



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

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T. VIII, № 4(30), 2018





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.
Згідно Наказу Міністерства освіти і науки України від 15.01.2018 р. за №32, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06.01.2018 р. за № 148/31600, науковим фаховим виданням, включеним до Переліку наукових фахових видань України на день набрання чинності цим наказом, присвоєно категорію "В" строком на два роки.

Журнал включений у каталоги та наукометричні бази: Національна бібліотека ім. В.І. Вернадського (National Library of Ukraine), «Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа URAN (Open Journal Systems)», "Українські наукові журнали", "Международная редакция", CrossRef, WorldCat, eLIBRARY, Google Академія, Science library index, Directory of Research Journals Indexing, SmartPress, VuzLib, OpenAIRE, Index Copernicus, BASE.

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

Key title: Neonatologîâ, hîrurgîâ ta perinatal'na medicina (Online)
Abbreviated key title: Neonatol. hîr. perinat. med. (Online)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.м.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділення неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської громадської організації "Асоціація неонатологів України", заслужений лікар України, спеціальність "Неонатологія" (м. Київ, Україна)
Годованець Юлія Дмитрівна – д.м.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

Заступники головного редактора:

Горбатюк Ольга Михайлівна – д.м.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)
Юзько Олександр Михайлович – д.м.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

Наукові консультанти:

Антипкін Ю.Г. – академік НАМН України, д.м.н., професор, директор ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", спеціальність "Педіатрія" (м. Київ, Україна)
Гречанина О.Я. – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ "Харківський державний медичний університет МОЗ України", спеціальність "Медична генетика" (м. Харків, Україна)
Шуцько Є.Є. – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, спеціальність "Неонатологія" (м. Київ, Україна)
Дронова В.Л. – д.м.н., професор, перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", керівник відділення оперативної гінекології, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Київ, Україна)
Пашенко Ю.В. - д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Харків, Україна)
Ципкув А.Г. – д.м.н., професор, завідувач лабораторії патологічної фізіології і клінічної фармакології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", спеціальність "Клінічна фармакологія" (м. Київ, Україна)

Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – **Клименко Т.М.**, д.м.н., професор (м. Харків, Україна)
неонатальна хірургія – **Лосєв О.О.**, д.м.н., професор (м. Одеса, Україна)
акушерство та гінекологія – **Кравченко О.В.**, д.м.н., професор (м. Чернівці, Україна)
пренатальна діагностика – **Лук'янова І.С.**, д.м.н., професор (м. Київ, Україна)
педіатрія – **Нечитайло Ю.М.**, д.м.н., професор (м. Чернівці, Україна)
медична генетика – **Горovenко Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор (м. Київ, Україна)

Відповідальний редактор друкованої версії журналу:

Бабінцева А.Г. - к.м.н., асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" (м. Чернівці, Україна)

Відповідальний редактор електронної версії журналу в системі Open Journal Systems (OJS):

Годованець О.С. - к.м.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Коржинський Ю.С. (м. Львів, Україна)
Курліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, 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)
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)
Тіщенко В.А. (м. Дніпро, Україна)
Чуйко М.М. (м. Львів, Україна)
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Аверін В.І. (м. Мінськ, Беларусь)
Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)
Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гончар В.В. (м. Київ, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Калішук О.А. (м. Київ, Україна)
Конопільський В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Крицький І.О. (м. Тернопіль, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
Македонський І.О. (м. Дніпро, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микіс К.М. (м. Бішкек, Киргизстан)
Момотов А.О. (м. Київ, Україна)

Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Рибальченко В.Ф. (м. Київ, Україна)
Руденко Є.О. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
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)
Венцківська І.Б. (м. Київ, Україна)
Воробйова І.І. (м. Київ, Україна)
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)
Паращук Ю.С. (м. Харків, Україна)
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Грищенко О.В. (м. Харків, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, Україна)
Жук С.І. (м. Київ, Україна)
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)
Макачук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Т.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Папігашвілі О.М. (м. Тбілісі, Грузія)
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Тучкіна І.О. (м. Харків, Україна)
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Бокобасва С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)

Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кіані М. (м. Машхад, Іран)
Кривопустов С.П. (м. Київ, Україна)
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Поліщук М.І. (м. Чернівці, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, 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)
Траверсе Г.М. (м. Полтава, 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)
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)
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)

Рекомендовано Вченою радою Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
Протокол №4 від 29.11.2018 року

ВИДАВЦІ

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

РЕДАКЦІЯ

Товариство з обмеженою відповідальністю «РА «Дольче Віта»,
директор Шейко Ірина Петрівна
Адреса: м. Київ, пров. Бехтерівський, 4Б, оф. 47
код ЄДРПОУ 37905676

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПІН 379056726511

Контактні телефони: +38 (044) 3313822; +38 (068) 7000053

e-mail: neonatologia@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.

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Офіційний веб-сайт журналу: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України, в рамках некомерційного проекту Public Knowledge Project, веб-сайт Open Journal Systems (OJS).

Електронна версія журналу представлена:

Національна бібліотека ім. В.І.Вернадського (м. Київ, Україна), Наукова періодика України, №347,

веб-сайт: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>

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

веб-сайт: http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки, державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.
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/>)





Шановні науковці, лікарі – читачі журналу!
**Прийміть найщиріші вітання з наступаючим Новим 2019 роком
та Різдвом Христовим!**

Дякуємо Вам за цікавість до сторінок журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», за плідну співпрацю у 2018 році! Маємо надію, що опубліковані матеріали слугують розширенню кругозору та сприяють підвищенню професійної кваліфікації лікарів.

Сподіваємося на подальшу плідну співпрацю і запрошуємо до роботи в складі редколегії журналу провідних фахівців перинатальної медицини України та зарубіжжя - неонатологів, педіатрів, акушерів-гінекологів, дитячих хірургів, медичних генетиків та інших спеціальностей для обговорення нагальних питань надання допомоги новонародженим в рамках міждисциплінарної інтеграції.

Щиросердно вітаємо Вас із Новорічними та Різдвяними святами! Бажаємо, щоб вони були веселими, радісними і щедрими! Нехай прийдешній рік додасть Вам життєвих сил, наснаги, здоров'я і позитивних емоцій!

Нехай мир і спокій у душі несе тиха Свята ніч, а 2019 рік стане роком щедрих здобутків, значних успіхів та перемог на благо розвитку охорони здоров'я та вищої медичної освіти України.

Миру, злагоди Вам всім і нашій країні!

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

Головний редактор,
Професор кафедри педіатрії, неонатології
та перинатальної медицини
Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»,
доктор медичних наук, професор
Годованець Юлія Дмитрівна



ЗМІСТ**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПІДГОТОВКИ
МЕДИЧНИХ ФАХІВЦІВ**

- О. С. Яблонь, Т. В. Бондаренко, Т. І. Саврун,
О. А. Биковська, О. А. Моравська, Р. О. Гомон,
Д. П. Сергета, І. О. Дзема, Н. М. Назарчук*
ДОСВІД РОБОТИ ЦЕНТРУ
КАТАМНЕСТИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ
У ВІННИЦЬКИЙ ОБЛАСТІ.....5

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА ЛІКАРІВ

- М. М. Кісельова*
АКТУАЛЬНІСТЬ ДЕРЖАВНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ І ПІДТРИМКИ
РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ УКРАЇНИ
В СУЧАСНИХ УМОВАХ.....10
- О. С. Годованець, О. І. Годованець,
Н. М. Чайковська, Ю. О. Павлов*
ВИКОРИСТАННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ДИСТАНЦІЙНОГО
НАВЧАННЯ У ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ.....13

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

- В. А. Шелевицька, І. В. Шелевицький, Т. К. Мавропуло*
КАРДІОЛОГІЧНІ «ЗНАХІДКИ»
У АСИМПТОМАТИЧНИХ ДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....16

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

- І. О. Македонський, С. О. Яременко*
ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ
РАННІХ СИМПТОМІВ У ПРОГНОЗУВАННІ
ПЕРЕБІГУ НЕКРОТИЗУЮЧОГО
ЕНТЕРОКОЛІТУ НОВОНАРОДЖЕНИХ
РІЗНОГО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ.....23

ПЕДІАТРІЯ

- В. В. Безрук, Т. О. Безрук, Т. П. Андрійчук,
О. І. Первозванська, А. Б. Мігалчан,
С. В. Юрнюк, М. І. Веля*
РЕГІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ
УРОПАТОГЕНІВ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ
ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ.....31
- Г. В. Бекетова, К. Б. Савінова*
ПРОФІЛАКТИКА ШКІЛЬНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ
ЗА ДОПОМОГОЮ ЗДОРОВ'ЯЗБЕРІГАЮЧИХ
ТЕХНОЛОГІЙ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО
ШКІЛЬНОГО ВІКУ.....37

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

- А. В. Андрієць, О. М. Юзько*
КІЛЬКІСТЬ АНТРАЛЬНИХ ФОЛІКУЛІВ
ЯК МАРКЕР ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ
В ПАЦІЄНТОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ
ЕНДОМЕТРІОЗІ ЯСНИКІВ.....43
- Н. Т. Івахненко, І. І. Редько, О. М. Чакмазова*
ВПЛИВ ДЕФИЦИТУ ЙОДУ НА ПЕРЕБІГ
ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ЗІ ЗВИЧАЙНИМ
НЕВИНОШУВАННЯМ.....47
- Л. Б. Маркін, О. І. Попович*
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ
ГОТОВНОСТІ ДО ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ
З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ.....50
- Л. В. Дубик, О. М. Юзько, Л. В. Никифор*
АНАЛІЗ АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНОГО
АНАМНЕЗУ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗЛИВИМ
АБОРТОМ НА ФОНІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ.....54

CONTENTS**TOPICAL ISSUES OF PREPARATION
MEDICAL SPECIALISTS**

- O. S. Yablon, T. V. Bondarenko, T. I. Savrun,
O. A. Bykovskaya, O. A. Moravska, R. O. Gomon,
D. P. Sergeta, I. O. Dzema, N. M. Nazarchuk*
EXPERIENCE OF THE OPERATION OF
CATHAMNESTIC OBSERVATION CENTER
IN VINNYTSIA REGION.....5

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION OF DOCTORS

- M. Kiselova*
ACTUALITY OF GOVERNMENTAL
SUPPORT AND SUPPORT OF DEVELOPMENT
OF DOCTORS OF UKRAINE
IN MODERN CONDITIONS.....10
- O.S. Godovanets, O.I. Godovanets,
N.M. Chaikovska, Yu.O. Pavlov*
THE USAGE OF DISTANCE EDUCATION POSSIBILITY
IN POSTGRADUATE EDUCATION.....13

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

- V. A. Shelevytska, I. V. Shelevytsky, T. K. Mavropulo*
CARDIOLOGICAL «PATTERNS»
IN TERM NEWBORN
WITH NO SYMPTOMS.....16

NEONATAL SURGERY

- I. Makedonsky, S. Yaremenko*
DETERMINATION OF THE DIAGNOSTIC
VALUE OF EARLY SYMPTOMS
IN THE PROGNOSIS OF NECROTIZING
ENTEROCOLITIS IN NEONATES
OF DIFFERENT GESTATIONAL AGE.....23

PEDIATRIC

- V. V. Bezruk, T. O. Bezruk, T. P. Andriychuk,
O. I. Pervozvanska, A. B. Mihalchan,
S. V. Yurniuk, M. I. Velya*
REGIONAL ANTIBIOTIC RESISTANCE OF
UROPATHOGENS IN THE PEDIATRIC
OPULATION OF NORTHERN BUKOVINA.....31
- G. V. Beketova, K. B. Savinova*
PREVENTION OF SCHOOL DISADAPTATION
WITH THE HEALTH-SAVING
TECHNOLOGIES IN CHILDREN
OF YOUNGER SCHOOL AGE.....37

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- A. V. Andriiets, O. M. Yuzko*
QUANTITY OF ANTRAL FOLLICULARS
AS A MARKER OF THE OVARIAN RESERVE
FOR PATIENTS WITH INFERTILITY
AND OVARIAN ENDOMETRIOSIS.....43
- N. T. Ivakhnenko, I. I. Redko, E. N. Chakmazova*
INFLUENCE OF IODINE DEFICIENCY
ON THE COURSE OF PREGNANCY
IN WOMEN WITH A HUMAN NON-CARE.....47
- L. Markin, O. Popovytch*
FEATURES OF FORMATION OF BIOLOGICAL
READINESS FOR DELIVERIES IN PREGNANT WOMEN
WITH PRIMARY ARTERIAL HYPOTENSION.....50
- L. V. Dubyk, O. M. Yuzko, L. V. Nykyfor*
ANALYSIS OF THE OBSTETRIC AND
GYNECOLOGICAL ANAMNESIS IN WOMEN
WITH A THREATENED ABORTION AFFECTED
BY THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION.....54

| АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ | ANALYTICAL REVIEWS |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова</i> ВИКОРИСТАННЯ РАНЬОГО КОФЕЇНУ ЦИТРАТУ В НЕОНАТАЛЬНІЙ ПРАКТИЦІ: МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД).....60 | <i>T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova</i> USING EARLY CAFETINE CITRATE IN NEONATAL PRACTICE: INTERNATIONAL EXPERIENCE (LITERATURE REVIEW).....60 |
| <i>А. Г. Бабінцева, А. В. Бевцик, Л. В. Агафонова</i> ЗАСТОСУВАННЯ МЕТИЛКСАНТИНІВ У ПРОФІЛАКТИЦІ РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У КРИТИЧНО ХВОРИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....66 | <i>A. G. Babintseva, A. V. Bevtsyk, L. V. Agafonova</i> ADMINISTRATION OF METHYLXANTHINES IN PREVENTION OF RENAL DYSFUNCTION IN CRITICALLY ILL NEONATES (LITERATURE REVIEW).....66 |
| <i>Ю. Д. Годованець, Ю. М. Волосівська, Л. В. Агафонова</i> ЖОВТЯНИЦІ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) ГЛАВА I: ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ.....71 | <i>Yu. D. Hodovanets, Yu. Volosivska, L. Agafonova</i> JAUNDICE OF NEONATAL PERIOD (REVIEW) CHAPTER I: CONCEPT'S DEFINITION. EPIDEMIOLOGY. ETIOPATHOGENESIS AND PATHOMORPHOLOGY. CLASSIFICATION.....71 |
| <i>Т. М. Клименко</i> ТРИГГЕРНІ МЕХАНІЗМИ НАРУШЕНЬ МИКРОБІОТИ У НОВОРОДЖЕНИХ І ПЕРЕДУПРЕЖДЕННЯ НЕБЛАГОПРИЯТНИХ ЕФЕКТІВ.....79 | <i>T. M. Klymenko</i> TRIGGER MECHANISMS OF MICROBIOTES VIOLATIONS IN NEWBORNS AND PREVENTION OF ADVERSE EFFECTS.....79 |
| <i>В. В. Кривошеева, І. Г. Самойленко, В. Д. Брюханова</i> К ВОПРОСУ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....87 | <i>V. V. Krivosheeva, I. G. Samoylenko, V. D. Briukhanova</i> TO THE QUESTION OF LIPID EXCHANGE IN PREMATURE NEWBORNS: REVIEW.....87 |
| ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ | CASES FROM PRACTICE |
| <i>І. В. Ластівка, А. Г. Бабінцева, Л. В. Агафонова, В. В. Анцупова</i> ЛЕТАЛЬНИЙ ВИПАДОК АХОНДРОПЛАЗІЇ ПАРРО У НОВОНАРОДЖЕНОГО ХЛОПЧИКА.....92 | <i>I. V. Lastivka, A. G. Babintseva, L. V. Agafonova, V. V. Antsupova</i> LETHAL CASE OF PARROT ACHONDROPLASIA IN A NEWBORN BOY.....92 |
| НА ПРАВАХ РЕКЛАМИ | ON THE RIGHTS OF ADVERTISING |
| <i>Е. Г. Макарова, О. К. Нетребенко, С. Е. Украинцев</i> ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА: ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, СТРУКТУРА И ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ.....97 | <i>E. G. Makarova, O. K. Netrebenko, S. E. Ukrainitsev</i> OLIGOSACCHARIDES OF BREAST MILK: HISTORY OF OPENING, STRUCTURE AND PROTECTIVE FUNCTIONS.....97 |
| НОВИНИ | NEWS |
| <i>О. В. Балясна</i> ДЕНЬ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ.....106 | <i>O. V. Balyasna</i> ДЕНЬ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ.....106 |
| ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА».....100 | REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE».....100 |



**Доктор медичних наук, професор
Аза Сергіївна Ліхачова**

Правління Асоціації неонатологів України, неонатологічна спільнота України щиросердечно вітає Вас зі знаменним Ювілеєм!

*Низький уклін Вам за роки невпинної праці на благо неонатології України!
Дякуємо Вам за врятовані життя немовлят, за щастя збереженого батьківства!
Завжди будуть вдячні Вам покоління лікарів – неонатологів, які отримали від Вас путівку в життя!*

Ваш життєвий і професійний шлях є взірцем для професорсько-викладацького складу неонатологів Вищих навчальних закладів України!

Дякуємо Вам за неоціненний досвід, який Ви щедро віддаєте колегам, за корисні поради і підтримку!

*З глибокою повагою,
Президент ВГО «Асоціація неонатологів України»,
д.мед.н., професор Т.К.Знаменська*

Вельмишановна Аза Сергіївно!

Ліхачова Аза Сергіївна, Почесний неонатолог України, доктор медичних наук, професор, засновник Харківської клінічної школи неонатології, кафедри неонатології ХМАПО, один з засновників неонатології в Україні.

А.С. Ліхачова народилася в м. Кам'янець-Подільському 10.11.1933 року.

У 1951 році закінчила середню школу з медаллю і поступила без екзаменів за бажанням на педіатричний факультет Харківського державного медичного інституту, який з відзнакою закінчила в 1957 році.

Після закінчення інституту в продовж 5-ти років працювала в Красноградській районній лікарні завідувачем дитячого відділення та на 0,5 шатної одиниці - мікропедіатром в пологовому відділенні, районним педіатром та за сумісництвом – викладачем медичного училища. Під час роботи в КРЛ впровадила методи інтенсивної терапії новонароджених та дітей раннього віку, завдяки чому зменшилися показники малюкової та неонатальної смертності. У 1961 році ХОВОЗ організацію і якість допомоги новонародженим і дітям в Красноградській районній лікарні визнав школою передового досвіду.

За рекомендацією члена – кореспондента АМН України професора В.О. Білоусова у 1962 році поступила в аспірантуру з педіатрії в ХДМІ, яку закінчила в 1965 році із захистом кандидатської дисертації «Клінічні і імунологічні особливості геморагічного васкуліту у дітей». У 1965 році за конкурсом обрана асистентом кафедри педіатрії і дитячої кардіології УІУЛ (нині ХМАПО), на якій працювала до 1978 року.

До створення кафедр неонатології в Україні за рекомендацією професора Н.А. Дмитрової, на підставі особистого досвіду та спеціалізації з неонатології в ЦІУЛ під керівництвом професора В.В.Гаврюшова розробила програму і учбово-тематичний план ЦТУ «Фізіологія і патологія новонароджених» і проводила перший в країні цикл з неонатології для педіатрів, які працювали у пологових будинках.

З 1975 по 1977 рік за службовим відрядженням працювала шефом (завідувачем) дитячого відділення інтенсивної терапії на 36 ліжок французького шпиталю Габріель Туре в м. Бамако (Республіка Малі), поряд з цим виконувала обов'язки консультанта неонатолога в республіканському пологовому будинку, який входив до складу шпиталю Габріель Туре. Одночасно на посаді професора читала лекції і викладала педіатрію і неонатологію французькою мовою за програмами у Медичному коледжі і готувала дипломні роботи зі студентами Вищої медичної школи Малі.

У 1978 році заснувала кафедру неонатології в УІУЛ, якою завідувала і розвивала протягом 22 років. Впродовж 10 років виконувала обов'язки міського, а потім обласного неонатолога. З 2001 року - професор кафедри, консультант Харківського міського перинатального центру.

У 1983 році обгрунтувала в Харківському міському виконавчому комітеті необхідність створення неонатологічного центру в м. Харкові. Разом з колективом архітекторів Харківського будинку архітектора розробила і впровадила в життя проект першого в Україні неонатального центру (6 дитяча неонатологічна лікарня м. Харкова).

У 1987 році створила творчий колектив із фахівців конструкторського бюро швидкісних автомобілей Харківського автодорожнього інституту, молодіжної конструкторської групи «Вектор» Харківського авіаційного інституту, співробітників НДІ Профзахворювань та неонатологів -реаніматологів, який на базі санітарного автомобілю «Волга ГАЗ 24-03» шляхом реконструкції створив реанімобіль для новонароджених, оснащений комплектом транспортної апаратури для реанімації та інтенсивної терапії фірми «Вікерс» (забезпечено МОЗ), який за технічними характеристиками у міжнародному конкурсі в м. Москва у 1989 році серед реанімобілів для новонароджених зайняв перше місце.

У 1990 році захистила докторську дисертацію на підставі виконаних наукових досліджень за рекомендаціями ВООЗ, яка була присвячена особливостям перебігу тяжкої патології новонароджених і дітей раннього віку та визначення патогенетичних механізмів розвитку шистосомозу у дітей в умовах тропічного клімату Західної Африки. На підставі обстеження 2150 хворих дітей з використанням сучасних методик, у тому числі ендоскопії, прижиттєвої біопсії, гістоімунологічних та імунологічних досліджень було зроблено відкриття і доведено, що шистосомоз - імунокомплексна патологія. Обгрунтовані шляхи зниження дитячої смертності в Малі, методи патогенетичної терапії шистосомозу у дітей, запобігання смертності та інвалідності від тяжкої тропічної хвороби. Результати досліджень доповідалися на конференціях за кордоном, викладені

французькою мовою у посібнику «Шистосомоз у дітей» для франкомовних країн західної Африки; у методичних рекомендаціях «Шистосомоз у дітей» МОЗ для викладачів і іноземних студентів, що навчаються в вищих навчальних закладах України, країнах СНД та країнах зарубіжжя.

У 1990 році впродовж 3-х тижнів стажувалася в перинатальних центрах м. Брюсселя (Бельгія).

У 1998 році створила Харківський учбово-методичний центр реанімації новонароджених, за 5 років з первинної реанімації новонароджених було підготовлено біля 2,5 тис. лікарів, медичних сестер і акушерів пологових будинків з 13 областей України.

У 1998 році створила Харківську Асоціацію неонатологів і прийняла активну участь у створенні АНУ.

У 1996 році обґрунтувала необхідність створення в м. Харкові перинатального центру та приклала значних зусиль щодо його організації й розвитку до сучасного рівня.

Під керівництвом професора А.С.Ліхачової науковці вивчали методи профілактики тяжких ушкоджень ЦНС від асфіксії, патогенетичні механізми поліорганних ушкоджень у новонароджених, які постраждали від внутрішньоутробної гіпоксії, асфіксії та пологової травми – ушкодження серця, гострий гіпертензивно-гідроцефальний синдром, набряк мозку, гемодинамічні та деструктивні порушення в системі церебрального кровообігу, синдром ендотоксикозу. Були удосконалені методи діагностики та лікування з використанням церебральної гіпотермії, гемосорбції, опроміненої аутокрові, протишокової терапії, методів корекції діяльності серцевої та дихальної системи та інші методи.

