були традиційні розіграші, ігри, танці та інші розваги, які як і у більшості міст завершилися традиційним випуском кульок у небо.

Асоціація батьків передчасно народжених дітей цього року змогла підтримати організацію свят вже у 5 містах України із поліграфією, подарунками, кульками, і ми сподіваємося надати більше підтримки на наступний рік. До свята командою «Ранніх пташок» та за підтримки спонсорів було відзнято відео-уроки із рекомендаціями щодо догляду за дітьми після виписки, надруковано новий наклад щоденників виходжування передчасно народжених дітей у відділенні інтенсивної терапії (розроблений Програмою «Здоров'я матері та дитини»), календарі на 2018 рік із малюнками передчасно народжених дітей, буклети із історіями виходжування: досвід татусів та іншу поліграфією.



Для отримання матеріалів, будь ласка, звертайтеся ranniptashky@gmail.com.

До 17 листопада ТМ Раненько спільно із фабрикою Дюна розробили спеціальні крихітні шкарпеточки із бамбуку зі зворушливою листівочкою для батьків та 2500 пар було розіслано благодійно по Україні на відділення виходжування та інтенсивних терапій, аби вручити усім батькам, хто до Міжнародного дня передчасно народженої дитини опинилися на виходжуванні.

На жаль, коли йдеться про 17 листопада ми не лише говоримо про свято та перемоги, говоримо і про втрати, складність у виходжуванні, привертаємо увагу до проблем, яких на превеликий жаль, дуже багато. Зокрема, це проблема забезпечення технічним обладнанням, витратними матеріалами відділень виходжування та інтенсивних терапій, безперебійне постачання найнеобхідніших ліків в Україну та проведення державних закупівель, наявність єдиного реєстру передчасно народжених дітей, скрінінг, робота катанестичних кабінетів та програм раннього втручання, налагодження сімейно орієнтованої медицини: психологічна підтримка батькам під час стаціонарного лікування та після виписки, впровадження методу кенгуру та налагодження грудного вигодування у діток, які народилися раніше терміну.

Передчасно народжені діти – це є медична, соціальна, психологічна та економічна проблема, що має державне значення. Задля вирішення цих проблем, дуже важливе співпраця державних структур, лікарів, фармацевтичних компаній, залучених до сфери та проактивних пацієнтських спільнот. Вирішення усіх вище наведених проблем можливе за умови поєднання спільних зусиль.

Звісно, Міжнародний день передчасно народженої дитини – це щорічна величезна подія, яка об'єднує лікарів, батьків, допомагає привернути увагу та створює для нас інформаційне поле, де ми можемо знайти однодумців, та основна робота полягає у щоденній праці для допомоги передчасно народженим діткам 365 днів на рік. На наступний рік в планах у нас багато заходів, про які ми будемо раді інформувати у наступних виданнях.

Балясна Олександра Валеріївна,
Голова ГО Асоціація батьків передчасно народжених дітей «Ранні пташки»,
Засновниця ТМ «Раненько»
E-mail: O.balyasna@gmail.com
Контактний телефон: +380503353797



**АКАДЕМІК НАМН УКРАЇНИ,
ПРОФЕСОР
ДМИТРО ІЛЛІЧ ЗАБОЛОТНИЙ
(ДО 70-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)**

8 листопада 2017 року виповнилося 70 років від дня народження видатному вченому, доктору медичних наук, професору, академіку НАМН України, заслуженому діячу науки і техніки України, керівнику клініки запальних захворювань ЛОР-органів, директору Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» Заболотному Дмитрові Іллічу.

Народився ювіляр 8 листопада 1947 р. у с. Мазурівка, Тульчинсько-го р-ну Вінницької області. У 1965 р. він закінчив Тульчинську СШ №2; з 1965 по 1971 р. навчався в Чернівецькому медичному інституті, нині ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Після закінчення Чернівецького медичного інституту з 1971 по 1975 р. працював на Хмельниччині лікарем-інтерном оториноларингологічного відділення Хмельницької міської лікарні, а згодом лікарем-ординатором та завідувачем оториноларингологічного відділення Волочиської центральної районної лікарні. З 1975 по 1977 р. навчався в клінічній ординатурі Київського науково-дослідного інституту отоларингології МОЗ України. З 1977 по 1985р. працював молодшим, старшим науковим співробітником, а в 1985 році був призначений на посаду заступника директора з наукової роботи Київського науково-дослідного інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка МОЗ України. З жовтня 1985 року і по теперішній час очолює Державну установу «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» (до 2000 р. – Київський науково-дослідний інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Міністерства охорони здоров'я України).

У 1978 р. Д.І. Заболотний захистив кандидатську дисертацію «Клініко-експериментальне обґрунтування низькомолекулярного препарату тимуса – ЛСВ для лікування хворих алергічними ринітами», а в 1988 р. – дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук на тему «Клініко-експериментальне обґрунтування і розробка принципів комплексної терапії неспецифічних запальних і алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів з використанням іму-

номодулятора типу фенілімідазоті-азолу». У 1992 р. Д.І. Заболотному присвоєно вчене звання професора, у 2000 р. – обрано членом-кореспондентом Академії медичних наук України, а 13.09.2010 р. – дійсним членом (академіком) Національної Академії медичних наук України за фахом «Хвороби вуха, горла і носа».