З 1996 року в наукові плани були включені дослідження з діагностики і лікування внутрішньоутробних TORCH – інфекцій та ППСШ, а також внутрішньоутробних гострих респіраторних інфекцій у новонароджених. Розроблені основні і доповнюючі критерії, класифікації, рекомендації з терапії, профілактики летальності та інвалідизації. Результати досліджень широко опробовані на конгресах, з'їздах, конференціях.

Професор А.С. Ліхачова підготувала 5 докторів медичних наук, 10 кандидатів медичних наук, 6 магістрів, в клінічній ординатурі 56 лікарів з України, ближнього та далекого зарубіжжя.

Має 167 опублікованих робіт, 9 методичних рекомендацій, затверджених МОЗ. Підготовлено два навчальних посібники під редакцією А.С.Ліхачової: «Внутрішньоутробні інфекції у новонароджених», «Пологові травми та інтенсивна терапія у новонароджених».

Професор А.С. Ліхачова приклала чимало зусиль в підготовці і підвищенні кваліфікації більше як 1000 лікарів неонатологів України.

Професор А.С. Ліхачова - активний учасник створення в Україні перших законодавчих документів з неонатології.

Професор А.С. Ліхачова у 2011 році за заслуги перед українським народом нагороджена Грамотою Верховної Ради, Митрополитом Отцем Володимиром – Орденем Нестора Літописця, Міською владою – Орденем Слобожанської Слави, ВГО «Асоціація неонатологів України» – Орденем Почесний неонатолог України.

У 2017 році професор А.С. Ліхачова завершила роботу і видала авторську монографію «Історія неонатології в Україні».



**Доктор медичних наук, професор
Валентина Андріївна Тищенко**

Правління Асоціації неонатологів України, неонатологи всіх регіонів України щиросердечно вітають Вас зі знаменним Ювілеєм!

Дозвольте подякувати Вам за високий педагогічний таланти, за глибокі знання, за інтелігентність, порядність і людяність, за вміння передавати не тільки знання, а й зразки високого морального виховання!

Ви користуєтеся заслуженою повагою колег, визнанням усієї наукової спільноти не тільки в Дніпропетровській області, але й всієї України!

Низький уклін Вам за роки невпинної праці на благо неонатології! Дякуємо Вам за врятовані життя новонароджених дітей, за збережене щастя материнства!

Бажаємо Вам довгих плідотворних років життя, міцного здоров'я, сімейного щастя і благополуччя! Дякуємо за підтримку і корисні поради!

*З глибокою повагою,
Президент ВГО «Асоціація неонатологів України»,
д.мед.н., професор Т.К.Знаменська*

Вельмишановна Валентино Андріївно!

Поточний рік став ювілейним для Валентини Андріївни Тищенко – доктора медичних наук, професора.

Валентина Андріївна пройшла великий, гідний глибокої поваги життєвий шлях. І кожна його стадія нерозривно пов'язана з медичною освітою в м. Дніпрі та Дніпропетровській області.

Валентина Андріївна закінчила 1961 р. Дніпропетровський медичний інститут. У 1970 році закінчила аспірантуру при кафедрі госпітальної педіатрії Дніпропетровського медичного інституту, захистила кандидатську дисертацію «Ефективність аероіонотерапії при хронічній пневмонії у дітей». 1970-1973 роки проходили в праці на посаді асистента, а з 1973 року – на посаді доцента цієї ж кафедри. У 1984 році була успішно захищена докторська дисертація на тему: «Клініко-параклінічна характеристика запальних бронхолегеневих хвороб у дітей в проспективному спостереженні». У своїх роботах Валентина Андріївна Тищенко дуже чітко продемонструвала високу здатність концентрувати увагу та зосереджуватися на найбільш актуальних та гострих питаннях неонатології.

Валентину Андріївну завжди відрізняла готовність сміливо братися за будь-які, навіть найскладніші завдання, а творчий підхід до роботи вона успішно поєднувала з вірністю власним принципам і переконанням.

У 1987 році професор Тищенко Валентина Андріївна заснувала кафедру неонатології Дніпропетровського медичного інституту факультету післядипломної освіти Дніпропетровського медичного інституту. За ці роки на кафедрі пройшли підвищення кваліфікації тисячі лікарів-неонатологів, педіатрів, дитячих хірургів, неврологів та інших спеціальностей не тільки Придніпров'я, а й інших регіонів України.

З цього ж часу починається і становлення неонатологічної служби в регіоні, яке нерозривно пов'язано з історією розвитку кафедри неонатології під керівництвом Валентини Андріївни. Перші роки її праці на цій посаді були відзначені наполегливим пошуком ефективних шляхів зниження смертності новонароджених, розробленням та впровадженням в неонатологію сучасних технологій інтенсивної терапії. За участю співробітників кафедри були створені одними з перших в Україні відділення реанімації новонароджених, відділення реабілітації дітей з перинатальною патологією, учбово-методичний центр з первинної реанімації новонароджених. Спільно з лікарями неонатальних відділень Дитячої міської клінічної лікарні № 3 були розроблені й впроваджені: нова модель організації служби інтенсивної терапії і реанімації новонароджених, нова форма безперервного підвищення кваліфікації лікарів і медсестер на робочих місцях. Досвід клініки і розробки кафедри стали однією із основ наказу №4 МОЗ України «Організація медичної допомоги новонародженим дітям».

Під науковим керівництвом Валентини Андріївни кафедра вивчала особливості раннього онтогенезу людини в умовах комбінованої дії антропогенних факторів, розповсюдженість і структуру уражень головного мозку у новонароджених дітей. Результати десятирічних спостережень лягли в основу розробки пропозицій для обласної адміністрації про необхідність впровадження програми «Раннє втручання» і «Стимуляція розвитку».

Дослідження та доповіді результатів цих наукових досліджень професора Тищенко Валентини Андріївни відомі в Україні і далеко за кордоном: у Мюнхені, Стокгольмі, Берліні, Амстердамі, Софії та інших містах світу.

З метою покращення професійних знань, ознайомлення неонатологів області з найсучаснішими стандартами надання допомоги новонародженим Придніпров'я у 2001 році Валентина Андріївна заснувала Асоціацію неонатологів Дніпропетровської області. З цього ж року починає працювати Дніпропетровський регіональний учбово-методичний центр по програмі «Первинна реанімація новонароджених». Центр був заснований при співпраці з Американським альянсом охорони здоров'я (USAID). За три роки активної роботи центру тренінги з первинної реанімації пройшли більше ніж 1500 фахівців.

За роки плідотворної праці за участю професора Валентини Андріївни Тищенко підготовлено багато професіоналів та впроваджені численні найсучасніші методи діагностики, лікування та профілактики в неонатології.

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПІДГОТОВКИ МЕДИЧНИХ ФАХІВЦІВ /
TOPICAL ISSUES OF PREPARATION MEDICAL SPECIALISTS**

УДК: 616-053.32:616-036.8(477.44)
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.1

*О.С. Яблонь, Т.В. Бондаренко,
Т.І. Саврун, О.А. Биковська,
О.А. Моравська*, Р.О. Гомон*,
Д.П. Сергета*, І.О. Дзема*,
Н.М. Назарчук*

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

ДОСВІД РОБОТИ ЦЕНТРУ
КАТАМНЕСТИЧНОГО
СПОСТЕРЕЖЕННЯ
У ВІННИЦЬКИЙ ОБЛАСТІ

Резюме: Віддалені наслідки та зниження якості життя дітей, народжених передчасно, визначає хронічна патологія, яка виникає у даній категорії дітей в результаті перенесених у перші місяці життя захворювань. Система медико-соціального супроводу є запорукою забезпечення оптимального стану здоров'я та розвитку передчасно народжених дітей, а також дає можливість оцінити подальші показники здоров'я дітей високого перинатального ризику у медичному, соціальному та економічному аспектах. У статті представлені становлення, розвиток та досвід роботи катамнестичної служби Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, наведені основні показники роботи кабінету катамнезу за останні роки. Проведені заходи щодо реорганізації катамнестичної служби, зокрема розширення площі, проведення ремонтних робіт, дооснащення устаткуванням, а також відокремлення кабінету катамнестичного спостереження від поліклініки, які дали можливість наблизити медичну послугу до пацієнта, зменшити ймовірність перетину потоків немовлят групи перинатального ризику та дітей старшого віку. Підвищення ефективності катамнестичного спостереження реалізується завдяки впровадженню практик та технологій з високим рівнем доказовості, зокрема методики раннього втручання, яка забезпечує вчасне виявлення несприятливих наслідків передчасного народження та проведення їх корекції відповідно до сучасних стандартів.

Ключові слова: передчасно народжені діти; катамнез; несприятливі наслідки; захворюваність; виходжування.

Розвиток технологій виходжування передчасно народжених дітей з дуже малою (ДММТ) та надзвичайно малою масою тіла (НММТ) при народженні зумовив значне зниження показників летальності даної категорії новонароджених [1,4]. Впровадження сучасних методів інтенсивної терапії, респіраторної підтримки та реанімації новонароджених, котрі включають використання сучасної дихальної апаратури, застосування неінвазивних діагностичних заходів та сучасної медикаментозної терапії дозволяють зберегти життя найменшим пацієнтам. У той же час спостерігається зростання показників захворюваності в когорті глибоко недоношених немовлят за рахунок виникнення патології, асоційованої з глибокою морфо-функціональною незрілістю та дуже малою масою тіла. До такої специфічної патології недоношених дітей відноситься розвиток бронхолегеневої дисплазії (БЛД), перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ), ретинопатії недоношених, анемії недоношених, постнатальної затримки росту та розвитку, які суттєво погіршують стан дитини не тільки в неонатальному періоді, але й в подальші періоди дитинства, зумовлюючи формування інвалідизуючих наслідків [3].

У структурі віддалених несприятливих наслідків високою залишається частота неврологічних розладів, починаючи від розвитку мінімальних мозкових дисфункцій і закінчуючи формуванням дитячого церебрального паралічу (ДЦП), що потребує подальшого удосконалення методів діагностики та своєчасної корекції для покращення прогнозу подальшого розвитку [6].

Оцінка стану здоров'я новонароджених дітей високого перинатального розвитку у подальшому в

медичному, соціальному та економічному аспектах є можливою завдяки катамнестичному спостереженню. Термін «катамнез» (catamnesis; з грецької мови katamnemoneuo – запам'ятовувати) означає сукупність даних про стан хворого і подальший перебіг захворювання після постановки діагнозу та виписки зі стаціонару. Вперше термін «катамнез» був запропонований німецьким лікарем-неврологом Ф. Гагеном у XIX сторіччі. У розвинених країнах світу катамнестичне спостереження за новонародженими дітьми, які народилися передчасно або мали важку перинатальну патологію, ведеться з кінця 70-х – початку 80-х років минулого сторіччя [9].

В Україні та у Вінницькій області, зокрема, для забезпечення оптимального стану здоров'я та розвитку передчасно народжених та дітей з важкою перинатальною патологією створена система медико-соціального супроводу зазначеної категорії немовлят та їх родин. Катамнестична служба функціонує у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні з 2004 року, коли на базі поліклінічного відділення було створено кабінет катамнестичного спостереження за дітьми групи високого перинатального ризику. До штату кабінету катамнезу входив лікар-педіатр, лікар-офтальмолог, медична сестра та масажист. До огляду даної категорії дітей також залучалися спеціалісти поліклініки – невролог, ортопед, кардіолог, гематолог. В кабінеті катамнестичного спостереження на диспансерний облік щорічно ставало близько 350 осіб (загалом перебувало близько 800 дітей віком до 3-х років).

Лікарем-педіатром та суміжними спеціалістами проводилася оцінка показників фізичного та нервово-

психічного розвитку, визначення обсягу подальшого обстеження, лікування та рекомендацій. Активну участь у консультативній роботі кабінету катамнезу приймали співробітники кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова.

З метою покращення надання медичної допомоги дітям у 2014 році було розпочато ряд заходів щодо реорганізації катамнестичної служби, зокрема розширення площі, проведення ремонтних робіт, дооснащення устаткуванням.

В травні 2017 року в консультативній поліклініці ВОДКЛ відбулося відкриття оновленої служби катамнестичного спостереження, з функціонуванням додат-

кових кабінетів, зокрема лікаря-неонатолога, суміжних спеціалістів (невролог, сурдолог, офтальмолог), кабінет підтримки грудного вигодовування, кабінет оцінки розвитку дитини. Завдяки сучасному обладнанню реєстратури було удосконалено комп'ютерний реєстр дітей.

Відокремлення кабінету катамнестичного спостереження від поліклініки дало можливість наблизити медичну послугу до пацієнта, зменшити ймовірність перетину потоків дітей групи перинатального ризику та дітей старшого віку.

Особливу групу ризику складають передчасно народжені діти з дуже малою та екстремально малою масою тіла (табл.1).

Таблиця 1

Структура виписної захворюваності передчасно народжених дітей з ДММТ та ЕММТ в неонатальному періоді (2017р.)

| Нозологія | Кількість дітей, n | % |
|--------------------------------|--------------------|------|
| Бронхолегенева дисплазія | 19 | 15,2 |
| Перивентрикулярна лейкомаляція | 15 | 12 |
| ВШК I-II | 8 | 6,4 |
| ВШК III-IV | 2 | 1,6 |
| НЕК I-II | 22 | 17,6 |
| НЕК III- IV | 9 | 7,2 |
| Перинатальні інфекції | 32 | 25,6 |
| Анемія | 41 | 32,8 |
| Ретинопатія недоношених | 15 | 12 |

Аналіз структури захворюваності даної категорії дітей показав, що в неонатальному періоді вони мають високу частоту таких нозологій, як БЛД, ПВЛ, внутрішньошлункові крововиливи (ВШК), виразково-некротичний ентероколіт, перинатальні інфекції, в тому числі, неонатальний сепсис; анемія, ретинопатія [4]. Зазначена патологія є тривалою в часі і, після поліпшення загального стану, діти виписуються зі стаціонару з такими діагнозами, що дало підстави назвати її «виписною».

Загалом на обліку в кабінеті катамнестичного

спостереження Вінницької обласної дитячої лікарні перебуває 1600 дітей віком до 3-років. Залежно від формування можливих несприятливих наслідків, пацієнти «follow-up» розподілені на наступні категорії: діти з формуванням несприятливих неврологічних наслідків, діти з вродженими вадами розвитку, умовно здорові діти [5]. Крім того, ці діти стратифіковані по ваговим категоріям: діти з малою масою тіла, діти з дуже малою масою тіла та діти з екстремально малою масою тіла. Основні показники роботи катамнестичної служби представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Аналіз роботи катамнестичної служби (2017-2018 р.р.).

| № п/п | Показники роботи | 2017 р. Кількість дітей, n | Кількість дітей, % | 2018 р. кількість дітей, n | Кількість дітей, % |
|-------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 1 | Виписано відповідно до реєстру | 1115 | | 900 | |
| 2 | Стали на облік | 565 | 50,7 | 450 | 50,0 |
| 3 | Відвідують | 451 | 80,0 | 400 | 88,0 |
| 4 | Неврологічні наслідки | 181 | 32,0 | 106 | 23,5 |
| 5 | Вроджені вади розвитку | 62 | 11,0 | 49 | 10,8 |
| 6 | Анемії | 445 | 79,0 | 382 | 85,0 |
| 7 | Рахіт | 350 | 62,1 | 256 | 57,0 |

Аналіз показників роботи катамнестичної служби показав, що кожна друга дитина, з виписаних за період 2017-2018 рр. стала на диспансерний облік. Відсоток активного відвідування кабінету катамнезу становив

80% у 2017 р. та 88% у 2018 р. від загальної кількості, поставлених на облік. Слід зазначити, що за вказаний період зберігається висока частота вроджених вад розвитку, в той час як кількість дітей з несприятливими

неврологічними наслідками в динаміці зменшилася на чверть (табл.2).

Одним з індикаторів якості катамнестичного спостереження є своєчасне та максимальне охоплення новонароджених високого перинатального ризику аудіологічним та офтальмологічним скринінгом, що дозволяє своєчасно проводити відповідну корекцію та сприяє суттєвому зменшенню показників інвалідизуючої патології дітей раннього віку. Частота сліпоти та приглухуватості суттєво не змінилися за останні роки, проте варто зазначити, що всі діти основної групи з дефектами слуху були протезовані на ранніх етапах (до 1 року), а їх розумовий та мовний розвиток не демонструє значного відставання, тоді як глухі діти розвивають вторинну німоту. Не маючи адекватного звукового навантаження впродовж перших місяців життя, вже у віці 1,5–2 роки такі діти виробляють та закріплюють навички невербального спілкування, компенсуючи втрачену функцію. Вчасно слухопротезована дитина має високі шанси на успішне навчання в загальноосвітній школі [5].

Одне з провідних місць в структурі захворюваності недоношених дітей в перші місяці життя посідає анемія, яка посилює гіпоксичні ураження органів і тканин, значною мірою ускладнює перебіг супутньої патології, погіршує і без того складну адаптацію до позаутробного життя. Близько 20 % доношених дітей страждають на дану патологію, а серед недоношених на першому році життя анемія виникає у переважної більшості (табл.2). При цьому тяжкість анемії тим вище, чим менше гестаційний вік дитини. Добре відомі численні наслідки дефіциту заліза у дітей з масою при народженні менше 1500 грам: порушення фізичного розвитку, шлунково-кишкові розлади в структурі синдрому вегетативних та вегето-вісцеральних дисфункцій; дисфункція щитовидної залози, зміни імунної системи, порушення терморегуляції [7,8].

Дефіцит заліза у постнеонатальному періоді корелює з формуванням віддалених неврологічних порушень у ранньому дитячому віці: віддаленими когнітивними наслідками, які переважають у доношених новонароджених, та моторними наслідками, які притаманні переважно недоношеним дітям. Тому боротьба з анемією недоношених є одним з найважливіших моментів у виходженні цієї групи новонароджених. Необхідними є часті візити до лікаря-педіатра та неонатолога катамнестичної служби, відповідно до графіків диспансерного спостереження, з метою постійного контролю за станом здоров'я дитини, виявлення проблем та розробки заходів, направлених на їх корекцію.

Крім того, надзвичайно необхідним для дітей пер-

шого року життя, які народилися передчасно, є індивідуальний підхід лікаря з призначенням не лише клініко-параклінічних обстежень, але й проведенням бесіди з батьками щодо переваг грудного вигодовування, правил його підтримки, створення шкільного вигодовування – заходів, направлених на профілактику розвитку анемії у даної когорти дітей. Вказані заходи дозволяють зберегти грудне вигодовування кожній третій дитині з масою тіла менше 1500 г на момент виписки зі стаціонару та в подальшому, упродовж першого року життя. Також, при неможливості грудного вигодовування, потрібно пояснити батькам важливість використання адаптованих молочних сумішей для зменшення ризиків розвитку анемії та чітко сформулювати рекомендації для кожного пацієнта індивідуально. Практика застосування «виписних» сумішей добре себе зарекомендувала.

В останнє десятиріччя збільшилася кількість дітей, що вижили, народжених з дуже і екстремально малою масою тіла. У таких дітей фосфорно-кальцієвий обмін має свої особливості, що призводить до реалізації остеопенії, зокрема розвитку рахіту. Це обумовлено як недостатнім внутрішньоутробним накопиченням, так і обмеженим надходженням мікроелементів та вітаміну Д після народження. Проведення моніторингу електролітного обміну і адекватна корекція харчування, фізіологічне надходження кальцію, фосфатів і вітаміну D у вікових дозах для дітей з групи ризику та у лікувальних дозах, при наявності підстав, відповідно дозволили зменшити захворюваність на остеопенію передчасно народжених дітей (табл. 2).

Висновки

Сьогодні в галузі охорони здоров'я України відбувається важливий процес – побудова якісно нової системи стандартизації медичної допомоги на основі використання національних та міжнародних клінічних настанов, медичних стандартів, світових рекомендацій, що базуються на засадах доказової медицини.

Аналіз роботи катамнестичної служби Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні показав зростання показників охоплення спостереженням дітей групи перинатального ризику та покращення індикаторів якості супроводу дітей та їх родин. Підвищення ефективності катамнестичного спостереження реалізується завдяки впровадженню практик та клінічних досліджень з високим рівнем доказовості, зокрема методики раннього втручання, яка забезпечує вчасне виявлення несприятливих наслідків передчасного народження та проведення їх корекції згідно з сучасними стандартами.

Література

1. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;4(26):5-11. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1>.
2. Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА, Оскоменко ММ. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(1):22-7.
3. Ріга ОО, Зброжик ЄМ. Передумови для створення системи катамнестичного спостереження (followup) за новонародженими групи ризику. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(3):55-60.
4. Яблонь ОС, Власенко ДЮ. Надзвичайно мала маса тіла при народженні – катамнез якості життя. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(2):62-8.
5. Яблонь ОС, Власенко ДЮ, Сергета ДП, Берцун КТ, Харчук ОВ, Шовкопляс НА та ін. Особливості диспансерного нагляду за надзвичайно недоношеними дітьми. Здоров'я ребенка. 2014;6:61-6.
6. Betty RV. Follow-up of Extremely Preterm Infants; the Long and the Short of It. Pediatrics [Internet]. 2017[cited 2018 Sep 29];139(6):e20170453. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/139/6/e20170453.full.pdf> doi: 10.1542/peds.2017-0453

7. Johnson S, Strauss V, Gilmore C, Jaekel J, Marlow N, Wolke D. Learning disabilities among extremely preterm children without neurosensory impairment: Comorbidity, neuropsychological profiles and scholastic outcomes. *Early Hum Dev.* 2016;103:69-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.07.009>.

8. Linsell L, Malouf R, Johnson S, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for behavioral problems and psychiatric disorders in children born very preterm or very low birth weight: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr.* 2016;37(1):88-102. doi: <https://doi.org/10.1097/DBP.000000000000238>.

9. Oudgenoeg-Paz O, Mulder H, Jongmans MJ, van der Ham IJM, Van der Stigchel S. The link between motor and cognitive development in children born preterm and/or with low birth weight: a review of current evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;80:382-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.009>.

10. 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;314(10):1039-51. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>.

ОПЫТ РАБОТЫ ЦЕНТРА КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ

*О.С. Яблонь, Т.В. Бондаренко, Т.И. Саврун,
О.А. Быковская, О.А. Моравская*, Р.А. Гомон*,
И.О. Дзема* Н.Н. Назарчук*

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

Резюме. Отдаленные последствия и снижение качества жизни детей, родившихся преждевременно, определяет хроническая патология, которая развивается среди детей данной категории в результате перенесенных в первые месяцы жизни заболеваний. Система медико-социального сопровождения является залогом обеспечения оптимального состояния здоровья и развития преждевременно рождённых детей, а также дает возможность оценить дальнейшие показатели здоровья детей высокого перинатального риска в медицинском, социальном и экономическом аспектах.

В статье представлены становление, развитие и опыт работы катамнестической службы Винницкой областной детской клинической больницы, продемонстрированы основные показатели работы кабинета катамнеза за последние годы. Проведена реорганизация катамнестической службы, в частности расширение площади, модернизация оборудования, а также отделение кабинета катамнестического наблюдения от поликлиники, что позволило приблизить медицинскую услугу к пациенту, уменьшить вероятность пересечения потоков младенцев группы перинатального риска и детей старшего возраста. Повышение эффективности катамнестического наблюдения реализуется благодаря внедрению практик и технологий высокого уровня доказательности, в частности методики раннего вмешательства, которая обеспечивает своевременное выявление неблагоприятных последствий преждевременного рождения и проведение их коррекции соответственно современным стандартам.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети; катамнез; неблагоприятные последствия; заболеваемость; выхаживание.

EXPERIENCE OF THE OPERATION OF CATHAMNESTIC OBSERVATION CENTER IN VINNYTSIA REGION

*O.S. Yablon, T.V. Bondarenko, T.I. Savrun,
O.A. Bykovskaya, O.A. Moravska*, R.O. Gomon*,
D. P. Sergeta*, I.O. Dzema*, N.M. Nazarchuk*

Vinnytsia National Medical University
MI Pirogov
Vinnytsia Regional Children's
Clinical Hospital *
(Vinnytsya, Ukraine)

Summary. Long-term consequences and a decrease in the quality of life of children born prematurely determine the chronic pathology that develops in this category of children as a result of diseases that have been transmitted in the first months of life. The system of medical and social support is a guarantee of optimal health and development of prematurely born children, as well as provides an opportunity to evaluate further health indicators of newborns of high perinatal risk children in the medical, social and economic aspects. The article presents the formation, development and experience of the cathamnesic service of the Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital, the main indicators of the work of the cathamnesis office in recent years are presented. Measures have been taken to reorganize the cathamnesic service, in particular, to expand the area, carry out repairs, to upgrade the equipment, and also to separate the cathartical surveillance from the clinic, which made it possible to bring the medical service closer to the patient, to reduce the probability of crossings of infants of the perinatal risk group and older children. The increase in the effectiveness of cathamnesic observation is realized through the introduction of practices and clinical trials with high level of evidence, in particular early intervention techniques that provide timely detection of the adverse effects of premature birth and their correction in accordance with modern standards.

Key words: Preterm Newborn; Katamnesis; Long-term Outcomes; Morbidity, Care.

Контактна інформація:

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

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

Контактний телефон: +38 (067) 9548557

Факс: +38 (043) 2552048

E-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-0739-9101

Researcher ID: H-9290-2017

Контактная информация:

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

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

Контактный телефон: +38 (067) 9548557

Факс: +38 (043) 2552048

E-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-0739-9101

Researcher ID: H-9290-2017

Contact Information:

Olga Yablon - MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

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

Phone: +38 (067) 9548557

Fax: +38 (043) 2552048

E-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-0739-9101

Researcher ID: H-9290-2017

© О.С. Яблонь, Т.В.Бондаренко, Т.І. Саврун, О.А. Биковська, О.А. Моравська, Р.О. Гомон, Д. П. Сергета, І.О. Дзема, Н.М. Назарчук, 2018

© O.S. Yablon, T.V. Bondarenko, T.I. Savrun, O.A. Bykovskaya, O.A Moravska, R.O. Gomon, D. P. Sergeta, I.O Dzema, N.M. Nazarchuk, 2018

Надійшло до редакції 14.08.2018
Підписано до друку 15.11.2018

**БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА ЛІКАРІВ /
CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION OF DOCTORS**

УДК: 614.25:351.77

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.2

*М.М. Кісельова*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
(м. Львів, Україна)**АКТУАЛЬНІСТЬ ДЕРЖАВНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ І ПІДТРИМКИ
РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ УКРАЇНИ
В СУЧАСНИХ УМОВАХ**

Резюме: В умовах стрімкого розвитку сучасної медицини пошук і впровадження новітніх інформаційних технологій, нових підходів до вивчення діагностично-лікувального процесу захворювань мають неабияке значення. З'являються нові вимоги до програми підготовки лікарів-інтернів з використанням у процесі підготовки сучасних технологій, що широко доступні і використовуються у підготовці лікарів за кордоном, особливо в країнах високого рівня економічного розвитку. Нині не можна говорити про забезпечення належного рівня кваліфікації лікарів без використання сучасних дистанційних інформаційних технологій, створення і підтримання можливостей доступу до тренінгових центрів з широким набором симуляторів, віртуальних засобів, які дозволять до найтонших деталей заглиблюватись у будь-яку клінічну ситуацію і успішно її вирішувати. Симуляційні курси, набутий досвід в умовах безпосереднього контакту з пацієнтами у профільних, провідних державних і закордонних клініках, дистанційне підвищення рівня знань мають бути обов'язковими етапами підготовки медичних кадрів. Зазначені у статті способи покращення ефективності сучасної післядипломної освіти із застосуванням сучасних інноваційних технологій допоможуть суттєво покращити результативність засвоєння як теоретичної, так і практичної частини підготовки по кожній лікарській спеціальності. Урахування вимог до кваліфікації європейських лікарів у навчальному процесі післядипломної підготовки українських медичних працівників сприятиме лікарям навчатися і працювати в єдиному професійному європейському просторі.

Ключові слова: інновації; освітня інновація; інноваційні методи навчання у післядипломній освіті.

Вступ

Однією з головних ознак сучасної медицини є її розвиток на основі інновацій. Цей процес повною мірою реалізовується й в післядипломній медичній освіті, оскільки саме ця сфера визначає поступальний, кінцевий рух здобувача до отримання державою висококваліфікованого сучасного лікаря [5,6,10].

Управління якістю післядипломної освіти передбачає формулювання чітких цілей, методів та критеріїв їх досягнення на всіх етапах підготовки спеціалістів [1,2]. Адже, недостатня здатність застосовувати набуті знання на практиці часто лежить в основі лікарських помилок та неефективних лікувальних заходів [1]. Крім того, постійне зростання обсягів медичної інформації і відносне обмеження часу її аналізу диктує необхідність оптимізації навичок синтетичного мислення, які нерідко повинні використовуватись «на підсвідомому рівні», автоматично [2].

Мета статті – навести переваги і необхідність якнайшвидшого впровадження в українську медичну післядипломну освіту окремих інновацій, уточнити сутність та важливість інноваційних методів навчання майбутніх лікарів.

Виклад основного матеріалу. Поняття «інновація» хоча й використовується у науковій літературі понад сто років, але актуалізувалося в кінці ХХ та на початку ХХІ ст. Великий тлумачний словник сучасної української мови пояснює слово «інновація» як «нововведення» [3]. Вікіпедія трактує термін «інновація» як нововведення в галузі техніки, технології, організації праці або управління, засноване на використанні досягнень науки і передового досвіду, кінцевий результат інноваційної діяльності [4], тобто інновація – це втілення наукового відкриття, технічного винаходу в

новій технології або новому виді виробу. Глосарій Європейського фонду освіти пояснює, що інновації – це вперше впроваджена новизна, однак більшість інновацій пов'язана з перенесенням існуючих підходів у нові умови через їх адаптацію або внесення поступових змін до існуючих систем [3].

Інновація в післядипломній медичній освіті – цілеспрямований процес змін, що ведуть до модифікації мети, змісту, методів, форм навчання й виховання, адаптації процесу навчання до нових вимог [7], а сама освіта перетворюється на ефективний важіль економіки знань, на інноваційне середовище, у якому студенти отримують навички і вміння самостійно оволодівати знаннями протягом життя та застосовувати це знання в практичній діяльності [6].

Інноваційні методи, що будуть сприяти оптимальному розумінню теоретичних положень і складових актуальних тем для практикуючих лікарів та максимально можливого якісного оводінню практичних навичок і вмінь у своїй лікарській спеціальності – невід'ємна частина нової системи безперервного професійного розвитку медичних працівників [11].

Обов'язковою складовою підтримання якісного рівня державної лікарської післядипломної підготовки в Україні слід вважати забезпечення доступності нашим лікарям усіх форм навчання, що застосовують наші іноземні колеги [10].

Післядипломна освіта лікарів в Україні має забезпечуватись визнанням підвищення професійного рівня лікарів не тільки на заходах, що організовуються кафедрами післядипломної освіти, але й на спеціалізованих прекурсорах, стажуванні закордоном, онлайн курсах, конференціях, симпозіумах і конгресах вітчизняного та міжнародного рівня, організаторами

яких є профільні громадські асоціації [8].

Надвичайно важливим підходом у забезпеченні якісної післядипломної підготовки лікарів слід вважати створення належних, аналогічних до закордонних, умов підготовки викладацького складу післядипломних кафедр. Тоді висловлювання про те, що більшість лікарів, які йдуть на державні курси можуть більше розповісти викладачам цих курсів, ніж почути від них (Руслан Червак – генеральний директор мережі медичних центрів Medicover), які базуються на сучасному оснащенні приватних медичних центрів, не матимуть жодного сенсу [8].

Зокрема, викладач післядипломної освіти має володіти в повному обсязі всіма практичними навичками по своїй спеціальності, бути не тільки майстром теоретичної підготовки, а й професіоналом високого класу. Який знає, вміє і може знайти успішний або оптимальний вихід з будь-якої складної клінічної ситуації. Адже, авторитет такого викладача, бажання вчитись у нього, підвищувати свою професійну майстерність не викликає жодних сумнівів [5,9,11].

Нині неможливо підтримувати належний кваліфікаційний рівень без сучасних технологій, що широко доступні і використовуються у підготовці лікарів за кордоном, особливо в країнах високого рівня економічного розвитку й зрідка доступні у нас. Мається на увазі тренінгові центри із широким набором симуляторів, віртуальних засобів, які до найтонших деталей дозволять заглиблюватись у будь-яку клінічну ситуацію і успішно її вирішувати. Симуляційні курси, набутий досвід в умовах безпосереднього контакту з пацієнтами у профільних, провідних державних і закордонних клініках, дистанційне підвищення рівня знань мають бути обов'язковими етапами підготовки медичних кадрів [10,11].

28 березня 2018 р. Постановою кабінету Міністрів України №302 Уряд затвердив Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я та післядипломної освіти в інтернатурі.

Для безперервного навчання лікарів створено різноманітні онлайн-ресурси. Наприклад, багато сучасної інформації з неонатології розміщується на сторінці асоціації неонатологів України, платформи Акседемін. До професійного навчання лікарів залу-

чена школа професійного розвитку “Medicalschool”. Найкращі юристи, медичні працівники спеціалісти в галузі охорони здоров'я готують лекції, висвітлюють у майстер класах актуальні питання, що виникають у процесі щоденної роботи лікарів. Готують конференції та семінари на яких можна отримати відповіді на поставлені запитання [9].

Важливим аспектом мотивовано професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я має бути гідна до відповідальності і вимог заробітна плата, що буде дозволяти медичним працівникам підтримувати рівень життя і можливостей, аналогічний до європейських колег медиків. Щоб наші лікарі без особливих зусиль могли брати участь у професійно орієнтованих форумах, стажувались у тих країнах і клініках де проблема, якою вони цікавляться була представлена у своєму вирішенні на високому професійному рівні. Адже, зрозуміло, що від рівня знань та якості виконання медичним працівником своєї роботи безпосередньо залежать здоров'я і життя пацієнта. Іншим важливим мотиваційним фактором професійного розвитку лікаря мають бути бонуси на тлі конкурентних відносин [8,9].

Висновки

1. Головний вектор розвитку сучасної медичної післядипломної освіти України визначається загальним спрямуванням на процес входження вітчизняної медицини до європейського та світового освітнього простору.

2. На підставі аналізу наукових досліджень та методичної літератури щодо впровадження інноваційних методів навчання у вищих медичних навчальних закладах показано, що підготовка і підтримка талановитих лікарів із застосуванням сучасних медичних інноваційних технологій дозволить лікарям самостійно заробляти на достойне життя і ефективний розвиток й удосконалювати свою професійну майстерність і бути справжньою інвестицією держави у здоров'я громадян й її майбутнє.

3. Урахування вимог до кваліфікації європейських лікарів у навчальному процесі післядипломної підготовки українських медичних працівників сприятиме лікарям навчатися і працювати в єдиному професійному європейському просторі.

Література

- Андрущенко В. Європейський педагогічний досвід та національний досвід: гармонізація пріоритетів. Вища освіта України. 2014;3:5–11.
- Вашук ФГ. Перехід до інноваційних технологій у вищій освіті – вимога часу. В: Вашук ФГ, редактор. Інтеграція в європейський освітній простір: здобутки, проблеми, перспективи: монографія. Ужгород: ЗакДУ; 2011, с. 290–305.
- Бусел ВТ, редактор. Великий тлумачний словник сучасної української мови: 250000. Київ: Перун; 2009. 1736 с.
- Інновація [Інтернет]. Вікіпедія; 2004 [оновлено 2018 Бер 15; цитовано 2018 Лис 23]. Доступно: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%86%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F>
- Дубягін О. Б. Інноваційні технології та методи навчання як фактор удосконалення навчального процесу [Електронний ресурс] / О. Б. Дубягін. – Режим доступу : http://www.geci.cn.ua/uk/home/item/download/446_a657598348b2a6e8c60b5c4f62_a104f0.html 9.
- Саух ПЮ, редактор. Інновації у вищій освіті: проблеми, досвід, перспективи: монографія. Житомир; 2011. 444 с.
- Козак ЛВ. Дослідження інноваційних моделей навчання у вищій школі. Освітологічний дискурс [Інтернет]. 2014 [цитовано 2018 Лис 22]; 1:95-107. Доступно: http://elibrary.kubg.edu.ua/4280/1/Kozak_LV_Doslidjennya_innov_mod_2014.pdf
- Народження нової освітньої моделі для розвитку лікарів. Дайджест матеріалів спеціалізованих професійних медичних видань [Інтернет]. 2018 [цитовано 2018 Лис 27]; 2. Доступно: https://accemedin.com/img/content/materials/images/digest_2.pdf
- Барміна Г. Стан та перспективи медичної освіти в Україні. Еженедельник Аптека [Інтернет]. 2017 [цитовано 2018 Лис 27]; 6. Доступно: <https://www.apteka.ua/article/401518>
- Симуляційне навчання як концепція і метод. Дайджест матеріалів спеціалізованих професійних медичних видань [Інтернет]. 2018 [цитовано 2018 Лис 27]; 2:14-7. Доступно: https://accemedin.com/img/content/materials/images/digest_2.pdf
- Черешнюк ГС, Черешнюк ЛВ, Ахмедова АА. Деякі питання підготовки лікарів-інтернів в сучасних умовах реформування системи охорони здоров'я. В: Мороз ВМ, редактор. Тези доповідей навч.-метод. конф. Підготовка медичних кадрів у сучасних умовах реформи системи охорони здоров'я України; 2017 Лют 15; Вінниця. Вінниця; 2017, с. 3-6.

АКТУАЛЬНОСТЬ ГОСУДАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ПОДДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ВРАЧЕЙ УКРАИНЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

М.Н. Киселёва

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

Резюме. В условиях стремительного развития современной медицины поиск и внедрение новейших информационных технологий, новых подходов к изучению диагностического и лечебного процесса заболеваний имеют особенное значение. Появляются новые требования к программе подготовки врачей-интернов, с использованием в процессе подготовки современных технологий, которые широкодоступны и используются в подготовке врачей за рубежом, особенно в странах высокого уровня экономического развития.

Сейчас нельзя говорить об обеспечении надлежащего уровня квалификации врачей без использования современных дистанционных информационных технологий, создания и поддержания возможностей доступа к тренинговым центрам с широким набором симуляторов, виртуальных средств, которые позволят до тончайших деталей углубляться в любую клиническую ситуацию и успешно ее решать. Симуляционные курсы, приобретенный опыт в условиях непосредственного контакта с пациентами в профильных, ведущих государственных и зарубежных клиниках, дистанционное повышение уровня знаний должны быть обязательными этапами подготовки медицинских кадров. Указанные в статье способы повышения эффективности последипломного образования с применением современных инновационных технологий помогут существенно улучшить результативность усвоения как теоретической, так и практической части подготовки по каждой врачебной специальности. Учет требований к квалификации европейских врачей в учебном процессе последипломной подготовки украинских медицинских работников будет способствовать врачам, учиться и работать в едином профессиональном европейском пространстве.

Ключевые слова: инновация; образовательная инновация; инновационные методы обучения в последипломном образовании.

Контактна інформація:

Кисельова Марія Миколаївна - д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії і неонатології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).
Контактна адреса: вул. Дорога Кривчицька, 68/1, м. Львів, 79014, Україна.
Контактний телефон: +380971037777
e-mail: drmaria@online.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>
Researcher ID: Q-6735-2016

© М.М. Кисельова, 2018

ACTUALITY OF GOVERNMENTAL SUPPORT AND SUPPORT OF DEVELOPMENT OF DOCTORS OF UKRAINE IN MODERN CONDITIONS

Maria Kiselova

Danylo Haltsky Lviv National Medical
University
(Lviv, Ukraine)

Summary. In the conditions of the rapid development of modern medicine, the search and introduction of the latest information technologies, new approaches to the study of the diagnostic and treatment process of diseases are of great importance. There are new requirements for the internship training program, which is used in the process of developing modern technologies that are widely available and used in the training of doctors abroad, especially in high-level countries of economic development. At present, we can't talk about providing a proper level of qualification of doctors without the use of modern remote information technologies, creation and maintenance of access to training centers with a wide range of simulators, virtual means that will allow deeper details to go deeper into any clinical situation and solve it successfully. Simulation courses, experience gained in direct contact with patients in specialized, leading state and foreign clinics, and distance learning should be mandatory stages of training of medical personnel. Mentioned in the article ways of improving the efficiency of modern postgraduate education with the use of modern innovative technologies will significantly improve the effectiveness of assimilation as a theoretical and practical part of preparation for each medical specialty. Taking into account the requirements for the qualification of European doctors in the educational process of post-graduate training of Ukrainian medical workers will help doctors to study and work in a single professional European space.

Key words: Innovation; Educational Innovation; Innovative Methods of Teaching in Postgraduate Education.

Contact Information:

Kiselova Mariya - MD, Ph.D., Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Lviv National Medical University named after Danylo Haltsky (Lviv, Ukraine).
Contact address: Krivytska str., 68/1, Lviv, 79014, Ukraine.
Contact phone: +380971037777
e-mail: drmaria@online.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>
Researcher ID: Q-6735-2016

© M. Kiselova, 2018

Надійшло до редакції 14.09.2018
Підписано до друку 15.11.2018

UDC: 378.018.43:004:378.046-021.68
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.3

THE USAGE OF DISTANCE EDUCATION
POSSIBILITY IN POSTGRADUATE
EDUCATION

*O.S. Godovanets, O.I. Godovanets,
N.M. Chaikovska, Yu.O. Pavlov*

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

Summary: *The article analyzes modern methods of the pedagogical process using various information technologies. The possibility and effectiveness of training doctors at the postgraduate stage and additional training of students of medical universities by distance education method are indicated. This kind of study in medicine provides a convenient system for obtaining information and allows to expand the thematic range, reduce the training period, and at the same time not to lower the quality, due to the possibility of using almost all forms of training, including independent work in the electronic library.*

Keywords: *Distance Learning; Postgraduate Education.*

The article analyzes modern methods of the pedagogical process using various information technologies. The possibility and effectiveness of training doctors at the postgraduate stage and additional training of students of medical universities by distance education method are indicated. The distance education in medicine provides a convenient system for obtaining information and allows to expand the thematic range, reduce the training period, and at the same time not to lower the quality, due to the possibility of using almost all forms of training (including independent work in the electronic library).

One of the peculiarities of the modern pedagogical process is the widespread use of various information techniques. The use of computers and the internet has become an integral part of higher education. Modern network technologies allow a teacher and a student to conduct training when they are outside the educational establishment. Currently, distance education is becoming increasingly widespread in the world. High technology in education has not bypassed medicine. This type of education embraces higher education the most.

Qualitative medical education requires the use of innovative learning technologies. They allow transferring the learning process to a qualitatively higher level. It results in a reorientation of traditional education to a fundamentally new level, where the role of the student changes: he becomes an active participant in the educational process.

Students of medical universities in the process of distance learning should receive the comprehensive technical knowledge required in their future practice. Most of the knowledge cannot be found in printed sources. In order to comprehend the subject thoroughly, students rely on various additional resources. Today, distance education allows designing and creating information tools that can ease these difficulties in the preparation of any discipline.

Distance education is an alternative to additional education of doctors. Remote access to information for rural medicine is particularly appropriate. In rural areas, the electronic medical library can be one of the most effective ways to use information progress in clinical practice.

However, the question arises "Is the distance learning possible in medicine?". Is it possible to develop clinical skills in a distance course without integrated training directly with the teacher?

Unlike humanitarian disciplines, visualization plays a key role in acquiring doctor's knowledge while

studying any medical specialty. It is impossible to imagine acquiring knowledge of anatomy without working in sectional studies, the study of histology without working with microslides, the study of surgery without observing operations, etc. The description of the radiological picture of pneumonia can be seen many times in the manuals, but still will not be remembered. But it is enough to see the radiograph once and remember it for life.

There is no doubt that teaching a doctor practical skills requires traditional contact with instructors, but all theoretical training and decision-making exercises can take place in a distant form. Distance learning is not synonymous with "extramural education". It differs from extramural education by a more convenient system of information delivery and the use of new technologies in the learning process, which allows broadening the geography of the course participants and extending the thematic range of courses taught without reducing their quality.

Psychological and pedagogical researches show that the use of electronic educational systems with means of visualization facilitates more successful perception and memorization of educational material. This is due to the activation of simultaneous work of both hemispheres: the left hemisphere usually works in the traditional form of training, and the right hemisphere, responsible for the figurative and emotional perception of the proposed information, is activated when visualized. The result is a creative and professional development of the physician's personality.

Distance education reduces the time of study due to the speed of communication between the teacher and the student, as well as the possibility of using almost all forms of learning (including independent work in an electronic library) [4]. When distance learning students independently regulate the training time required for mastering the study material, tests and the exam within the given period of study.

The implementation of distance learning technologies has particularly affected the postgraduate education of doctors.

A doctor is learning all his life. This is the specifics of the profession. A physician should upgrade his qualification at least once in five years, after which the certificate of professional activity for the next five years can be prolonged. The desire of the specialist to improve knowledge sets the task for educational institutions to optimize the educational process, taking into account both national traditions and principles developed and tested by the international community.

Since most doctors graduated from the higher education establishments more than five years ago, there is a need to build a modular system that allows you to update the theoretical knowledge of medical science to master the practical part of the specialty being studied. In particular, the study of the pathology of a particular disease includes a set of documents (electronic lectures) from anatomical and physiological features, which consists of the following modules: anatomy, physiology, morphology. The lecture on the modern methods of research includes modules with laboratory, instrumental and other types of diagnostics. The notes are represented by illustrative material: tables, drawings, diagrams, algorithms for diagnosis and treatment, photographs of micro- and macro specimens, radiographs, data from computed tomography, etc. All these visual means allow mastering the material better.

The training may be carried out in different ways:

- on-line using the target audience with the help of webinars;
- of-line, where each employee can individually form his or her own training schedule, both in work and in free time;
- mixed - a way to use target audiences for lectures and introductory courses for individually consolidating practical skills.