Дмитро Ілліч Заболотний – відомий учений, висококваліфікований лікар-оториноларинголог, який володіє широким арсеналом консервативних і оперативних методів лікування захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха. Проходив стажування в клініках Австрії, Німеччини, США та ін.

Основні напрямки наукової діяльності Д.І. Заболотного пов'язані з проблемами оториноларингології, імунології, алергології, онкології.

Д.І. Заболотний вніс значний вклад у наукову розробку проблеми з вивчення стану місцевого та системного імунітету в осіб із запальними та алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів та вуха. Ним розроблено принципи місцевого застосування натуральних та синтетичних імуномодуляторів для профілактики та лікування хворих на алергічні та неспецифічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів та вуха. Д.І. Заболотний вперше в 1977 р. запропонував низькомолекулярний пре-парат тимуса (вілозен) для лікування хворих на алергічні захворювання дихальних шляхів, який і до сьогоднішнього дня широко використовується в багатьох країнах світу. Широко відомі його праці з розробки та впровадження різних, у тому числі неінвазивних, методів специфічної імунотерапії в осіб з алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

З 1986 року за його ініціативою та керівництвом в Інституті отоларингології проводиться вивчення впливу малих доз радіації на ЛОР-органи та організм у цілому на основі експериментальних та клінічних досліджень. Результати електрофізіологічних досліджень у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та мешканців забруднених територій лягли в основу монографії у двох томах.

Професор Д.І. Заболотний є ініціатором, координатором та одним із провідних авторів розробки та впровадження в Україні найпершовіщої у світі

технології кохлеарної імплантації для реабілітації хворих із глухо-тою, широкого використання ензимотерапії в оториноларингології, нових підходів до специфічної імунотерапії людей з алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів з розробкою та використанням широкого спектра вітчизняних алергенів, нових методів ендоскопічної хірургії на ЛОР-органах та основі черепа, складних краніофасціальних хірургічних втручань у хворих з пухлинами основи черепа та ін.

Дмитро Ілліч – автор понад 500 наукових праць, у тому числі 38 монографій, 23 підручників, навчальних посібників та довідників, понад 70 винаходів та патентів. Ним підготовлено більше 50 докторів та кандидатів медичних наук.

Основні наукові праці: «Новоутворення вуха: клініка, діагностика, лікування» (1997 р.); «Оториноларингологія» (1999 р.); «Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита» (1998 р.); «Алергічний риніт. Етіологія, патогенез, специфічна діагностика» (2000 р.); «Хропіння та його лікування» (2004 р.); «Дитяча амбулаторна оториноларингологія» (2005 р.); «Сенсоневральна приглухуватість» (2007 р.); «Молекулярная патология белка» (2008 р.); «Справочник по онкологии» (2008 р.); «Вушні шуми» (2009 р.); «Оториноларингологія: підручник» (2010 р.); «Папіломатоз гортані та трахеї у дітей» (2010 р.); «Функциональная эндоскопическая ринохирургия» (2010 р.); «Медичний словник оториноларингологічних термінів» (2011 р.); «Юношеская ангиофиброма» (2011 р.); «Хирургическое лечение рака полости носа и околоносовых пазух» (2012 р.); «Гострий та хронічний риніт» (2014 р.); «Органосберегающее лечение рака гортани, ротоглотки, их рецидивов и осложнений» (2014 р.); «Диагностика и хирургическое лечение больных с опухолями фаринго-парафарингеальной области» (2014 р.); «Гострий та хронічний ларингіт» (2015 р.); «Алергічний риніт у дітей» (2016 р.).

Свою діяльність він успішно поєднує із суспільною і громадською роботою. Професор Заболотний Д.І. є Головою ГО Українське науко-

ве медичне товариство оториноларингологів, Президентом федерації громадських медичних об'єднань України, членом Президії вченої медичної ради Міністерства охорони здоров'я України, членом медичної секції Комітету по Державних преміях України у галузі науки і техніки при Кабінеті Міністрів України, членом Правління Європейської федерації оториноларингологів, почесним професором ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та Медичного і Фармацевтичного Університету «Николае Тестемітану» (Республіка Молдова), почесним членом Біло-руського та Грузинського товариств оториноларингологів, головним редактором «Журналу вушних, носових і горлових хвороб», журналу «Ринологія», «Оториноларингологія Восточная Европа» членом редколегії і редакційних рад багатьох вітчизняних та закордонних журналів.

Наукова робота та громадська діяльність Дмитра Ілліча Заболотного відзначена високими державними нагородами, зокрема орденом «За заслуги» III ступеня, почесними грамотами Верховної Ради України та Кабінету Міністрів України, Президії Національної академії медичних наук України та Міністерства охорони здоров'я України, Державної адміністрації міста Києва.

Заслужений діяч науки і техніки України (1997 р.); Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки (2011 р.).