The organization of distance learning of medical staff at postgraduate and pregraduate education departments includes the following main points:

- definition of courses according to which distance education will be conducted;
- development of the curriculum for distance learning courses;
- group formation;
- distribution of the printed materials on the subject of courses;
- basic knowledge control of the group members.
- a formative assessment of knowledge through testing is conducted during several times per cycle of training,
- short-term seminar and final control.

Advantages of distance education in postgraduate education:

- the qualitative and accessible education is guaranteed;
- opportunity to study at the place of residence. This

References

1. Bojchuk TM, Gerush IV, Khodorovskij VM. Dosvid vprovadzhennya informacijno-komunikacijnyx texnologij u navchalnomu procesi Bukovynskogo derzhavnogo medychnogo universytetu. Medychna osvita. 2012;2:64-7. doi: <https://doi.org/10.11603/me.v0i2.1280> (in Ukrainian).
2. Kmet, O., Filipets, N., Kyshkan, I., Kmet, T., Shunkaryuk, V. (2018). Suchasni pidxody` shhodo yakisnoyi pidgotovky` studentiv-stomatologiv do skladannya farmakologiyi na licenzijnomu integrovanomu ispy`ti «KROK 1». Klinichna ta eksperymetal'na patologiya, 17(2). doi:<http://dx.doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.2.64.2018.28> (in Ukrainian).
3. Khodorovskij, G., Tkachuk, S., Shvecz, V., Tymofijchuk, I., Semenenko, S. (2015). Stanovlennya, rozvytok, suchasnyj stan i perspektyvy-navchalno-metodychnoyi roboty kafedry fiziologiyi Bukovynskogo derzhavnogo medychnogo universytetu. Klinichna ta eksperymetalna patologiya, 13(4). doi:<http://dx.doi.org/10.24061/1727-4338.XIII.4.50.2014.38> (in Ukrainian).
4. Boreyko, L., Semenenko, S., Tymofijchuk, I., & Slobodian, X. (2018). The role of a teacher in the upbringing of professional and personal qualities of students. Clinical & Experimental Pathology, 16(4). doi:<http://dx.doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.4.62.2017.23>

will expand the range of doctors, especially from rural areas, where insufficient staffing does not allow a break at work for a long time;

- saving time and financial costs. Particularly effective for the preparation of full-time and time-limited doctors;
- use of modern information systems: educational social networks, electronic libraries, online conferences, master classes, testing;
- direct contact with well-known national and foreign specialists: webinars, video conferences, telephone consultations, professional on line training;
- archiving of acquired knowledge.

However, there are certain difficulties that must be taken into account when introducing distance learning into the educational process.

First, distance learning requires significant skilled labor to develop and produce programs that guarantee the high quality of training and, secondly, in our opinion, the most important thing is to ensure the control of the clinical experience. In distance learning, it is difficult to develop clinical skills without integrated learning. The effectiveness and necessity of this direction in medicine requires further improvement and expansion of the use range.

One of the possible methods for the effectiveness of distance learning in medicine is telemedicine (video conferencing, video consultation, etc.). Today, telemedicine has become an integral part of highly professional training in surgery, obstetrics, therapy, cardiology.

Thus, there is an opportunity to get advice on complex patients from leading scientists, specialists of federal clinics, far abroad in real time. These consultations allows doctors to make changes in the diagnostic and therapeutic process, to introduce new therapeutic techniques, to transfer a significant amount of medical literature, which, of course, is an important factor in improving the quality of professional training of medical personnel by virtue of its efficiency and familiarizing health professionals with new knowledge and skills.

All the suggested below conclude that the use of distance learning in medical education can effectively solve current educational tasks of the present: lifelong learning, continuous professional training, a study "without borders" and in interactive mode.

ВИКОРИСТАННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ У ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ

*О.С. Годованець, О. І. Годованець,
Н.М. Чайковська, Ю.О. Павлов*

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

Резюме. У статті проведено аналіз сучасних методик педагогічного процесу з використанням різноманітних інформаційних технологій. Вказана можливість та ефективність навчання лікарів на післядипломному етапі та додаткової підготовки студентів медичних ВУЗів з використанням методом дистанційної освіти. Цей вид навчання в медицині не тільки забезпечує зручну систему отримання інформації, але й дозволяє розширити тематичний діапазон, скоротити час навчання, не знижуючи якості, завдяки можливості використання майже всіх форм навчання, у тому числі, самостійної роботи в електронній бібліотеці.

Ключові слова: дистанційне навчання; післядипломна освіта.

Контактна інформація:

Годованець Олексій Сергійович - кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: площа Театральна, 2, г. Чернівці, 58000, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 6508446.

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

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

ResearcherID: B-1224-2017

© O.S. Godovanets, O.I. Godovanets,
N.M. Chaikovska, Yu.O. Pavlov

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ОБРАЗОВАНИИ

*А.С. Годованец, О.И. Годованец,
Н.М. Чайковская, Ю.О. Павлов*

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

Резюме.

В статье проведен анализ современных методик педагогического процесса с использованием разнообразных информационных технологий. Показана возможность и эффективность обучения врачей на последипломном этапе и дополнительной подготовки студентов медицинских ВУЗов методом дистанционного обучения. Этот вид обучения в медицине не только обеспечивает удобную систему получения информации, но и позволяет расширить тематический диапазон, сократить время обучения, не снижая качества, благодаря возможности использования почти всех форм обучения, в том числе, самостоятельной работы в электронной библиотеке.

Ключевые слова: дистанционное обучение; последипломное образование.

Contact Information:

Godovanets Oleksii - MD, PhD, Associate professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Phone: +38 (050) 5606138.

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

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

ResearcherID: B-1224-2017

© O.C. Годованець, О. І. Годованець,
Н.М. Чайковська, Ю.О. Павлов, 2018

Надійшло до редакції 14.07.2018
Підписано до друку 15.11.2018

**РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ /
RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC - RESEARCH**УДК 616.12-008.28-073:612.22-073.763.5-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.4КАРДІОЛОГІЧНІ «ЗНАХІДКИ»
У АСИМПТОМАТИЧНИХ ДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**В.А. Шелевицька***, **І.В. Шелевицький****,
Т.К. Мавропуло*

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» *
(м. Дніпро, Україна)
Криворізький економічний інститут Державного вищого навчального закладу** «Київський національний економічний університет імені Вадима Гетьмана»
(м. Кривий Ріг, Україна)

Резюме: Клінічне обстеження є основним у виявленні патології серця у новонароджених дітей. Чутливість оцінки серцевих шумів у діагностиці вроджених вад складає до 88%. Але виявлення шуму носить досить суб'єктивний характер і залежить від майстерності та досвіду лікаря. Суттєво розширяє можливості аускультативної діагностики структурних аномалій серця використання електронного стетоскопу з одночасним цифровим записом серцевих звуків та їх комп'ютерним аналізом.

Мета. Вивчення структури ехокардіографічних симптомів у клінічно здорових доношених новонароджених дітей в співставленні з даними електронної аускультативної.

Матеріали і методи. Обстежені 195 здорових доношених дітей, у яких пренатально не було виявлено будь-яких структурних особливостей серця та великих судин. Не визначалися будь-які патологічні зміни при традиційній аускультативній після народження. Протягом перших 5-ти діб життя була проведена доплерехокардіографія, диференційована пульсоксиметрія та електронна аускультативна. Аналіз отриманих фонокардіограм здійснювався за допомогою комп'ютерної програми «Hearttone-D» з аналізом 17 параметрів I і II тону та 16 параметрів проміжків між тонами у п'яти стандартних точках вислуховування.

Результати. При проведенні доплерехографічного дослідження у всіх дітей було виявлено функціонує овальне вікно з розміром від 2 до 4,5 мм. Виявлено 5 дітей (2,6 %) із дефектами міжшлуночкової перетинки малих розмірів. Ознаки відкритої артеріальної протоки (ВАП) протягом періоду спостереження виявлялись у 54 (27,6%) новонароджених. Показники пульсоксиметрії новонароджених знаходилися у межах 96-99%.

Для комп'ютерного аналізу було відібрано 27 фонокардіограм новонароджених дітей із ВАП та 28 фонокардіограм новонароджених, у яких артеріальна протока на момент дослідження не функціонувала. Критерій включення – розміри функціонуючого овального вікна 2,5-3,0 мм, відсутність будь-яких структурних аномалій серця, якість запису фонокардіограми (відсутність сторонніх звуків). Найбільша статистично значима різниця між параметрами аудіограм (максимальна амплітуда I тону, середнє значення II тону, середній модуль амплітуди на першому проміжку, середній модуль амплітуди в останній четверті другого проміжку, ширина другого проміжку) реєструвалась у II точці вислуховування.

Висновки. Клінічно «німа» на момент обстеження ВАП виявляється при електронній аускультативній і з найвищою статистичною значущістю характеризується параметрами, зареєстрованими у II точці вислуховування.

Ключові слова: новонароджені; шуми серця; електронна аускультативна; комп'ютерний аналіз; ехокардіографія.

Вступ

Клінічне обстеження, незважаючи на наявність численних інструментальних методів діагностики, є основним у виявленні патології серця у новонароджених дітей. Однак, клінічний скринінг виявляє далеко не всі вроджені вади серця, чутливість оцінки серцевих шумів у діагностиці вроджених вад складає до 88% у випадку, коли реєструються гучні, пансистолічні, діастолічні або безперервні шуми [1,2,3].

До третини новонароджених дітей у перші дні життя можуть мати серцеві шуми, але менш ніж 1% із них мають вроджену ваду серця. Згідно інших даних, кардіологічні симптоми можуть виявлятися у 10% тих дітей, які мали серцеві шуми в ранньому неонатальному періоді [4,5,6]. Більшість цих шумів виникають внаслідок турбулентних потоків при гемодинамічних змінах, характерних для перехідної циркуляції і спонтанно зникають. Такі шуми вважають «фізіологічними». І навпаки, шум може бути єдиним серйозним

проявом вродженої вади серця. Виявлення шуму носить досить суб'єктивний характер і залежить від майстерності та досвіду експерта. Серцевий шум характеризується відношенням до серцевого циклу, місцем вислуховування, формою, якістю, висотою, інтенсивністю. Задача неонатолога – не тільки зареєструвати, а й оцінити шум [2].

Більша частина фізіологічних шумів є вторинними при стенозі гілок легеневої артерії, трикуспідальній регургітації та відкритій артеріальній протоці (ВАП) [7].

У доношених новонароджених дітей в фізіологічних умовах функціональне закриття артеріальної протоки відбувається незабаром після народження, однак різні патологічні ситуації потенційно можуть призвести до затримки закриття протоки, провокуючи нестабільність стану дитини внаслідок шунтування крові з аорти в легеневу артерію, посилення легеневого кровотоку, і, потенційно, застійної серцевої недостатності. ВАП розглядається як можлива причина дихальних розладів, апное, внутрішньошлуночкових крововили-

вів. На відміну від недоношених новонароджених, клінічна значимість ВАП у доношених дітей мало вивчена. ВАП протягом 48 годин життя діагностується у 62% новонароджених дітей, які перенесли асфіксію при народженні. ВАП, особливо середніх та великих розмірів, є додатковим фактором, який викликає міокардіальну дисфункцію та легеневу гіпертензію. ВАП у доношених немовлят, який зберігається після першого тижня життя, асоціюється з вродженою вадою серця [8-10].

Серед всіх методів діагностики, які використовуються для діагностики ВАП, «золотим стандартом» є двовірна ехокардіографія із кольоровою доплерометрією [11, 12]. Однак, вона не завжди є доступною, особливо у країнах із обмеженими можливостями. Окрім того, одне ультразвукове дослідження може дати лише тимчасову інформацію про гемодинамічний статус, який постійно змінюється протягом перехідного періоду. У ВАП є певні аускультативні особливості, але вона може й не мати будь-яких аускультативних проявів (у 11%). Це група так званих німих, або «тихих» потоків [13]. Суттєво розширяє можливості аускультативної діагностики структурних аномалій серця використання електронного стетоскопу, з одночасним цифровим записом серцевих звуків та їх аналізом [14,15].

Тож, метою роботи було вивчення структури ехокардіографічних симптомів у клінічно здорових доношених новонароджених дітей в співставленні з даними електронної аускультативної.

Матеріали і методи

На першому етапі роботи було проведено клініко-ехокардіографічне обстеження 195 здорових доношених дітей, у яких пренатально не було виявлено будь-яких структурних аномалій серця та великих судин. Не визначалися будь-які патологічні зміни при традиційній щоденній аускультативній серця після народження.

За ваговою категорією новонароджені розподілилися наступним чином: 2000-2499 г – 4 дитини (2%), 2500-2999 г - 34 (17,4%), 3000-3499 г - 73 (37,4%), 3500-3999 г - 61 (31,2%), 4000 г та більше - 23 (11,8%).

Протягом перших 5-ти діб життя була проведена доплерокардіографія. В перші 24 години життя були обстежені 25 дітей (12,8%), в 24-48 годин – 90 (46,2%), в 48-72 годин - 55 (28,2%), після 72 годин

– 25 дітей (12,8%). Більшість дітей були обстежені в 24-72 години життя (73,4 %). Доплерокардіографія виконувалась ультразвуковим сканером Z.ONE.Ultra фірми ZONARE за уніфікованою методикою. Разом проводилася диференційована пульсоксиметрія пульсоксиметром UTAS OXY200.

Паралельно проводилася електронна аускультативна серця та запис серцевих звуків. Процедура здійснювалася під час сну, або за умови відсутності крику та підвищеної рухливості дитини. Для запису аудіограм використовувався цифровий стетоскоп Thinklabs Model ds32a+ у режимі підсилення звуку та звуженого сектора вислуховування, із акустичним контролем через навушники стетоскопу. Запис звуку здійснювався на цифровий диктофон Sony-ICD-UX71. Аускультативна проводилася у 5 стандартних точках. Тривалість запису у кожній точці становила біля 5 секунд для отримання біля 10 серцевих циклів.

Аналіз отриманих фонокардіограм здійснювався за допомогою комп'ютерної програми «Hearttone-D» і складався із декількох етапів [16]. Перший етап – виділення стабільних фрагментів в точках запису. Фрагменти мають включати не менше 5-6-ти серцевих циклів, вибір серцевих циклів відбувається автоматично (можливий аналіз і одного-двох серцевих циклів). Другий етап – автоматичне виявлення тонів серця у фрагментах. Третій етап – розрахунок і оцінка параметрів серцевих тонів після їх ідентифікації. Для аналізу тонів здійснювався пошук точок максимуму, мінімуму, перетину нульового рівня й точок перелому (рис. 1) й виділялись: ширина I тону (s1_width); енергія I тону (s1_energy); середні значення всіх максимумів I тону (s1_a_max), мінімумів I тону (s1_a_min); максимальне по модулю значення I тону та його положення (s1_max_a, s1_max_t); асиметрія положення максимуму відносно ширини I тону (s1_skewnes); кількість переломів, максимумів, мінімумів, нулів I тону (s1_n_broken, s1_n_max, s1_n_min, s1_n_zero); середні значення відстані між максимумами, мінімумами, нулями I тону (s1_mean_dt_max, s1_mean_dt_min, s1_mean_dt_zero); середньоквадратичне відхилення відстані між максимумами, мінімумами, нулями I тону (s1_std_dt_max, s1_std_dt_min, s1_std_dt_zero). Такі ж параметри виділялись для другого тону – s2.

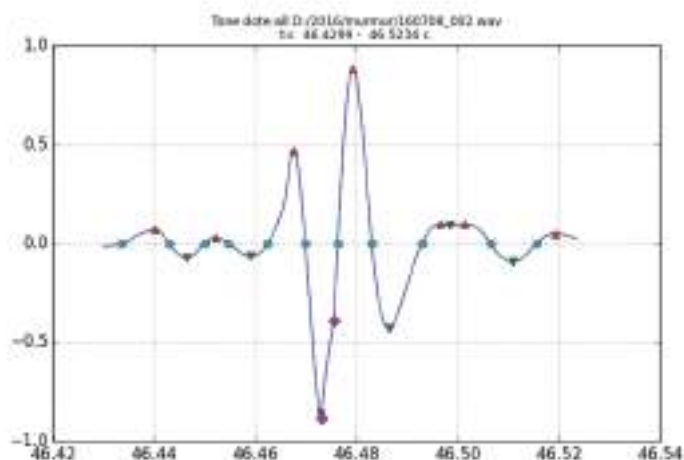


Рис.1. Особливі точки аналізу фонокардіограми тону серця: кружки - нулі, ромби - переломи, трикутник вгору - максимум, трикутник вниз - мінімум

Для аналізу наявності чи відсутності шуму між тонами проміжок між тонами поділено на чотири рівних фрагменти з визначенням певних параметрів окремо на кожному. Позначення проміжку між першим і другим тонами – $m1$, між другим і першим – $m2$. Використовувалися такі параметри, як ширина проміжку: $m1_width$; $m2_width$; сумарна зважена енергія на проміжку $m1_energy$, $m2_energy$; сумарна зважена енергія на фрагментах $m1_en_1/4$, $m2_en_1/4$, $m1_en_2/4$, $m2_en_2/4$, $m1_en_3/4$, $m2_en_3/4$, $m1_en_4/4$, $m2_en_4/4$; кількість нулів $m1_n_zero$, $m2_n_zero$; частота нулів $m1_frq_zero$ частота, $m2_frq_zero$; середні значення модуля амплітуд $m1_mean$, $m2_mean$, $m1_mean_1/4$, $m2_mean_1/4$, $m1_mean_2/4$, $m2_mean_2/4$, $m1_mean_3/4$, $m2_mean_3/4$, $m1_mean_4/4$, $m2_mean_4/4$. Огинаюча модуля амплітуд апроксимується ква-

дратичним поліномом оцінюючи внесок константи $m1_a0$, $m2_a0$; прямої $m1_a1$, $m2_a1$; параболи $m1_a2$, $m2_a2$ (рис.2).

Результати і їх обговорення

До моменту виписки із пологового будинку діти мали задовільний клінічний стан. При рутинному клінічному обстеженні не виявлялись будь-які ознаки гемодинамічних порушень.

Показники пульсоксиметрії новонароджених знаходилися у межах 96-99%. При проведенні доплерографічного дослідження у всіх дітей було виявлене функціонуюче овальне вікно. Розмір потоку становив: $\leq 2,5$ мм – у 41 дитини (21,2%), ≤ 3 мм – у 97 (50,2%), $\leq 3,5$ мм – у 38 (19,6%), ≤ 4 мм – у 16 (8,2%), більше 4 мм – у 1 (0,52%).

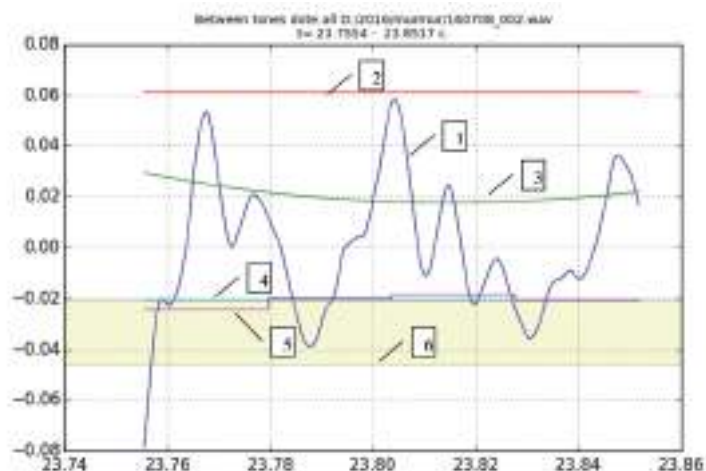


Рис.1. Параметри фонокардіограми проміжку між тонами (1 - аудіограма, 2 - середня енергія, 3-парабола модуля огинаючої, 4 - середня амплітуда, 5 - середня амплітуда в четвертях, 6 – середньсвадратичне відхилення модуля амплітуд)

Серед усіх обстежених дітей виявлено 5 дітей (2,6%) із дефектами міжшлункової перетинки малих розмірів, у однієї із них функціонувала артеріальна протока (дитина була обстежена на 12 годині життя). Не виявлялись достовірні ознаки прискорення кровотоку трикуспідального та пульмонального клапанів, дилатації правих відділів серця в порівнянні з віковими нормативами.

Ознаки ВАП протягом періоду спостереження виявлялись у 54 (27,6%) новонароджених: на першу добу у 16 (68%) новонароджених цього віку, на другу добу – у 23 (25,5%), третю – 9 (16,9%), після третьої доби – 5 (20%) у 2 із яких протока продовжувала функціонувати після 6 місяця життя. Відмічається відсутність достовірної відмінності частоти виявлення ВАП на другу-третю добу ($p > 0,05$, підрахунок критерію Фішера). Функціонуюча артеріальна протока на момент обстеження за доплерокардіографічними ознаками характеризувалась як гемодинамічно незначуща.

Зважаючи на представлені дані, а саме частоту виявлення ВАП, наступним етапом роботи було дослідження діагностичної значущості комп'ютерного аналізу серцевих звуків у цих пацієнтів. Для комп'ютерного аналізу було відібрано 27 фонокардіограм новонароджених дітей із ВАП та 28 фонокардіограм новонароджених, у яких артеріальна протока на момент дослідження не функціонувала. Критерій включення – розміри функціонуючого овального вікна

2,5-3,0 мм, відсутність будь-яких структурних аномалій серця, якість запису фонокардіограм (відсутність сторонніх звуків).

Статистична обробка даних проводилась шляхом визначення відмінностей параметрів із застосуванням двовибіркового t критерію Стьюдента після попередньої перевірки нормальності розподілу. У таблиці 1 показано різницю у значеннях параметрів для групи без ВАП та із ВАП та відповідні значення t критерію.

В цілому спостерігається досить складна картина відмінностей, статистично значимими різниці спостерігаються в амплітудах тонів, амплітудах проміжків та ширині другого проміжку. З метою клінічної інтерпретації отриманих даних параметрів фонокардіограм було застосовано класифікацію методом опорних векторів (support vector machines, SVM). Для налаштування методу опорних векторів використано методи машинного навчання пакету scikit-learn. При виборі параметрів для класифікації орієнтувалися на максимальне значення критерію Стьюдента. Тому були обрані параметри серцевих звуків у другій точці вислуховування. Це параметри I і II тону – $s1_max_a$ (максимальна амплітуда I тону), $s2_a_min$ (середнє значення II тону), параметри проміжків між тонами $m1_mean$ (середній модуль амплітуди на першому проміжку), $m2_mean$ 4/4 (середній модуль амплітуди в останній четверті другого проміжку), $m2_width$ (ширина другого проміжку). Навчання алгоритму відбува-

лося на навчальній вибірці, яка включала 128 періодів серцевих звуків у другій точці без ВАП і 138 періодів з ВАП. Для оцінки характеристик точності методу застосовано дев'ятикратну перевірку перехресним методом з випадковим поділом вибірки на 20 клас-

терів. В підсумку отримано SVC класифікатор з наступними статистичними характеристиками: точність (accuracy: ACC) 87,9% $\sigma=1,1\%$, чутливість (sensitivity or true positive rate: TPR) 83,3% $\sigma=1,6\%$, специфічність (specificity or true negative rate: TNR) 91,0% $\sigma=1,3\%$.