Професорсько-викладацький склад Буковинського державного медичного університету пишається тим, що Д.І. Заболотний випускник Чернівецького медичного інституту 1971 р., підтримує дружні відношення з нашим вищим медичним навчальним закладом. Своє 70-річчя Дмитро Ілліч зустрічає в розквіті творчих сил, як яскрава особистість, мудрий керівник, прекрасний лікар, чудова людина.

Щиро вітаємо Дмитра Ілліча! Бажаємо міцного здоров'я, довголіття, нових творчих злетів, здійснення всіх задумів та починань.

Ректор ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», професор **Т.М. Бойчук**

Завідувач курсу отоларингології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», доцент **О.Г. Плаксивий**

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2018 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:

- Рукопис статті та реферату статті в роздрукованому вигляді.
 - Електронний варіант статті та реферату статті.
 - Відомості про автора (співавторів) статті (українською, російською та англійською мовами).
 - 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 <http://orcid.org/>
 - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (за наявності)
 - електронне фото автора/авторів статті.
 - Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою.
 - Висновок з біоетичної експертизи;
 - Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
 - Декларація про відсутність плагіату.
 - Два екземпляри Договору на передачу невиключного майнового права на використання наукового твору, підписані автором (співавторами).
- 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 десятковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською/російською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.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, інтер-

вал – 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 (СИ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 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.slovnyk.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 змі-

ное попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені за порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

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», директор Шейко Ірина Петрівна.

Адреса: пров. Бехтерівський 4Б, м. Київ, 04053, Україна.

код ЄДРПОУ 37905676, № свідоцтва платника ПДВ 200007843, ІПН 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 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

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, Ильченко 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 rozviazkiv skholastychnykh dyferentsialno-funktsionalnykh rivnian z neskinchenoiu pisladiieiu [dysertatsiia]. Chernivtsi: Cherniv. nats. un-t; 2014. 68 s.
Автореферат чи дисертація (онлайн)	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=ht tp://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-otsinjuvannja-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 проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	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; [ци- товано 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.uran.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. Високочастотні резонансно-тунельні кристалопоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovyribni 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. Високочастотні 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; Donetsk botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

Автор-укладач: Марія Федорець ь

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»
2018 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:

- Рукопись статьи и реферата статьи в распечатанном виде.
 - Электронный вариант статьи и реферата статьи.
 - Сведения об авторе (соавторах) статьи (на русском, украинском и английском языках).
 - 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 <http://orcid.org/>
 - авторский идентификатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторский идентификатор Author ID (Scopus) при наличии
 - электронное фото автора / авторов статьи.
 - Официальное направление установленного образца, с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью.
 - Вывод о биоэтической экспертизе.
 - Декларация об отсутствии / наличии конфликта интересов.
 - Декларация об отсутствии плагиата.
 - Два экземпляра Договора на передачу неисключительного имущественного права на использование научного произведения, подписанные автором (соавторами).
- 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.slovnuk.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 Укра-

инского 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 рекомендаций по оформлению ссылок в научных работах по Ванкуверскому стилю (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Библиографические списки (References) для международных библиографических и наукометрических баз данных / систем цитирования (Scopus, Web of Science) подаются включая все источники литературы, при этом они должны быть представлены не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

В романском алфавите для украиноязычных / русскоязычных источников используется следующая структура библиографической ссылки: автор (транслитерация), название статьи (транслитерация) и перевод названия книги или статьи на английский язык (в квадратных скобках), название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Ukrainian, in Russian).

Транслитерация - механическая передача текста и отдельных слов, написанных одной графической системой средствами другой графической системы, при второстепенной роли звуковой точности, то есть передача одной письменности буквами другой.

Пример системы автоматической транслитерации источников на украинском языке на сайте: <http://www.slovyuk.ua/se/rvices/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, публикуются в этом журнале, соглашаются со следующими условиями:

1. Авторы оставляют за собой право на авторство своей работы и передают журналу право первой публика-

ции 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 источников 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, 4Б, 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»
2018**

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:

- The manuscript of the article and the abstract of the article in printed form.
- Electronic version of the article and abstract of the article.
- Information about the author (co-authors) of the article (in Russian, Ukrainian and English).
 - Full Name
 - academic degree, academic rank
 - place of work, position
 - contact details: postal address, contact phone number, e-mail
 - provides an identifier for individuals to use with their name as they engage in research, scholarship, and innovation activities ORCID <http://orcid.org/>
 - author's identifier Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - author's identifier Author ID (Scopus) if available
 - electronic photo of the author / authors of the article.
- 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 on bioethical expertise.
- Declaration of absence / presence of a conflict of interest.
- Declaration on the absence of plagiarism.
- Two copies of the Agreement for the transfer of a non-exclusive property right to use a scientific work, signed by the author (co-authors).

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.slovyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian and Russian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval - 1,5; margins - 2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher).

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian

scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian and Russian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:

when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

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.slovyk.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

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 – Пятчанин Ю.С.
Дизайн та комп'ютерна верстка – Кудін Н.П.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу
правовласників

Підписано до друку 29.11.2017. 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.