Таблиця 1

Різниця між середніми значеннями параметрів (Δm) фонокардіограми новонароджених без ВАП і з ВАП та значення t критерія Стюдента

| Проміжки | Точка вислуховування | одиниці | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
|-------------|----------------------|---------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | | Δm | t | Δm | t | Δm | t | Δm | t | Δm | t |
| | | | | | | | | | | | | |
| s1 | s1 a max | | 0,080 | 4,29 | 0,150 | 9,36 | 0,184 | 7,97 | 0,181 | 7,80 | 0,190 | 8,33 |
| | s1 a min | | -0,061 | 2,50 | -0,164 | 9,19 | -0,201 | 8,54 | -0,166 | 6,44 | -0,202 | 7,92 |
| | s1 energy | | 0,329 | 1,79 | 0,735 | 6,50 | 1,076 | 6,59 | 1,364 | 6,05 | 1,518 | 7,92 |
| | s1 max a | | 0,092 | 3,25 | 0,175 | 9,50 | 0,213 | 8,50 | 0,185 | 7,06 | 0,223 | 9,13 |
| | s1 max t | mc | 1,019 | 4,91 | -0,170 | 0,19 | -0,827 | 0,81 | -0,021 | 0,02 | -2,767 | 2,86 |
| | s1 mean dt | mc | 0,240 | 1,40 | 0,116 | 0,37 | -0,094 | 0,38 | -0,390 | 1,18 | -0,034 | 0,12 |
| | s1 mean dt | mc | 0,189 | 0,87 | 0,055 | 0,17 | 0,062 | 0,24 | -0,290 | 0,87 | -0,103 | 0,36 |
| | s1 mean dt | mc | 0,128 | 3,92 | -0,220 | 0,96 | -0,136 | 0,81 | -0,081 | 0,46 | -0,216 | 1,16 |
| | s1 n broken | | -0,101 | 2,61 | 0,319 | 3,84 | 0,641 | 3,39 | 0,358 | 1,41 | -0,072 | 0,29 |
| | s1 n max | | -0,311 | 3,41 | 0,065 | 0,20 | -0,478 | 1,44 | 0,373 | 1,03 | -0,535 | 1,66 |
| | s1 n min | | -0,319 | 3,78 | -0,006 | 0,02 | -0,306 | 0,92 | 0,342 | 0,94 | -0,542 | 1,67 |
| | s1 n zero | | 0,062 | 2,22 | 0,167 | 0,50 | -0,309 | 1,00 | 0,329 | 1,04 | -0,414 | 1,48 |
| | s1 skewnes | | 0,026 | 0,90 | 0,008 | 0,46 | 0,010 | 0,52 | -0,018 | 1,01 | -0,027 | 1,42 |
| | s1 std dt m | mc | 0,099 | 3,55 | -0,026 | 0,12 | -0,185 | 1,02 | -0,183 | 0,98 | -0,741 | 3,88 |
| | s1 std dt m | mc | 0,132 | 4,29 | -0,087 | 0,41 | 0,119 | 0,72 | -0,117 | 0,64 | -0,518 | 2,99 |
| | s1 std dt ze | mc | 0,364 | 2,61 | 0,037 | 0,25 | -0,094 | 0,87 | 0,184 | 1,84 | 0,004 | 0,03 |
| s1 width | mc | 0,778 | 5,83 | 0,463 | 0,25 | -3,196 | 1,84 | 1,514 | 0,86 | -3,992 | 2,38 | |
| m1 | m1 a0 | | 0,002 | 2,60 | 0,013 | 8,18 | 0,010 | 6,17 | 0,007 | 5,14 | 0,007 | 3,53 |
| | m1 a1 | | 0,019 | 0,88 | -0,098 | 3,72 | -0,097 | 2,73 | -0,084 | 2,70 | -0,026 | 0,62 |
| | m1 a2 | | -0,171 | 0,21 | 0,496 | 3,14 | 0,748 | 2,82 | 0,658 | 2,52 | 0,251 | 0,99 |
| | m1 en 1/4 | | 4,248 | 3,18 | 36,862 | 5,11 | 21,660 | 4,77 | 10,171 | 4,15 | 25,821 | 2,68 |
| | m1 en 2/4 | | 6,846 | 1,97 | 20,268 | 4,73 | 14,423 | 5,39 | 7,391 | 4,27 | 22,555 | 2,49 |
| | m1 en 3/4 | | 4,324 | 1,51 | 23,185 | 5,64 | 14,515 | 6,09 | 7,034 | 4,29 | 24,059 | 3,33 |
| | m1 en 4/4 | | -3,387 | 1,69 | 27,357 | 5,79 | 19,467 | 4,04 | 11,013 | 4,45 | 18,105 | 3,91 |
| | m1 energ(m) | | 12,03 | 2,59 | 107,69 | 6,45 | 70,07 | 6,34 | 35,62 | 5,27 | 90,60 | 3,90 |
| | m1 frq zero | Гц | 15,17 | 5,94 | -22,25 | 0,90 | 18,46 | 1,37 | 15,90 | 2,04 | 9,14 | 1,38 |
| | m1 mean | | 0,002 | 1,65 | 0,009 | 9,17 | 0,008 | 8,23 | 0,005 | 6,03 | 0,007 | 4,96 |
| | m1 mean 1/4 | | 0,002 | 2,58 | 0,011 | 8,81 | 0,009 | 6,96 | 0,005 | 5,49 | 0,007 | 3,87 |
| | m1 mean 2/4 | | 0,003 | 1,51 | 0,008 | 7,54 | 0,007 | 7,05 | 0,004 | 5,76 | 0,006 | 4,39 |
| | m1 mean 3/4 | | 0,002 | 0,62 | 0,009 | 7,94 | 0,007 | 7,82 | 0,004 | 5,47 | 0,007 | 4,29 |
| | m1 mean 4/4 | | 0,001 | 1,06 | 0,009 | 7,78 | 0,008 | 6,95 | 0,005 | 5,12 | 0,007 | 4,78 |
| | m1 n zero | | 4,989 | 1,84 | -3,754 | 0,71 | 2,270 | 0,82 | 3,739 | 1,66 | 1,636 | 1,10 |
| | m1 width | mc | 10,98 | 8,34 | 9,283 | 1,33 | -4,638 | 0,70 | -0,862 | 0,14 | -1,755 | 0,33 |
| s2 | s2 a max | | 0,069 | 6,68 | 0,105 | 4,67 | 0,157 | 7,17 | 0,153 | 6,65 | 0,214 | 7,31 |
| | s2 a min | | -0,097 | 4,21 | -0,143 | 6,28 | -0,171 | 7,48 | -0,126 | 5,80 | -0,199 | 6,66 |
| | s2 energy | | 0,604 | 3,72 | 0,937 | 4,20 | 1,222 | 6,57 | 1,177 | 4,95 | 2,858 | 7,12 |
| | s2 max a | | 0,098 | 5,18 | 0,140 | 5,91 | 0,196 | 8,12 | 0,171 | 7,06 | 0,227 | 7,39 |
| | s2 max t | mc | -1,535 | 1,29 | -0,002 | 1,17 | -0,002 | 1,50 | -0,001 | 0,84 | 0,000 | 0,01 |
| | s2 mean dt | mc | 0,088 | 3,29 | 0,456 | 0,93 | 0,050 | 0,14 | -0,478 | 1,30 | 1,137 | 3,16 |
| | s2 mean dt | mc | 0,256 | 3,00 | 0,609 | 1,25 | -0,238 | 0,64 | -0,272 | 0,75 | 1,610 | 4,23 |
| | s2 mean dt | mc | 0,659 | 4,84 | -0,365 | 1,28 | 0,358 | 1,52 | 0,258 | 1,19 | -0,040 | 0,17 |
| s2 n broken | | -0,080 | 3,18 | 0,184 | 1,26 | 0,205 | 1,15 | 0,207 | 1,00 | 0,979 | 2,80 | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---------------|----|--------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|--------|-------------|--------|-------------|
| | s2_n_max | | -0,202 | 0,23 | -0,580 | 0,73 | 0,768 | 1,86 | 0,863 | 2,26 | -0,919 | 2,76 |
| | s2_n_min | | -0,097 | 0,56 | -0,632 | 0,79 | 0,789 | 1,85 | 0,741 | 1,89 | -0,768 | 2,21 |
| | s2_n_zero | | -0,408 | 3,69 | -0,730 | 0,60 | 0,562 | 1,23 | -0,080 | 0,29 | 0,715 | 2,67 |
| | s2_skewnes | | -0,024 | 0,71 | -0,039 | 2,17 | -0,050 | 2,41 | -0,017 | 1,11 | -0,013 | 0,80 |
| | s2_std_dt_ma | mc | 0,144 | 3,10 | 0,023 | 0,10 | 0,215 | 1,05 | -0,501 | 2,39 | -0,035 | 0,16 |
| | s2_std_dt_mi | mc | 0,237 | 2,61 | -0,140 | 0,59 | 0,224 | 1,04 | -0,180 | 0,82 | 0,274 | 1,21 |
| | s2_std_dt_zer | mc | 0,039 | 0,23 | 0,186 | 1,27 | 0,506 | 4,02 | 0,043 | 0,37 | 0,226 | 1,77 |
| | s2_width | mc | 1,331 | 3,17 | 1,234 | 0,41 | 3,974 | 1,76 | 2,014 | 1,12 | 4,430 | 2,02 |
| m2 | m2_a0 | | 0,005 | 0,19 | 0,010 | 6,78 | 0,013 | 8,63 | 0,007 | 5,50 | 0,012 | 5,93 |
| | m2_a1 | | -0,050 | 0,43 | -0,035 | 0,92 | -0,127 | 3,39 | -0,065 | 1,67 | -0,176 | 3,31 |
| | m2_a2 | | 0,189 | 0,19 | 0,287 | 0,87 | 0,528 | 1,75 | 0,402 | 1,25 | 1,095 | 2,40 |
| | m2_en 1/4 | | 16,29 | 0,55 | 16,553 | 5,10 | 31,848 | 2,62 | 8,594 | 5,20 | 24,603 | 4,50 |
| | m2_en 2/4 | | 9,496 | 0,16 | -6,410 | 0,45 | 16,372 | 3,48 | 3,906 | 2,38 | 15,048 | 1,78 |
| | m2_en 3/4 | | -0,169 | 0,11 | 15,904 | 5,01 | 12,969 | 3,32 | 6,341 | 2,01 | 10,485 | 2,78 |
| | m2_en 4/4 | | 3,302 | 2,64 | 13,624 | 6,03 | 9,310 | 4,12 | 4,681 | 4,13 | 11,884 | 2,69 |
| | m2_energy(m | | 28,97 | 0,29 | 39,680 | 2,28 | 70,510 | 3,57 | 23,531 | 4,11 | 62,031 | 3,87 |
| | m2_frq_zero | Гц | 2,243 | 6,93 | -33,57 | 1,30 | 16,001 | 0,76 | 8,934 | 1,04 | -0,863 | 0,12 |
| | m2_mean | | 0,003 | 1,47 | 0,009 | 8,39 | 0,008 | 7,41 | 0,005 | 6,18 | 0,007 | 5,56 |
| | m2_mean 1/4 | | 0,005 | 0,31 | 0,010 | 7,86 | 0,011 | 8,31 | 0,006 | 6,27 | 0,011 | 6,15 |
| | m2_mean 2/4 | | 0,003 | 1,28 | 0,007 | 4,70 | 0,007 | 6,00 | 0,004 | 4,64 | 0,006 | 3,98 |
| | m2_mean 3/4 | | 0,003 | 1,27 | 0,010 | 8,17 | 0,006 | 5,39 | 0,005 | 4,98 | 0,006 | 4,40 |
| | m2_mean 4/4 | | 0,002 | 2,98 | 0,009 | 8,49 | 0,006 | 5,91 | 0,004 | 5,50 | 0,006 | 4,11 |
| | m2_n_zero | | -1,451 | 6,21 | -9,840 | 1,69 | -0,081 | 0,02 | 0,810 | 0,56 | -1,191 | 0,92 |
| | m2_width | mc | -10,03 | 1,54 | -17,216 | 3,68 | -14,854 | 3,34 | -4,234 | 0,83 | -5,057 | 1,08 |

Примітка. Статистично значимі різниці між параметрами у точках вислуховання виділені: кольором - значення t критерія Стьюдента, де ймовірність помилки першого роду менша за 0,05; жирним шрифтом - значення, де ймовірність помилки другого роду менша за 0,001.

Висновки

При проведенні ехокардіографічного обстеження асимптоматичних доношених новонароджених дітей протягом перших п'яти діб життя ознаки вродженої вади серця (дефекти міжшлункової перетинки) виявлені у 5 дітей (2,6 %).

Ознаки ВАП протягом періоду спостереження виявлялись у 54 (27,6%) новонароджених: на першу добу у 68% новонароджених цього віку. На другу-п'яту добу ВАП реєструвалась у 22% немовлят, причому до 1,2 % з них мали ознаки ВАП, які реєструвались до 6-місячного віку.

Метод комп'ютерного аналізу серцевих звуків (фонокардіограм, отриманих за допомогою електронного стетоскопу) показав, що наявність «клінічно німої» на момент обстеження ВАП з найвищою статистичною значущістю характеризується параметрами, зареєстрованими у II точці вислуховування: s1_max_a (максимальна амплітуда I тону), s2_a_min (середнє значення II тону), m1_mean (середній модуль амплітуди на першому

проміжку) m2_mean 4/4 (середній модуль амплітуди в останній чверті другого проміжку). Ці особливості є відмінними від «традиційної аускультативної характеристики» ВАП [4].

Перспективи подальших досліджень

Незважаючи на те, що «асимптоматична» ВАП лише в незначній кількості випадків може створювати суттєві гемодинамічні ефекти, наступним етапом роботи повинна бути розробка клінічно значущих скринінгових механізмів використання методу електронної аускультативної діагностики ВАП у дітей перед випискою з полового будинку.

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

Фінансова підтримка. Дослідження виконано за грантової підтримки Grand Challenges Canada.

Література

- Daniels SR. Heart murmurs in neonates. J Pediatr [Internet]. 2009[cited 2018 Sep 25];154(1):A2. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(08\)00989-X/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(08)00989-X/pdf) doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.11.021>.
- Mannarinao S, Codazzia AC, Diouf A, Falcone R, Chiapedib S. The neonatal heart murmur. Early Human Development. 2013;89(4):37-8.
- Mackie AS, Jutras LC, Dances AB, Rohlicek CV, Platt R, Béland MJ. Can cardiologists distinguish innocent from pathologic murmurs in neonates? J Pediatr [Internet]. 2009 cited 2018 Sep 28];154(1):50-4.e1. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(08\)00515-5/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(08)00515-5/fulltext) doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.06.017>.
- Manning D, Paweletz A, Robertson JL. Management of asymptomatic heart murmurs in infants and children. Paediatrics and Child Health. 2009;19(1):25-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2008.09.011>.

5. Gladman G. Management of asymptomatic heart murmurs. Paediatrics and Child Health. 2013;23(2):64-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2012.08.004>.
6. Niccolls C. Examination of the newborn: The innocent heart murmur. Journal of Neonatal Nursing. 2009;15(2):38-46. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnn.2008.09.002>.
7. Wyllie JP, Gupta S. Prophylactic and early targeted treatment of patent ductus arteriosus. Semin Fetal Neonatal Med. 2018;23(4):250-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.03.005>.
8. Lin YC, Huang HR, Lien R, Yang PH, Su WJ, Chung HT, et al. Management of patent ductus arteriosus in term or near-term neonates with respiratory distress. Pediatr Neonatol. 2010;51(3):160-5. doi: [https://doi.org/10.1016/S1875-9572\(10\)60030-7](https://doi.org/10.1016/S1875-9572(10)60030-7).
9. Shahidi M, Evazi G, Afkhamzadeh A. Echocardiographic evaluation of cardiovascular complications after birth asphyxia in term neonates. Pak J Med Sci. 2017;33(5):1220-4. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.335.12849>.
10. Dice JE, Bhatia J. Patent ductus arteriosus: an overview. J Pediatr Pharmacol Ther. 2007;12(3):138-46. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-12.3.138>.
11. Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. Indian J Pediatr. 2015;82(1):53-60. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1646-6>.
12. Evans N, Malcolm G, Osborn D, Kluckow M. Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. Neo Rev [Internet]. 2004[cited 2018 Sep 25];5(3):e86-e97. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/content/neoreviews/5/3/e86.full.pdf> doi: <http://dx.doi.org/10.1542/neo.5-3-e86>.
13. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. Pediatrics. 1983;71(3):364-72.
14. Lai LS, Redington AN, Reinisch AJ, Unterberger MJ, Schrieffl AJ. Computerized automatic diagnosis of innocent and pathologic murmurs in pediatrics: a pilot study. Congenit Heart Dis. 2016;11(5):386-95. doi: <https://doi.org/10.1111/chd.12328>.
15. Pyles L, Hemmati P, Pan J, Yu X, Liu K, Wang J, et al. Initial field test of a cloud-based cardiac auscultation system to determine murmur etiology in Rural China. Pediatr Cardiol. 2017;38(4):656-62. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1563-8>.
16. Шелевицький ІВ, Шелевицька ВА, Семенов БС. Частотно-часовий аналіз серцевих звуків у сплайнових базисах. Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Серія: Інформаційні системи та мережі. 2016;854(1):170-7. (in Ukrainian).

**КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ «НАХОДКИ»
У БЕССИМПТОМНЫХ ДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

В. А. Шелевицкая, И. В. Шелевицкий**,
Т. К. Мавропуло**

Государственное учреждение «Днепропетровская
медицинская академия МЗ Украины»*
(Днипро, Украина),
Криворожский экономический институт
Государственного высшего учебного заведения
«Киевский национальный экономический
университет имени Вадима Гетьмана» **
(Кривой Рог, Украина)

Резюме. Клиническое обследование является основным в диагностике патологии сердца у новорожденных детей. Чувствительность оценки сердечных шумов в диагностике врожденных пороков составляет до 88%. Однако выявление шума носит весьма субъективный характер и зависит от мастерства и опыта врача. Существенно расширяет возможности аускультации в диагностике структурных аномалий сердца использование электронного стетоскопа, с одновременным цифровой записью сердечных звуков и их компьютерным анализом.

Цель. Изучение структуры эхокардиографических симптомов у клинически здоровых доношенных новорожденных детей в сопоставлении с данными электронной аускультации.

Материалы и методы. Обследованы 195 здоровых доношенных детей, у которых пренатально не было выявлено каких-либо структурных особенностей сердца и крупных сосудов. Не определялись патологические изменения при традиционной аускультации после рождения. В течение первых 5-ти суток жизни была проведе-

**CARDIOLOGICAL «PATTERNS»
IN TERM NEWBORN WITH
NO SYMPTOMS**

V.A.Shelevytska, I.V.Shelevytsky**,
T.K.Mavropulo**

SI «Dnipropetrovs'k
Medical Academy
of Ministry of health of Ukraine» *
(Dnipro, Ukraine)
Kryvyi Rih economycal institute of
«Kyiv state natinal economical
university of Vadim Getman» **
(Krivyi Rih, Ukraine)

Summary. Clinical examination is essential for detection of cardiac pathology in term newborns. Sensitivity of cardiac noise estimation for diagnostics of congenital malformations is up to 88%. Detection of murmurs is quite subjective and depends on the skill and experience of the doctor. Usage of an electronic stethoscope with combination of digital recording of cardiac sounds and computer analysis significantly expands the possibilities of auscultation in the diagnostics of structural heart anomalies diagnostics.

Purpose. Study of the structure of echocardiographic symptoms in clinically healthy newborns in comparison with the electronic auscultation analysis data.

Materials and methods. A total of 195 healthy term newborns were examined, in which no structural features in the heart and large vessels were prenatally found. No pathological changes were identified with the traditional auscultation after birth. During the first 5 days of life, doppler echocardiography, differential pulse-oximetry, electronic auscultation were performed. The analysis of the received

на доплерэхокардиографія, дифференціована пульсоксиметрія, електронна аускультация. Аналіз отриманих фонокардіограм здійснювався з допомогою комп'ютерної програми «Hearttone-D» з аналізом 17 параметрів I і II тона і 16 параметрів проміжків між тонами в п'яти стандартних точках вислушування.

Результати. При проведенні доплерографічного дослідження у всіх дітей було виявлено функціонуюче овальне вікно розміром від 2 до 4,5 мм. Виявлено 5 дітей (2,6%) з дефектами міжшлункової перегородки малих розмірів. Признаки відкритого артеріального протока (ОАП) були виявлені у 54 (27,6%) новонароджених. Для комп'ютерного аналізу було обрано 27 фонокардіограм новонароджених дітей з ОАП і 28 фонокардіограм новонароджених, у яких артеріальний проток на момент дослідження не функціонував. Критерій включення - розміри овального вікна 2,5-3,0 мм, відсутність яких-небудь структурних аномалій серця, якість запису фонокардіограми (відсутність сторонніх звуків). Найбільша статистички значима різниця між параметрами аудіограм (максимальна амплітуда I тона, середнє значення II тона, середній модуль амплітуди на першій проміжці, середній модуль амплітуди в останній чверті другої проміжці, ширина другої проміжці) реєструвалася в II точці вислушування.

Висновки. Клинічно «немий» на момент дослідження ОАП виявляється при електронній аускультации і з найвищою статистичкою значимістю характеризується параметрами, зареєстрованими в II точці вислушування.

Ключові слова: новонароджені; серцеві шуми; електронна аускультация; комп'ютерний аналіз; ехокардіографія.

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>

Contact Information:

Mavropulo Tatiana – MD, Professor, Professor of Pediatric and Neonatology Department at the SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» (Dnipro, Ukraine).

Contact address: ul. Volodarsky, 125, Dnepro, 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>

phonocardiograms was carried out with the developed computer program "Hearttone-D" with the analysis of 17 parameters of tone I and II and 16 parameters of intervals between tones at five standard listening points.

Results. During the Doppler echocardiography study, all children had a functional oval window measuring from 2.0 to 4.5 mm. In 5 children (2.6%) the small size defects in the interventricular membrane were found. Signs of the PDA during the observation period were found in 54 (27.6%) newborns. Pulse-oximetry results in newborns were within 96-99% range.

For the computer analysis, 27 phonocardiographs of newborns with PDA and 28 neonatal phonocardiograms of newborns with closed ductus arteriosus were selected. The inclusion criterion was the size of a functioning oval window 2.5-3.0 mm, the absence of any structural anomalies of the heart, the quality of recording of the phonocardiograph (no exterior sounds). The largest statistically significant difference between the parameters was observed at the II auscultation point (the maximum amplitude of tone I, the average value of tone II, the average amplitude module in the first interval, the mean amplitude module in the last quarter of the second interval, the width of the second interval).

Conclusions. The presence of clinically undetectable at the time of the PDA is detected by electronic auscultation and the highest statistical significance is characterized by parameters registered in the II point of auscultation.

Keywords: Newborn; Heart Murmurs; Electronic Auscultation; Computer Analysis; Echocardiography.

УДК:616.34-002.4-037-07-053.31:612.648
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.5

І.О. Македонський, С.О. Яременко

КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР» (м. Дніпро, Україна)

ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ РАННІХ СИМПТОМІВ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ НЕКРОТИЗУЮЧОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ НОВОНАРОДЖЕНИХ РІЗНОГО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ

Резюме: Некротизуючий ентероколіт новонароджених – неспецифічне запалення кишечника, переважно у недоношених новонароджених, що ставить небезпеку для життя дитини при його прогресуванні. Незважаючи на проведення великої кількості досліджень закордонних та вітчизняних вчених по вивченню етіології та патогенезу, клінічної, лабораторної та інструментальної діагностики НЕК, це захворювання залишається однією з провідних причин смертності новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії. Клінічна симптоматика НЕК може проявлятися від непереносимості харчування та парезу кишечника до тяжкого перитоніту та поліорганної недостатності, а більшість методів діагностики мають високу специфічність, але недостатню чутливість, або навпаки. Виявлення ранніх симптомів та симптомів прогресування НЕК дозволяє обрати оптимальну тактику лікування та покращити результати. Тому диференційна діагностика на основі клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень грає велику роль при постановці діагнозу та визначенні стадії НЕК. Успіх лікування НЕК залежить не тільки від своєчасної діагностики та встановленні показань до оперативного лікування, а й від глибини та розповсюдження пошкодження кишечника. На теперішній час відсутні достовірні неінвазивні методи діагностики розповсюдження та глибини ураження стінки кишечника при НЕК. Дискутабельними залишаються строки передопераційної підготовки, обсяг та вид оперативного лікування.

Мета дослідження. Метою дослідження є визначити діагностичну цінність ранніх симптомів у розвитку та прогресуванні некротизуючого ентероколіту новонароджених різного гестаційного віку.

Матеріали та методи. Робота ґрунтується на вивченні результатів лікування 94 новонароджених з НЕК, що знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та патології новонароджених КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР» у 2015-2018 роках. Діагноз встановлювали на основі клінічних, інструментальних (ультразвукових, доплерографічних, рентгенологічних), лабораторних та бактеріологічних досліджень. Пацієнтів було розподілено з точки зору тактики лікування на дві групи: до першої групи увійшли пацієнти з НЕК, які не потребували оперативного втручання (неускладнений НЕК) (n=71), до другої групи увійшли пацієнти, які потребували оперативного втручання (ускладнений НЕК) (n=23). Додатково пацієнтам обох груп виконували вимірювання інтраабдомінального тиску.

Вимірювання обводу живота у всіх пацієнтів з НЕК проводили на рівні пупка мінімум у трьох вимірах, проведених з інтервалом 4-6 годин.

Початкове лікування було однакове у пацієнтів обох груп та включало в себе: припинення ентерального харчування, декомпресію шлунку, антибактеріальну терапію, інфузійну терапію з повним парентеральним харчуванням.

Результати та їх обговорення. Нами виявлено, що наростання симптомів неможливості ентерального годування (синдром ентеральної недостатності), а саме: застійної зелені у шлунку, ослаблення аускультативно перистальтичних шумів кишечника, здуття, болючість та/або напруженість живота супроводжувало погіршення загального стану пацієнтів та свідчило про прогресування НЕК.

Поява венозного малюнку на передній черевній стінці та його виразність на протязі часу, гіперемія та набряк передньої черевної стінки та зовнішніх статевих органів свідчили про наявність внутрішньочеревної гіпертензії та інтраабдомінального порушення кровообігу в результаті зниження перфузійного тиску та запальних змін очеревини.

Збільшення обводу живота у пацієнтів I групи було не більше, ніж на 5 мм за попереднім вимірюванням, при прогресуванні НЕК та розвитку ускладнених форм НЕК підвищення обводу живота було на 7 мм більше, ніж попередні результати.

Основним діагностичним засобом виявлення прогресування та ускладнень НЕК було виконання рентгенограми органів черевної порожнини. Рентгенограму органів черевної порожнини виконували всім пацієнтам з підозрою на НЕК у прямій проекції у вертикальному положенні. Найбільш частими рентгенологічними симптомами ускладнених форм НЕК було виявлення пневмоперитонеуму, вільної рідини в черевній порожнині та неперистальтуючої статичної петлі кишечника. Також отримані дані свідчать, що у пацієнтів з ускладненими формами НЕК захворювання супроводжується значним підвищенням інтраабдомінального тиску переважно за рахунок секвестрації рідини у третій простір, наростаючого парезу кишечника та його набряку. Якщо не діагностувати та не усунути значне підвищення інтраабдомінального тиску, це призводить до порушення капілярної перфузії внутрішніх органів, що призводить до подальшої ішемії та розвитку абдомінального компартмент – синдрому.

При діагностуванні пневмоперитонеуму, асцити на фоні НЕК або при появі клінічної симптоматики прогресування НЕК (для виключення прихованої перфорації) під контролем УЗД всім пацієнтам виконувалась під місцевим знеболенням абдоміноцентез. В разі позитивного результату абдоміноцентезу виконувалось дренивання черевної порожнини

Висновки. Серед ранніх клінічних синдромів, що характеризують прогресування НЕК необхідно надавати увагу наростанню синдрому ентеральної недостатності. Підвищення показників інтраабдомінальної гіпертензії є раннім симптомом прогресування НЕК.

Ключові слова: некротизуючий ентероколіт новонароджених; діагностика

Вступ

Некротизуючий ентероколіт новонароджених – неспецифічне запалення кишечника, переважно у недоношених новонароджених, що становить небезпеку для життя дитини при його прогресуванні. Незважаючи на проведення великої кількості досліджень

закордонних та вітчизняних вчених по вивченню етіології та патогенезу, клінічної, лабораторної та інструментальної діагностики НЕК, це захворювання залишається однією з провідних причин смертності новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії [1]. Клінічна симптоматика НЕК може проявлятися

від непереносимості харчування та парезу кишечника до важкого перитоніту та поліорганної недостатності, а більшість методів діагностики мають високу специфічність, але недостатню чутливість, або навпаки [2]. Виявлення ранніх симптомів та симптомів прогресування НЕК дозволяє обрати оптимальну тактику лікування та покращити результати. Тому диференційна діагностика на основі клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень грає велику роль при постановці діагнозу та визначенні стадій НЕК [3]. Успіх лікування НЕК залежить не тільки від своєчасної діагностики та встановленні показань до оперативного лікування, а й від глибини та розповсюдженні пошкодження кишечника. На теперішній час відсутні достовірні неінвазивні методи діагностики розповсюдження та глибини ураження стінки кишечника при НЕК [4]. Дискутабельними залишаються строки передопераційної підготовки, обсяг та вид оперативного лікування.

Мета дослідження

Метою дослідження є визначити діагностичну цінність ранніх симптомів у розвитку та прогресуванні некротизуючого ентероколіту новонароджених різного гестаційного віку.

Матеріали та методи

Робота ґрунтується на вивченні результатів лікування 94 новонародженого з НЕК, що знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та патології новонароджених КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР» у 2015-2018 роках. Діагноз

встановлювали на основі клінічних, інструментальних (ультразвукових, доплерографічних, рентгенологічних), лабораторних та бактеріологічних досліджень. Пацієнтів було розподілено з точки зору тактики лікування на дві групи: до першої групи увійшли пацієнти з НЕК, які не потребували оперативного втручання (неускладнений НЕК) (n=71), до другої групи увійшли пацієнти, які потребували оперативного втручання (ускладнений НЕК) (n=23). Додатково пацієнтам обох груп виконували вимірювання інтраабдомінального тиску. Тиск у черевній порожнині вимірювали непрямим методом, шляхом катетеризації сечового міхура за наступною методикою: пацієнт знаходиться в горизонтальному положенні, через двоканальний уретральний катетер Фолея виділяють сечу з сечового міхура, в сечовий міхур вводили 3,0 мл фізіологічного розчину (кількість рідини рекомендована погоджувальною комісією по проблемі синдрому інтраабдомінальної гіпертензії)[5,6]. Вивідний канал катетеру з'єднували з апаратом Вальдмана. Нульовою точкою вважали рівень лобкового симфізу.

Трансуретральний тиск вимірювався у мм вод. ст., та переводився у одиниці ртутного стовпа за формулою: 1 мм рт. ст. = 1,36 см вод. ст.

Вимірювання обводу живота у всіх пацієнтів з НЕК проводили на рівні пупка мінімум у трьох вимірах, проведених з інтервалом 4-6 годин.

Початкове лікування було однакове у пацієнтів обох груп та включало в себе: декомпресію шлунку, припинення ентерального харчування, антибактеріальну терапію, інфузійну терапію з повним парентеральним харчуванням. В таблиці 1 представлена загальна характеристика хворих пацієнтів.

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених пацієнтів

| Показники | Група I. Неускладнений (без перфорації) НЕК(n=71) | Група II. Ускладнений (з перфорацією) НЕК(n=23) |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Стать | | |
| Хлопчики | 31 (43%) | 9 (39%) |
| Дівчата | 40 (57%) | 14 (61%) |
| Гестаційний вік, тижнів | | |
| До 28 | 2(3%) | 7(30,4%) |
| 28-32 | 6(8%) | 12(52,2%) |
| >32 | 63(89%) | 4(17,4%) |
| Шкала Апгар, балів | | |
| 0-3 | 0(0%) | 4(17,4%) |
| 4-6 | 12(17%) | 17(74%) |
| 7-10 | 59(83%) | 2(8,6%) |
| Маса тіла при народженні, грам | | |
| 500-999 | 1(1,4%) | 14(61%) |
| 1000-1499 | 4(5,6%) | 5(22%) |
| 1500-2499 | 57(80,3%) | 4(17%) |
| >2500 | 9(12,7%) | 0(0%) |
| Початок хвороби | | |
| До 5 діб життя | 2(3%) | 1 (4,3%) |
| Від 5 до 10 діб життя | 24(34%) | 5 (13%) |
| Від 11 до 15 діб життя | 18(25%) | 14 (60,9%) |
| Після 16 доби життя | 27 (38%) | 3 (13%) |
| Характер вигодовування | | |
| Грудне | 15(21%) | 4(17%) |

| | | |
|----------------------------------------------|-----------|-----------|
| Штучне | 25(35%) | 10(43,5%) |
| Змішане | 26(36,6%) | 1(4%) |
| Парентеральне | 5(7%) | 8(34,8%) |
| Акушерський анамнез | | |
| Передчасне злиття вод | 6(8,5%) | 2(8,7%) |
| Патологія судин пуповини, патологія плаценти | 2(2,8%) | 1(4,3%) |
| Кесарів розтин | 12(17%) | 3(13%) |
| Токсикоз | 7(10%) | 1(4,3%) |
| Загроза преривання вагітності | 14(19,7%) | 2(8,7%) |
| Інфекційні захворювання матері | 8(11,3%) | 1(4,3%) |
| Неінфекційні захворювання матері | 14(19,7%) | 1(4,3%) |
| Супутній стан дитини | | |
| Вроджені вади серця | 9(12,7%) | 1(4,3%) |
| Неврологічні порушення | 6(8,5%) | 7(30%) |
| Синдром дихальних розладів | 9(12,7%) | 19(82,6%) |
| Пневмонія | 6(8,5%) | 2(8,7%) |

Результати та обговорення

Незважаючи на гострий початок захворювання у більшості пацієнтів, гіпертермічний синдром супро-

джував 37 (52%) дітей з неускладненим НЕК та 17 (74%) дітей з ускладненою формою НЕК. Шлунково – кишкові симптоми у пацієнтів з НЕК представлені у таблиці 2.

Таблиця 2**Характеристика шлунково-кишкових симптомів обстежених пацієнтів**

| Показники | Група I. Неускладнений (без перфорації) НЕК(n=71) | Група II. Ускладнений (з перфорацією) НЕК(n=23) |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Шлунковий вміст | | |
| Застійна зелень | 19(26,7%) | 23(100%) |
| Жовч | 2(2,8%) | 4(17,4%) |
| Геморагічні виділення | 14(24%) | 6(26%) |
| Характеристика передньої черевної стінки живота | | |
| Здуття | 51(72%) | 23(100%) |
| Виразений венозний малюнок | 6(8,5%) | 23(100%) |
| Синюшне забарвлення | 5(7%) | 14(61%) |
| Пастозність | 8(11,3%) | 18(78,3%) |
| Болючість | 59(83%) | 23(100%) |
| Напруженість | 5(7%) | 23(100%) |
| Тимпаніт при перкусії | 28(39%) | 9(39%) |
| Зникнення печінкової тупості при перкусії | 0(0%) | 14(61%) |
| Ослаблення перистальтичних шумів кишечника | 36(50,7%) | 19(83%) |
| Характер випорожнень | | |
| Меконій | 49(69%) | 12(52,2%) |
| Геморагічні виділення | 8(11,3%) | 5(22%) |
| Відсутній самостійний стул | 14(20%) | 6(26%) |

Нами виявлено, що наростання симптомів неможливості ентерального годування (синдром ентеральної недостатності) застійна зелень у шлунку, ослаблення аускультативно перистальтичних шумів кишечника, вздуття, болючість та /або напруженість живота супроводжувало погіршення загального стану пацієнтів та розвитку ускладнених форм НЕК.

Поява венозного малюнку на передній черевній стінці та його виразність на протязі часу, гіперемія та набряк передньої черевної стінки та зовнішніх ста-

тевих органів свідчили про наявність внутрішньочеревної гіпертензії та інтраабдомінального порушення кровообігу в результаті зниження перфузійного тиску та запальних змін очеревини.

Збільшення обводу живота у пацієнтів I групи було не більше, ніж на 5 мм за попереднім вимірювання, при прогресуванні НЕК та розвитку ускладнених форм НЕК підвищення обводу живота було на 7 мм більше, ніж попередні результати. Зміни лабораторних показників пацієнтів з НЕК представлено у таблиці 3.

Таблиця 3

Показники аналізу крові обстежених пацієнтів

| Показники в аналізах крові | I група (n=71) | II група (n=23) |
|----------------------------------|----------------|-----------------|
| Лейкоцитоз | 59 (83%) | 17(74%) |
| Лейкопенія | 5 (7%) | 2(8,7%) |
| Анемія (гемоглобін менше 80 г/л) | 6(8,5%) | 3(13%) |
| Тромбоцитопенія | 1(1,4%) | 16(69,6%) |
| Лактатацидоз | 6(8,5%) | 18(78%) |
| Гіпокаліємія | 2(2,8%) | 4(17,4%) |
| Гіперкаліємія | 1(1,4%) | 2(8,7%) |
| Гіпонатріємія | 3(4,2%) | 5(21,7%) |
| Гіпернатріємія | 6(8,5%) | 4(14,4%) |
| Позитивний С-реактивний протеїн | 37(52%) | 13(56,5%) |

Лабораторні (загальний та біохімічний аналізи крові) дослідження виконувались всім хворим під час надходження до стаціонару та повторювались в разі прогресування НЕК з метою оцінки важкості стану пацієнтів, ефективності проведеної терапії та корекції гомеостатичних порушень. Близько 10% пацієнтів обох груп мали анемію, що потребувало переливання їм одногрупних еритроцитів.

З таблиці 3 видно, що лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво спостерігався в обох групах у більш, ніж половині випадків та відображав наявність запалення чи перенесений післяпологовий стрес у новонародженого. Незважаючи на неспецифічність змін лейкоцитарної формули при НЕК та інших запальних захворюваннях, виконання цього дослідження було важливим при проведенні диференційної діагностики та оцінки ефективності лікування.

Тромбоцитопенія та коагуляційні порушення спостерігались у 70% пацієнтів з тяжким перебігом III стадії НЕК та супроводжувалося розвитком поліорганної недостатності у 50% дітей.

Ми спостерігали порушення КЛС переважно за рахунок підвищення рівня лактату у 78% пацієнтів другої групи, що вказувало на важкі мікроциркуляторні порушення.

Електролітні розлади зустрічалися близько у 20% пацієнтів НЕК у вигляді гіпонатріємії при розвитку парезу кишечника.

Рівень загального білку в плазмі крові знижувався переважно за рахунок зниження вмісту альбуміну при тяжкому перебігу НЕК у 63% пацієнтів з ускладненою формою НЕК.

Рівень креатинину виходив за межі норми при розвитку поліорганної недостатності у 50% пацієнтів другої групи.

Підвищення рівня С- реактивного білку у пацієнтів обох груп вказувало на розвиток запалення в організмі дитини. Рівень СРБ підвищувався 2,5 рази вище у пацієнтів з хірургічною стадією НЕК, у порівнянні із пацієнтами з терапевтичною стадією НЕК.

Основним діагностичним засобом виявлення прогресування та ускладнень НЕК було виконання рентгенограми органів черевної порожнини. Рентгенограму ОЧП виконували всім пацієнтам з підзрою на НЕК у прямій проекції у вертикальному положенні. Пацієнтам з важким загальним станом при неможливості виконання рентгенограми ОЧП у вертикальному положенні виконували оглядову рентгенограму ОЧП на гирці з припіднятою грудною клітиною та опущеним тазом. Повторні оглядові рентгенограми виконували при клінічних проявах прогресування НЕК при потребі. При невідповідності клінічної картини ускладненого НЕК та результатів оглядової рентгенографії та у пацієнтів з дуже малою масою тіла ми виконували рентгенографію на лівому боці. При цьому рентгенологічні симптоми асцити та пневмоперитонеуму виявлялися у 3 рази частіше, ніж при виконанні оглядової рентгенограми ОЧП на гирці. У двох пацієнтів другої групи, що знаходилися у відділенні інтенсивної терапії при виконанні оглядової рентгенограми було виявлено візуалізацію серповидної зв'язки печінки, що попов'язано з проникненням газу по боки від цієї зв'язки при пневмоперитонеумі. У сумнівних випадках при діагностиці прихованої перфорації кишеч-

Таблиця 4

Характеристика рентгенологічних симптомів при НЕК

| Рентгенологічні симптоми | Неускладнений НЕК(n=71) | Ускладнений НЕК(n=23) |
|------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Пневматоз кишкової стінки | 2(2,8%) | 1(10%) |
| Горизонтальні рівні рідини в кишечнику | 4(5,6%) | 16(69,6%) |
| Статична петля кишечника | 3(4,2%) | 13(56,5%) |
| Газ у портальній вені | 0(0%) | 1(10%) |
| Вільна рідина в черевній порожнині | 2(2,8%) | 12(52,2%) |
| Дилатація товстої кишки | 0(0%) | 3(13%) |
| Пневмоперитонеум | 0(0%) | 17(73,9%) |
| Затримка евакуації контрастної речовини по ШКТ | 9(12,7%) | 6(26%) |
| Гіпернатріємія | 6(8,5%) | 4(14,4%) |
| Позитивний С-реактивний протеїн | 37(52%) | 13(56,5%) |

нику або при проведенні диференційної діагностики між НЕК та вродженою кишковою непрохідністю ми використовували рентгенологічне дослідження пасажу рентгенконтрастної речовини по шлунково-кишковому тракту. Хоча по даним літературного огляду існують певні застереження та небезпека застосування рентгенконтрастних речовин при діагностиці НЕК, в нашій практиці ускладнень від такого дослідження не виникло. Ми використовували водорозчинні рентгенконтрастні речовини у розведеному фізіологічному розчині в 3-4 рази вигляді, та застосували об'єм готового розчину, який дорівнює $\frac{1}{4}$ від фізіологічного повинного однократного об'єму їжі.

Найбільш частими рентгенологічними симптомами ускладнених форм НЕК було виявлення пневмоперитонеуму, вільної рідини в черевній порожнині та переристальгуючої статичної петлі кишечника. Рентгенологічні прояви НЕК представлені у таблиці 4.

На оглядових рентгенограмах пневмоперитонеум був виявлений у 15(65%) хворих, тоді як при виконанні рентгенограми на лівому боці пневмоперитонеум був виявлений у 20(87%). Потовщення стінок кишечника, вільну рідину у черевній порожнині було діагностовано за допомогою УЗД у 100% випадків. Зміни показників інтраабдомінального тиску у пацієнтів з неускладненим та ускладненим НЕК представлені у таблиці 5.

Таблиця 5

Показники інтраабдомінального тиску у пацієнтів з неускладненим та ускладненим НЕК

| Форма НЕК | Мінімальне значення, мм рт. ст. | Максимальне значення, мм рт. ст. | Середнє значення, мм рт. ст. |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Неускладнений НЕК(n=71) | 5,3 | 7,1 | 6,1 |
| Ускладнений НЕК(n=23) | 9,4 | 24,1 | 16,5 |

Аналізуючи отримані данні, можна говорити, що неускладнений НЕК перебігає без значного підвищення інтраабдомінального тиску, в той час як ускладнені форми НЕК перебігають в умовах інтраабдомінальної гіпертензії.

Також отримані данні свідчать, що у пацієнтів з ускладненими формами НЕК захворювання супроводжується значним підвищенням інтраабдомінального тиску переважно за рахунок секвестрації рідини у третій простір, наростаючого парезу кишечника та його набряку. Якщо не діагностувати та не усунути значне підвищення інтраабдомінального тиску, це призводить до порушення капілярної перфузії внутрішніх органів, що призводить до подальшої ішемії та розвитку абдомінального компартмент – синдрому.

Підвищення інтраабдомінального тиску супроводжувалося погіршенням загального стану пацієнта, а також місцевими проявами зі сторони передньої черевної стінки: збільшувались показники обводу черева, виразніше ставав венозний малюнок на передній черевній стінці.

При діагностуванні пневмоперитонеуму, асциту на фоні НЕК або при появі клінічної симптоматики прогресування НЕК (для виключення прихованої перфорації) під контролем УЗД всім пацієнтам виконувався

під місцевим знеболенням абдоміноцентез. При цьому оцінювали характер та кількість отриманої рідини або газу. В разі позитивного результату абдоміноцентезу виконувалось дренування черевної порожнини.

Дренування черевної порожнини було виконано всім пацієнтам з ускладненими формами НЕК в якості передопераційної підготовки, яка тривала від 4 годин до 5 діб, в залежності від стану пацієнта. Дренування черевної порожнини виконувалось у відділенні інтенсивної терапії з застосуванням місцевої анестезії. Після обробки операційного поля розчинами антисептиків проводився розтин шкіри довжиною до 0,5 см в правій чи лівій нижній боковій ділянці живота у точці, що розташована на кордоні середньої та зовнішньої третини лінії, проведеної від передньої верхньої здухвинної ості до пупка. Затискачем типу «москіт» виконувалися роз'єднання м'язів передньої черевної стінки та прокол парієтальної очеревини. В черевну порожнину вводились 2 дренажні трубки і розташовували їх в лівому чи правому бокових каналах та малому тазі для евакуації повітря та патологічного виділення, санації черевної порожнини антисептиками. Строки оперативного втручання у пацієнтів з ускладненими формами НЕК представлені у таблиці 6.

Таблиця 6

Вид оперативного лікування в залежності від строку початку захворювання при ускладненому НЕК

| Вид оперативного лікування | Час від початку захворювання до проведення операції, доба | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|--------------|
| | 1-а | 2-а | 3-я | 4-а | 5-а | 6-а | 7-а і більше |
| Лапаротомія, резекція некротичної частини кишечника, подвійна ілеостомія | | | | 4 | 2 | | |
| Лапаротомія, резекція некротичної частини кишечника, подвійна єюностомія | | | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| Лапаротомія, резекція некротичної частини кишечника, подвійна колостомія | | 1 | 1 | | | | |
| Лапаротомія, дренування черевної порожнини | 1 | | | | 1 | | |

Серед рівня ураження кишечника були: початкові відділи тонкої кишки (n=6), дистальні відділи тонкої кишки (n=13), товста кишка (n=2), тонка та

товста кишка(n=2). Результати лікування пацієнтів з ускладненими формами НЕК представлені у таблиці 7.

Таблиця 7

Результати лікування

| Показник | Локальна форми НЕК(n=8). | Розповсюджена форма НЕК(n=14). | Тотальна форма НЕК(n=1). |
|-------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Оперовані | 8 | 14 | 0 |
| Неоперовані | 0 | 0 | 1 |
| Вижило | 8 | 9 | 0 |
| Померло | 0 | 5 | 1 |

3 дитини померли в ранній післяопераційний період від наростаючої поліорганної недостатності. 2 дитини померли в пізні строки післяопераційного періоду від септичних ускладнень. 1 дитина померла на етапі передопераційної підготовки.

Пацієнти з інтраабдомінальною гіпертензією мали більш високий рівень смертності у ранній післяопераційний період.

Література

1. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. Neonatology. 2014;106(4):289-95. doi: <https://doi.org/10.1159/000365130>
2. Ng PC. An update on biomarkers of necrotizing enterocolitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2018;S1744-165X(18)30084-2. doi: 10.1016/j.siny.2018.07.006
3. Yu M, Liu G, Feng Z, Huang L. Combination of plasma white blood cell count, platelet count and C-reactive protein level for identifying surgical necrotizing enterocolitis in preterm infants without pneumoperitoneum. Pediatr Surg Int. 2018;34(9):945-50. doi: [org/10.1007/s00383-018-4305-6](https://doi.org/10.1007/s00383-018-4305-6)
4. Moore JE. Newer monitoring techniques to determine the risk of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2013;40(1):125-34. doi: [org/10.1016/j.clp.2012.12.004](https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.12.004)
5. Newcombe J, Mathur M, Ejike JC. Abdominal compartment syndrome in children. Crit Care Nurse. 2012;32(6):51-61. doi: 10.4037/ccn2012761
6. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med. 2013;39(7):1190-206. doi: 10.1007/s00134-013-2906-z

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ РАННИХ СИМПТОМОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

И.А. Македонский, С.А. Яременко

КУ «Днепропетровский специализированный клинический медицинский центр матери и ребенка им. проф. М.Ф. Руднева» ДООС»
(г. Днепр, Украина)

Резюме. Некротизирующий энтероколит новорожденных - неспецифическое воспаление кишечника, преимущественно у недоношенных новорожденных, угрожает жизни ребенка при его прогрессировании. Несмотря на проведение большого количества исследований зарубежных и отечественных ученых по изучению этиологии и патогенеза, клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, НЭК остается одной из ведущих причин смертности новорожденных в отделениях интенсивной терапии. Клиническая симптоматика НЭК может проявляться от непереносимости питания и пареза кишечника до тяжелого перитонита и полиорганной недостаточности, а большинство методов диагностики обладают высокой специфичностью, но недостаточной чувствительностью, или наоборот. Выявление ранних симптомов и симптомов прогрессирования НЭК позволяет выбрать оптимальную тактику лечения и

Висновки

Серед ранніх клінічних синдромів, що характеризують прогресування НЕК необхідно надавати увагу наростанню синдрому ентеральної недостатності. Підвищення показників інтраабдомінальної гіпертензії є раннім симптомом прогресування НЕК.

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

DETERMINATION OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF EARLY SYMPTOMS IN THE PROGNOSIS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEONATES OF DIFFERENT GESTATIONAL AGE

I. Makedonsky, S. Yaremenko

Regional center of Children's and Mother's Health (Dnipro, Ukraine)

Summary. Necrotizing enterocolitis in newborns - non-specific inflammation of the intestine, predominantly in preterm infants, which puts a child's life at risk when it progresses. Despite the large number of studies of foreign and domestic scientists in the study of etiology and pathogenesis, clinical, laboratory and instrumental diagnosis of NEC, this disease remains one of the leading causes of infant mortality in intensive care units. Clinical symptoms of NEC can be manifested from intolerance to nutrition and intestinal paresis to severe peritonitis and multiple organ failure, and most diagnostic methods have high specificity but insufficient sensitivity or vice versa. The detection of early symptoms and progression symptoms of the NEC allows you to choose the best treatment tactics and improve your results. Therefore, differential diagnosis on the basis of clinical, instrumental and laboratory studies plays an important role in the diagnosis and determination

улучшить результаты. Поэтому дифференциальная диагностика на основе клинических, инструментальных и лабораторных исследований играет большую роль при постановке диагноза и определении стадий НЭК. Успех лечения НЭК зависит не только от своевременной диагностики и определении показаний к оперативному лечению, но и от глубины и распространении повреждения кишечника. В настоящее время отсутствуют достоверные неинвазивные методы диагностики распространности и глубины поражения стенки кишечника при НЭК. Дискутабельны остаются сроки предоперационной подготовки, объем и вид оперативного лечения.

Цель исследования. Целью исследования было определить диагностическую ценность ранних симптомов в развитии и прогрессировании некротизирующего энтероколита новорожденных различного гестационного возраста.

Материалы и методы. Работа основана на изучении результатов лечения 94 новорожденных с НЭК, которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии и патологии новорожденных КУ «Днепропетровский специализированный клинический медицинский центр матери и ребенка им. проф. М.Ф.Руднева »ДОС» в 2015-2018 годах. Диагноз устанавливали на основании клинических, инструментальных (ультразвуковых, доплерографических, рентгенологических), лабораторных и бактериологических исследований. Пациенты были распределены с точки зрения тактики лечения на две группы: в первую группу вошли пациенты с НЭК, которые не нуждались оперативном вмешательстве (неосложненный НЭК) (n = 71), во вторую группу вошли пациенты, которые нуждались в оперативном вмешательстве (осложненный НЭК) (n = 23). Дополнительно пациентам обеих групп выполняли измерения интраабдоминального давления. Измерение окружности живота у всех пациентов с НЭК проводили на уровне пупка минимум в трех измерениях, проведенных с интервалом 4-6 часов.

Начальное лечение было одинаковое у пациентов обеих групп и включало в себя: отмену энтерального кормления, декомпрессию желудка, антибактериальную терапию, инфузионную терапию с полным парентеральным питанием.

Результаты и обсуждение. Нами выявлено, что нарастание симптомов невозможности энтерального кормления (синдром энтеральной недостаточности), а именно: застойной зелени в желудке, ослабление аускультативно перистальтических шумов кишечника, вздутие, болезненность и / или напряженность живота сопровождало ухудшение общего состояния пациентов и развитие осложненных форм НЭК.

Появление венозного рисунка на передней брюшной стенке и его выраженность в течение времени, гиперемия и отек передней брюшной стенки и наружных половых органов свидетельствовали о наличии внутрибрюшной гипертензии и интраабдоминального нарушения кровообращения в результате снижения перфузионного давления и воспалительных изменений брюшины.

Увеличение окружности живота у пациентов I группы было не больше, чем на 5 мм по сравнению с предыдущими измерениями, при прогрессировании НЭК и развитии осложненных форм НЭК повышение окружности живота было на 7 мм больше, чем предыдущие результаты измерений.

Основным диагностическим инструментом выявления прогрессирования и осложнений НЭК было выполнение рентгенограммы органов брюшной полости. Рентгенограмму органов брюшной полости выполняли всем пациентам с подозрением на НЭК в прямой проекции в вертикальном положении. Наиболее частыми рентгенологическими симптомами осложненных форм НЭК было выявление пневмоперитонеума, свободной жидкости в брюшной полости и неперистальтирующей статической петли кишечника. Также полученные данные свидетельствуют, что у па-

of the stages of the NEC. The success of NEC treatment depends not only on timely diagnosis and evidence of surgical treatment, but also on the depth and distribution of bowel damage. Currently, there are no reliable non-invasive methods for diagnosis of the spread and depth of damage to the intestinal wall under the NEC. The terms of pre-operative preparation, the scope and type of surgical treatment remain controversial.

Objective. The purpose of the study is to determine the diagnostic value of early symptoms in the development and progression of necrotizing enterocolitis in newborns of different gestational age.

Materials and Methods. The work is based on studying the results of treatment of 94 newborns with NECs who were on treatment in the department of intensive care and pathology of newborns "Dnepropetrovsk Specialized Clinical Medical Center of Mother and Child. prof. MFRudneva "DOR" in 2015-2018. The diagnosis was established on the basis of clinical, instrumental (ultrasound, doppler, x-ray), laboratory and bacteriological studies. Patients were divided in terms of treatment tactics into two groups: the first group consisted of patients with NEC who did not require surgical intervention (uncomplicated NEC) (n = 71), the second group included patients requiring surgery (complicated by the NEC) (n = 23). Additionally, patients in both groups performed intra-abdominal pressure measurements. Measurement of abdominal circumference in all patients with NECs was performed at the navel level in at least three measurements taken at intervals of 4-6 hours. Initial treatment was the same for patients in both groups and included: decompression of the stomach, complete parenteral nutrition, antibiotic therapy.

Results and discussion. Increased symptoms of inability to enter into the stomach (inferiority syndrome), congestive growth in the stomach, auscultation of peristaltic bowel sounds, bloating, pain and / or tightness of the stomach accompanied the deterioration of the general condition of patients and the development of complicated forms of NEC.

The appearance of a venous figure on the anterior abdominal wall and its pronounced nature over time, hyperemia and edema of the anterior abdominal wall and external genital organs revealed the presence of intraperitoneal hypertension and intra-abdominal circulation disturbance as a result of reduced perfusion pressure and inflammatory changes in the peritoneum.

The increase in the abdominal circumference in patients of the I group was not more than 5 mm in the previous measurement, with the progression of the HEC and the development of complicated forms of NEC, the increase in abdominal circumference was 7 mm larger than the previous results.

The main diagnostic tool for detecting progression and complications of NEC was the performance of X-ray of the abdominal cavity. X-ray of the abdominal cavity was performed for all patients with a suspicion on a NEC in a straight projection in an upright position. The most common X-ray symptoms of complicated NECs were the discovery of pneumoperitoneum, free fluid in the abdominal cavity and non-peristaltic static bowel loop. Also, the data obtained indicate that patients with complicated forms of NEC disease are accompanied by a significant increase in intraabdominal pressure, mainly due to sequestration of fluid in the third space, increasing intestinal paresis and its edema. If you do not diagnose and not eliminate a significant increase in intra-abdominal pressure, this leads to a violation of capillary perfusion of the internal organs, which leads to further ischemia and the development of abdominal compartment - a syndrome.

When diagnosing pneumoperitoneum, ascites on the background of NEC or with the advent of clinical symptomatology, the progression of HEC (to exclude a hidden perforation) under ultrasound control was performed

циентов с осложненными формами НЭК заболевание сопровождается значительным повышением интраабдоминального давления, преимущественно, за счет секвестрации жидкости в третье пространство, нарастающего пареза кишечника и его отека. Если не диагностировать и не устранить значительное повышение интраабдоминального давления, это приводит к нарушению капиллярной перфузии внутренних органов, что приводит к дальнейшей их ишемии и развитию абдоминального компартмент - синдрома.

При диагностировании пневмоперитонеума, асцита на фоне НЭК или при появлении клинической симптоматики прогрессирования НЭК (для исключения скрытой перфорации) под контролем УЗИ всем пациентам выполнялся под местным обезболиванием абдомиоцентез. В случае положительного результата абдомиоцентеза выполнялось дренирование брюшной полости.

Выводы. Среди ранних клинических синдромов, характеризующие прогрессирование НЭК, необходимо уделять внимание нарастанию синдрома энтеральной недостаточности. Повышение показателей интраабдоминальной гипертензии является ранним симптомом прогрессирования НЭК.

Ключевые слова: некротический энтероколит новорожденных; диагностика.

Контактна інформація:

Македонський Ігор Олександрович – доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського Національного Університету імені О.Гончара МОН України (м.Дніпро, Україна).

Контактна адреса: 49006, Дніпро, Медичний центр матері та дитини ім. Руднева, Проспект Пушкіна,26

Контактний телефон: +38 0675671199
e-mail: igor_makedonsky@yahoo.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1259-1114

Контактная информация:

Македонский Игорь Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Украины, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Днепропетровского Национального Университета имени О.Гончара МОН Украины (г.Днепр, Украина).

Контактный адрес: 49006, Днепр, Медицинский центр матери и ребенка им. Руднева, Проспект Пушкина,26

Контактный телефон: +38(0675671199).
e-mail: igor_makedonsky@yahoo.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1259-1114

Contact Information:

Igor Makedonsky - MD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, professor of Pediatric Surgery, Dnipropetrovsk National University named by O.Gonchar, Ministry of Education and Science (Dnipro, Ukraine).

Contact address: Medical Center of Mother and Child Health named by Rudnev, Prospect Pushkina,26, Dnipro, 49006, Ukraine.

Phone: +38(0675671199).
e-mail: igor_makedonsky@yahoo.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1259-1114

for all patients under local anesthesia abdominocentesis. In the case of a positive result of abdominocentesis, drainage of the abdominal cavity was performed

Conclusions. Among the early clinical syndromes that characterize the progression of the NEC, it is necessary to pay attention to the growth of the syndrome of enteral insufficiency. An increase in the incidence of intra-abdominal hypertension is an early symptom of the progression of the NEC.

Key words: Necrotizing Enterocolitis; Newborn; Diagnostics.

УДК 616.6-002-085.33.015.8-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.6

РЕГІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ УРОПАТОГЕНІВ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ

**В.В. Безрук¹, Т.О. Безрук¹,
Т.П. Андрійчук², О.І. Первозванська²,
А.Б. Мігалчан¹, С.В. Юрнюк¹,
М. І. Веля¹**

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»¹,
КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня»²
(м. Чернівці, Україна)

Резюме: В умовах сучасної медичної практики для раціональної антибактеріальної терапії обов'язково слід враховувати можливі зміни чутливості збудників, зокрема уропатогенів, у часі. Виявлення регіональних особливостей антибіотикорезистентності збудників інфекції сечової системи (ИСС) дає змогу покращити результати лікування пацієнтів із даною патологією.

Мета роботи. Вивчити регіональні особливості антибіотикорезистентності збудників ИСС серед дитячого населення Чернівецької області.

Матеріали та методи дослідження. Проведено аналіз антибактеріальної резистентності уропатогенів, ідентифікованих у 657 зразках сечі пацієнтів, яким надавалася спеціалізована медична допомога в нефрологічному відділенні КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці (2014-2016 рр.). До основної групи обстежених дітей (n=482) увійшли пацієнти із ИСС. До групи порівняння (n=175) включено пацієнтів із неінфекційними захворюваннями сечостатевої системи.

Результати дослідження. Серед дітей Чернівецької області із захворюваннями інфекційно-запального та неінфекційного генезу сечостатевої системи спостерігаються достовірні відмінності у етіологічній структурі виділених уропатогенів, зокрема у виділенні грампозитивних коків (*E. faecalis*, *S. aureus*, *S. viridans*, $p < 0,05$), ентеробактерій (*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*, $p < 0,01$) та резидентної флори (*Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Micrococcus* spp., *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, $p < 0,01$). У хворих на ИСС провідними уропатогенами є штами родини *Enterobacteriaceae*; серед дитячого населення регіону із ИСС спостерігалася «хвилеподібна» крива динаміки антибіотикорезистентності уропатогенів родини *Enterobacteriaceae* з тенденцією зниження до «препаратів вибору»: напівсинтетичних пеніцилінів (амоксцилін / клавуланат – $x^2=7,694$, $p < 0,01$), цефалоспоринів II-III покоління (цефуроксим – $x^2=4,807$, $p < 0,01$; цефтазидім – $x^2=15,07744$, $p < 0,01$; цефтриаксон – $x^2=5,633$, $p < 0,01$; цефепім – $x^2=12,971$, $p < 0,01$; цефокситін – $x^2=20,940$, $p < 0,01$) і препаратів фторхінолонового ряду (офлоксацин – $x^2=6,023$, $p < 0,01$; ципрофлоксацин – $x^2=5,876$, $p < 0,01$; левофлоксацин – $x^2=4,338$, $p < 0,01$).

Висновки. У пацієнтів дитячого віку із ИСС, що проживають у Чернівецькій області, спостерігається «хвилеподібна» крива динаміки антибіотикорезистентності уропатогенів родини *Enterobacteriaceae* із тенденцією її зниження до «препаратів вибору»: до напівсинтетичних пеніцилінів ($p < 0,01$), цефалоспоринів II-III покоління ($p < 0,01$) та препаратів фторхінолонового ряду ($p < 0,01$), що вимагає перегляду терапевтичних схем лікування ИСС з урахуванням отриманих даних у межах Наказу МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія» та дасть змогу покращити результати лікування дитячого населення, на регіональному рівні, за рахунок диференційованого підходу до емпіричного, в першу чергу на до госпітального етапі, застосування антибактеріальних препаратів, як патогенетичного лікування хворих на ИСС.

Ключові слова: інфекції сечової системи; антибіотикорезистентність.

Вступ

В умовах сучасної медичної практики для раціональної антибактеріальної терапії обов'язково слід враховувати можливі зміни чутливості збудників, зокрема уропатогенів у часі [1, 5-7]. На сьогодні етіологічна структура, чутливість уропатогенів до антибактеріальних препаратів залежно від тактики їх застосування у світі різняться [3, 4, 9-11]. Виявлення регіональних особливостей антибіотикорезистентності збудників інфекції сечової системи (ИСС) дає змогу покращити результати лікування пацієнтів із даною патологією.

Мета роботи

Вивчити регіональні особливості антибіотикорезистентності збудників інфекції сечової системи серед дитячого населення Чернівецької області.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз етіологічного спектру та антибактеріальної резистентності уропатогенів, що ідентифіковані у 657 зразках сечі пацієнтів, яким надавалася спеціалізована медична допомога у нефрологічному відділенні КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м.

Чернівці (2014-2016 рр.): 482 (73,36%) дитини з інфекцією сечової системи (ИСС) та 175 (26,64%) дітей з неінфекційними захворюваннями сечостатевої системи. Гендерний та віковий розподіл обстежених пацієнтів: 191 (29,07%) хлопчиків та 466 (70,93%) дівчат; дітей до 3 років – 241 (36,68%), 4 - 6 років – 123 (18,72%), 7 - 14 років – 183 (27,86%) і 15 - 18 років – 110 (16,74%) дітей.

До основної групи обстежених дітей увійшли пацієнти, яким був встановлений діагноз згідно МКХ-10: №10-11.1 Інфекції нирок, в тому числі: №10 Гострий тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит – 262 пацієнти; №11 Хронічний тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит – 161 пацієнт; №11.1 Хронічний обструктивний піелонефрит – 38 пацієнтів; №30.0 Гострий цистит – 10 пацієнтів; №30.1 Хронічний цистит – 11 пацієнтів.

До групи порівняння включено пацієнтів з шифром нозологій згідно МКХ-10: N00 гострий нефротичний синдром – 52; №03 хронічний нефротичний синдром – 34; №04 нефротичний синдром – 29; №15 Інші ниркові тубуло-інтерстиціальні хвороби – 10; №18 Хронічна ниркова недостатність – 6; №39 Інші розлади сечовивідної системи – 14; №39.2 Орто статична

протеїнурія, не уточнена – 6 пацієнтів; R30 Біль, пов'язаний з сечовипусканням – 10 пацієнтів; R30.1 Тенезми сечового пузиря – 10 пацієнтів; R32 Нетримання сечі не уточнене – 4 пацієнтів.

Бактеріологічні дослідження зразків сечі – родова та видова ідентифікація виділених штамів здійснювалась загальноприйнятими у клінічній мікробіології методами. Антибіотикочутливість штамів бактерій визначалась згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [2]. Статистичне опрацювання результатів – оцінювання процентних часток за допомогою кутового перетворення Фішера. Відмінності частот у групах оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат (χ^2) Пір-

сона. За вірогідну вважали різницю за $p < 0,05$ [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Дані моніторингу засвідчують, що провідними уропатогенами серед дитячого населення регіону є штами родини Enterobacteriaceae, у той же час серед дітей із захворюваннями інфекційно-запального та неінфекційного генезу сечостатевої системи спостерігаються достовірні відмінності у етіологічній структурі виділених уропатогенів, зокрема у виділенні грампозитивних коків (*E. faecalis*, *S. aureus*, *S. viridans*, $p < 0,05$), ентеробактерій (*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*, $p < 0,01$) та резидентної флори (*Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Micrococcus* spp., *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, $p < 0,01$) (рис. 1).

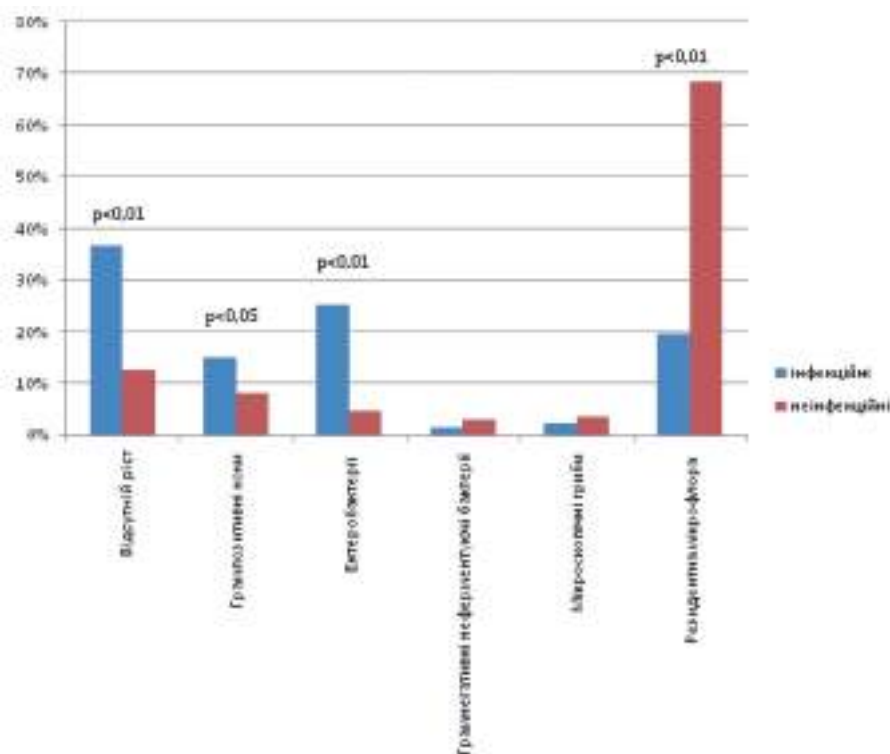


Рис 1. Наявність достовірних відмінностей у етіологічній структурі уропатогенів, виділених із сечі обстежених пацієнтів дитячого віку

При аналізі етіологічної структури мікробного спектру сечі, в середині основної групи дослідження (по нозологіям захворювань), нами не виявлено достовірних відмінностей у частоті виділення штамів уропатогенів – збудників інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи серед дитячого населення регіону (рис. 2).

Штами Enterobacteriaceae (за виключенням протей), виділені з сечі хворих з неінфекційною патологією сечовидільної системи, в цілому виявили більшу резистентність до всіх, використаних у дослідженні, β -лактамних антибіотиків та аміноглікозидів у порівнянні з штамми, які виділені із сечі пацієнтів основної групи (інфекційно-запальні захворювання сечостатевої системи).

Дослідженням встановлено, що антибіотикочутливість збудників родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) у дітей регіону, при гострому перебігу ІСС не залежить від віку пацієнта на момент захворювання. У дітей із хронічним перебігом ІСС виявлено статистично вірогідне ($61,3 \pm 5,6\%$; $p < 0,01$) зменшення частоти виділення збудників родини Enterobacteriaceae (за ви-

ключенням протей) та збільшення частоти виділення протей ($18,7 \pm 4,5\%$; $p < 0,01$) та псевдомонад ($13,3 \pm 3,9\%$; $p < 0,01$) у міських дітей жіночої статі у порівнянні з їх сільськими однолітками ($82,5 \pm 5,04\%$, $12,3 \pm 4,3\%$ та $1,85 \pm 1,7\%$ відповідно).

Результати моніторингу засвідчують, що серед дитячого населення спостерігалася «хвилеподібна» крива динаміки антибіотикорезистентності уропатогенів родини Enterobacteriaceae із тенденцією зниження чутливості до «препаратів вибору» антибактеріальної терапії: напівсинтетичних пеніцилінів (амоксцилін/клавуланат – $\chi^2 = 7,694$, $p < 0,01$), цефалоспоринів II-III поколінь: (цефуроксим – $\chi^2 = 4,807$, $p < 0,01$; цефтазидім – $\chi^2 = 15,07744$, $p < 0,01$; цефтриаксон – $\chi^2 = 5,633$, $p < 0,01$; цефепім – $\chi^2 = 12,971$, $p < 0,01$; цефокситін – $\chi^2 = 20,940$, $p < 0,01$) та препаратів фторхінолонового ряду: (офлоксацин – $\chi^2 = 6,023$, $p < 0,01$; ципрофлоксацин – $\chi^2 = 5,876$, $p < 0,01$; левофлоксацин – $\chi^2 = 4,338$, $p < 0,01$) (таблиця 1).

Отримані дані дослідження не дають підстав говорити про збільшення резистентності у виділених штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням

протея) до фторхінолонів (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин), за виключенням левофлоксацину ($\chi^2=4,338$; $p<0,01$); спостерігається достовірна різниця чутливості до тетрациклінів (тетрациклін – $\chi^2=7,277$; $p<0,01$; доксициклін – $\chi^2=5,309$; $p<0,01$); «різнопроведена» та «залежна у часі», різниця чутливості до аміноглікозидів: гентаміцину, амікацину та канаміцину ($p<0,01$) у дітей регіону; звертає на себе увагу регіональне збільшення частки штамів уропатогенів, резистентних до карбапенемів (іміпенем – $\chi^2=5,594$; $p<0,01$).

У той же час, за результатами дослідження Т. В. Буднік та Є. М. Мордовець, у більшості випадків ІСС серед дітей Києва та Київської області зберігається висока чутливість до представника родини Enterobacteriaceae – штамів E.coli до ципрофлоксацину – 89% випадків, цефтазидиму – 64,8%, цефуросиму – 57% та амоксициліну – 30,1%. Частота стійкості провідного уропатогену даного регіону (E.coli), за даними авторів, залишається на невисокому рівні тільки до ципрофлоксацину – 7,1% у інших випадках вона коливається від 30% до 59,7% [1].

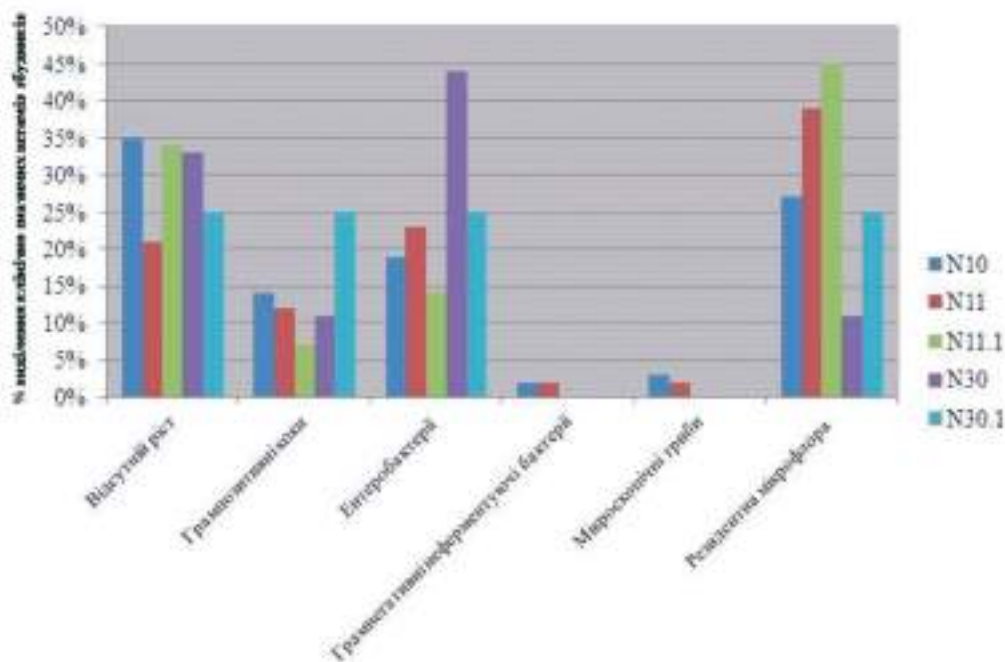


Рис 2. Відсутність достовірних відмінностей мікробного спектру сечі у пацієнтів із інфекційно-запальними захворюваннями сечостатевої системи

Таблиця 1

Динаміка антибіотикорезистентності уропатогенів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протея) серед обстежених пацієнтів із інфекційно-запальними захворюваннями сечостатевої системи

| Антибіотики | показники / рік | 2014 р. | 2015 р. | 2016 р. |
|----------------------------|-----------------------|-------------|-------------|--------------|
| Амоксицилін/ клавуланат | % резистентних штамів | 46,6 ± 4,63 | 56,7 ± 6,05 | 66,7 ± 9,62 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ^2 | 7,694 | 1,733 | 0,732 |
| | p | $p<0,01$ | $p>0,1$ | $p>0,1$ |
| Іміпенем | % резистентних штамів | 0,9 ± 0,88 | 11,9 ± 3,96 | 33,3 ± 9,62 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ^2 | 0,453 | 10,970 | 5,594 |
| | p | $p>0,1$ | $p<0,01$ | $p<0,01$ |
| Цефуросим | % резистентних штамів | 16,4 ± 3,44 | 67,2 ± 5,74 | 41,7 ± 10,06 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ^2 | 2,602 | 48,176 | 4,807 |
| | p | $p>0,1$ | $p<0,01$ | $p<0,01$ |
| Цефотаксим | % резистентних штамів | 12,1 ± 3,03 | 25,4 ± 5,32 | 33,3 ± 9,62 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ^2 | 0,462 | 5,332 | 0,553 |
| | p | $p>0,1$ | $p<0,01$ | $p>0,1$ |

| | | | | |
|----------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|
| Цефтазидім | % резистентних штамів | 9,8 ± 2,76 | 32,8 ± 5,74 | 37,5 ± 9,88 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ ² | 0,196976 | 15,07744 | 0,173849 |
| | p | p>0,1 | p<0,01 | p>0,1 |
| Цефтриаксон | % резистентних штамів | 12,9 ± 3,11 | 26,9 ± 5,42 | 33,3 ± 9,62 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ ² | 0,000 | 5,633 | 0,355 |
| | p | p>0,1 | p<0,01 | p>0,1 |
| Цефепім | % резистентних штамів | 12,1 ± 3,03 | 34,3 ± 5,80 | 33,3 ± 9,62 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ ² | 0,114 | 12,971 | 0,008 |
| | p | p>0,1 | p<0,01 | p>0,1 |
| Цефокситін | % резистентних штамів | 13,8 ± 3,20 | 37,3 ± 5,91 | 91,7 ± 5,63 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ ² | 1,017 | 13,491 | 20,940 |
| | p | p>0,1 | p<0,01 | p<0,01 |
| Офлоксацин | % резистентних штамів | 8,6 ± 2,60 | 9,0 ± 3,50 | 16,7 ± 7,61 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ ² | 6,023 | 0,009 | 1,068 |
| | p | p<0,01 | p>0,1 | p>0,1 |
| Ципрофлоксацин | % резистентних штамів | 8,6 ± 2,60 | 11,9 ± 3,96 | 16,7 ± 7,61 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ ² | 5,876 | 0,523 | 0,356 |
| | p | p<0,01 | p>0,1 | p>0,1 |
| Левовфлоксацин | % резистентних штамів | 4,3 ± 1,88 | 6,0 ± 2,90 | 20,8 ± 8,28 |
| | n | 116 | 67 | 24 |
| | χ ² | 2,007 | 0,262 | 4,338 |
| | p | p>0,1 | p>0,1 | p<0,01 |

Дані регіональні розбіжності у стані антибіотикорезистентності уропатогенів засвідчують необхідність проведення регіонального моніторингу, як дієвого «інструменту» щодо проведення раціональної антибактеріальної терапії з метою підвищення якості лікування пацієнтів.

Висновки

При інфекційно-запальних захворюваннях сечостатевої системи серед дитячого населення Чернівецької області провідними етіологічними збудниками є штами родини Enterobacteriaceae. У пацієнтів із ІСС спостерігалася «хвилеподібна» крива динаміки антибіотикорезистентності уропатогенів родини Enterobacteriaceae із тенденцією зниження до «препаратів вибору»: до напівсинтетичних пеніцилінів (р

< 0,01), цефалоспоринів II-III поколінь (р < 0,01) та препаратів фторхінолонового ряду (р < 0,01), що вимагає перегляду терапевтичних схем лікування ІСС з урахуванням отриманих даних у межах Наказу МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія» та дасть змогу покращити результати лікування дитячого населення на регіональному рівні за рахунок диференційованого підходу до емпіричного, в першу чергу на догоспітальному етапі, застосування антибактеріальних препаратів, як патогенетичного лікування хворих на ІСС.

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

Література

1. Буднік ТВ, Мордовець ЄМ. Результати вивчення мікробіологічного портрета інфекції сечової системи в дітей м. Києва та Київської області. Почки [Інтернет]. 2016[цитовано 2018 Чер 15];2:21-5. Доступно на: <http://www.olfa.ua/ua/post/rezul-taty-izucheniya-mikrobiologicheskogo-portreta-infekcii-mochevoj-sistemy-u-d%D1%96tej-g-kieva-i-kievskoj-oblasti-br-t-v-budnik-e-m-mordovec>
2. Про затвердження методичних вказівок Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Наказ МОЗ України від 05.04. 2007 № 167 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2007[цитовано 2018 Лис 18]. Доступно: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>
3. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century – a clinical super-challenge. N Engl J Med [Internet]. 2009[cited 2018 May 15];360(5):439-43. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp0804651>
4. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. Emerg Med Clin North Am [Internet]. 2011[cited

2018 May 25];29(3):637-53. Available from: [https://www.emed.theclinics.com/article/S0733-8627\(11\)00038-1/fulltext](https://www.emed.theclinics.com/article/S0733-8627(11)00038-1/fulltext) doi: 10.1016/j.emc.2011.04.004.

5. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.

6. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Cek M, Koeves RS, et al. Guidelines on Urological Infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2015[cited 2017 Feb 15]. 86 p. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf

7. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddou LM. Bacteremia complicating gram-negative urinary tract infections: a population-based study. *J Infect.* 2010;60(4):278-85. doi: 10.1016/j.jinf.2010.01.007.

8. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 7th ed. Cengage Learning; 2010. 888p.

9. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *Eur urol.* 2015;67(3):546-58. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.007.

10. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(4):240-50. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70031-1.

11. Yilmaz Y, Tazegun TZ, Aydin E, Dulger M. Bacterial Uropathogens Causing Urinary Tract Infection and Their Resistance Patterns Among Children in Turkey. *Iran Red Crescent Med J [Internet]*. 2016[cited 2018 May 18];18(6):e26610. Available from: <file:///C:/Users/Sofia/Downloads/16654-pdf.pdf> doi: 10.5812/ircmj.26610.

РЕГИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ УРОПАТОГЕНОВ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРНОЙ БУКОВИНЫ

*V.V. Bezruk¹, T.A. Bezruk¹, T. P. Andriychuk²,
O. I. Pervozvanska², A. B. Mihalchan¹,
S. V. Yurniuk¹, M. I. Velya¹*

Высшее государственное учебное
заведение Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»¹,
КГУ «Городская детская клиническая больница»²
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. В условиях современной медицинской практики для рациональной антибактериальной терапии обязательно следует учитывать возможные изменения чувствительности возбудителей, в частности уропатогенов, во времени. Выявление региональных особенностей антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевой системы (ИМС) позволяет улучшить результаты лечения пациентов с данной патологией.

Цель работы. Изучить региональные особенности антибиотикорезистентности возбудителей ИМС среди детского населения Черновицкой области.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ антибактериальной резистентности уропатогенов, идентифицированных в 657 образцах мочи пациентов, которым оказывалась специализированная медицинская помощь в нефрологическом отделении КГУ «Городская детская клиническая больница» г. Черновцы (2014-2016 гг.). В основную группу обследованных детей (n = 482) вошли пациенты с ИМС. В группу сравнения (n = 175) – пациенты с неинфекционными заболеваниями мочеполовой системы.

Результаты исследования. Среди детей Черновицкой области с заболеваниями инфекционно-воспалительного и неинфекционного генеза мочеполовой системы наблюдаются достоверные различия в этиологической структуре выделенных уропатогенов, в частности в выделении грамположительных кокков (*E. faecalis*, *S. aureus*, *S. viridans*, $p < 0,05$); энтеробактерий (*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*, $p < 0,01$) и резидентной флоры (*Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Micrococcus* spp., *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, $p < 0,01$). У больных ИМС доминирующими уропатогенами являются штаммы семейства Enterobacteriaceae; среди детского населения региона с ИМС наблюдалась «волнообразная» кривая динамики антибиотикорезистентности уропатогенов семейства Enterobacteriaceae с тенденцией снижения к «препаратам выбора»: полусинтетическим пенициллинам (амоксциллина / клавуланат – $\chi^2 = 7,694, p < 0,01$), цефалоспорином II-III по-

REGIONAL ANTIBIOTIC RESISTANCE OF UROPATHOGENS IN THE PEDIATRIC POPULATION OF NORTHERN BUKOVINA

*V.V. Bezruk¹, T.O. Bezruk¹, T.P. Andriychuk²,
O.I. Pervozvanska², A.B. Mihalchan¹,
S.V. Yurniuk¹, M. I. Velya¹*

Higher State Educational Establishment of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»¹,
Municipal medical institution
«Citychildren's clinical hospital»²
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. In the current context of medical practice for rational antibiotic therapy, it is necessary to take into account possible over time changes in the sensitivity of pathogens, in particular uropathogens. The identification of regional characteristics of the antibiotic resistance of the urinary tract infections (UTIs) enables improvement of treatment outcomes regarding the patients with this pathology.

The aim of the work is to study regional characteristics of the antibiotic resistance of the of urinary tract infection pathogens (UTIs) in the pediatric population of Chernivtsi region.

Materials and methods of investigation. The antibacterial resistance of uropathogens, identified in 657 urine samples of patients who received specialized medical care in the Nephrology department of the MMI "City Children's Clinical Hospital" of Chernivtsi (2014-2016), was analyzed. The controlled group of the examined children (n = 482) included patients with UTI. The experimental group (n = 175) consisted of patients with non-infectious diseases of the genitourinary system.

Research results. In Chernivtsi oblast among the children with the genitourinary infections of infectious-inflammatory and non-infectious genesis, there are significant differences in the etiological structure of the selected uropathogens, for instance, in the isolated gram-positive cocci (*E. faecalis*, *S. aureus*, *S. viridans*, $p < 0,05$), enterobacteria (*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*, $p < 0,01$), and the resident flora (*Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Micrococcus* spp., *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, $p < 0, 01$). In patients with UTI, the leading uropathogens are strains of the Enterobacteriaceae family; among the children of this region with UTI, an undulating curve in the dynamics of the antibiotic resistance of the uropathogens of the Enterobacteriaceae family with a tendency to reduce towards «choice of drugs» was observed: semi-synthetic penicillins (amoxicillin / clavulanate – $\chi^2 = 7.694, p < 0,01$), II-III generation cephalosporins (cefuroxime – χ^2

колєния (цефуроксим – $x^2=4,807$, $p<0,01$; цефтазидим – $x^2=15,07744$, $p<0,01$; цефтриаксон – $x^2=5,633$, $p<0,01$; цефепим – $x^2=12,971$, $p<0,01$; цефокситин – $x^2=20,940$, $p<0,01$) и препаратам фторхинолонового ряда (офлоксацин – $x^2=6,023$, $p<0,01$; ципрофлоксацин – $x^2=5,876$, $p<0,01$; левофлоксацин – $x^2=4,338$, $p<0,01$).

Выводы. У пациентов детского возраста с ИМС, проживающих в Черновицкой области, наблюдается «волнообразная» кривая динамики антибиотикорезистентности уропатогенов семейства Enterobacteriaceae с тенденцией ее снижения до «препаратов выбора»: к полусинтетическим пенициллинам ($p<0,01$), цефалоспорином II-III поколений ($p<0,01$) и препаратов фторхинолонового ряда ($p<0,01$), что требует пересмотра терапевтических схем лечения ИМС с учетом полученных данных в пределах Приказа МЗ Украины № 627 от 03.11.2008 г. «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи детям по специальности «Детская нефрология» и позволит улучшить результаты лечения детского населения, на региональном уровне, за счет дифференцированного подхода к эмпирическому, в первую очередь на догоспитальном этапе, применению антибактериальных препаратов, как патогенетического лечения больных ИМС.

Ключевые слова: инфекции мочевой системы; антибиотикорезистентность.

Контактна інформація:

Безрук Володимир Володимирович – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна)

Контактна адреса: вул. Буковинська, буд.4, м. Чернівці, 58022, Україна

Контактний телефон: +380509013635

e-mail: vladimirbezruk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Researcher ID: B-8621-2017

© В.В.Безрук, Т.О.Безрук, Т.П. Андрійчук,
О.І.Первозванська, А.Б.Мігалчан, С.В.Юрнюк,
М.І.Веля, 2018

Контактная информация:

Безрук Владимир Владимирович – к.мед.н., доцент, доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: ул. Буковинская, дом 4, г. Черновцы, 58022, Украина

Контактный телефон: +380509013635

e-mail: vladimirbezruk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Researcher ID: B-8621-2017

© V.V. Bezruk, T.O. Bezruk, T.P. Andriychuk,
O.I. Pervozvanska, A.B. Mihalchan, S.V. Yurniuk,
M. I. Velya, 2018

= 4.807, $p<0.01$, ceftazidime- $x^2 = 15.077744$, $p<0.01$; ceftriaxone – $x^2 = 5.633$, $p<0.01$; cefepime- $x^2 = 12.971$, $p<0.01$; cefoxitin- $x^2 = 20.940$; $p<0.01$) and preparations of fluoroquinolone series (ofloxacin- $x^2 = 6.023$, $p<0.01$; ciprofloxacin – $x^2 = 5.876$; $p<0.01$; levofloxacin – $x^2 = 4.338$, $p<0.01$).

Conclusion. There is an undulating curve in the dynamics of the antibiotic resistance of uropathogens of the Enterobacteriaceae family with a tendency towards "drugs of choice" reduction observed in pediatric patients with UTI living in Chernivtsi region: semi-synthetic penicillins ($p<0.01$), II-III generation cephalosporins ($p<0.01$), and preparations of fluoroquinolone series ($p<0.01$) requiring revision of the therapeutic regimens of UTI treatment taking into account the received data in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine №627 dated November 3, 2008. "On Approval of the Protocols for the Provision of Medical Aid to Children in the Specialty "Pediatric Nephrology" will allow improving the treatment outcomes of the pediatric population at the regional level for the account of a differentiated approach to the empirical use of antibacterial drugs for the pathogenetic treatment of patients with UTI, primarily in the pre-admission phase.

Key words: Urinary Tract Infections; Antibiotic Resistance.

Contact Information:

Volodymyr Bezruk – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, neonatology and perinatology of medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Contact address: Bukovinskayast., 4, Chernivtsi, 58022, Ukraine.

Contact phone: +380509013635

e-mail: vladimirbezruk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Researcher ID: B-8621-2017

Надійшло до редакції 14.07.2018
Підписано до друку 16.11.2018

УДК: 616-053.5:613.95:616-092.19
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.7

Г.В. Бекетова, К.Б. Савінова

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

ПРОФІЛАКТИКА ШКІЛЬНОЇ
ДЕЗАДАПТАЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ
ЗДОРОВ'ЯЗБЕРІГАЮЧИХ ТЕХНОЛОГІЙ
У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Резюме: Знаходження шляхів подолання шкільної дезадаптації є важливою і актуальною проблемою для охорони здоров'я дітей. У зв'язку з цим активно розробляються здоров'язберігаючі технології, впровадження яких дозволяє зберегти той рівень здоров'я, з яким дитина прийшла до школи. Мета. Оцінити вплив здоров'язберігаючої технології «Навчання у русі» як метод профілактики шкільної дезадаптації у дітей молодшого шкільного віку.

Матеріали і методи дослідження. Проведено поглиблене клініко-інструментальне обстеження 153 дітей молодшого шкільного віку перед початком навчання в початковій школі (2013 р.), через 1 і 2 роки навчання (2014, 2015 рр.) та після закінчення початкової школи (2017 р.) в гімназії №287 м. Києва, де впроваджена авторська здоров'язберігаюча технологія «Навчання у русі» професора О.Д. Дубогай (основна група (n=65), та в ЗОШ №3 м. Боярка Київської області, де таку технологію не застосовували (група контролю (n=88)). Після закінчення початкової школи задовільну адаптацію в основній групі згідно показника індексу Басвського мали 97,2% школярів, тоді як в групі порівняння – лише 33,3%. Для визначення індивідуальних психологічних особливостей школярів та наявності шкільної дезадаптації використовували спеціально-орієнтовані методики: анкета для оцінки рівня шкільної мотивації. (Н.Г.Лусканової), тест шкільної тривожності Філіпса, проєктивний тест тривожності Р. Теммла, М. Доркі, В. Амена, анкетування батьків. При виконанні тесту Лусканової на початку навчання обох груп переважали діти з середнім рівнем мотивації до навчання в школі – 83,1% в основній групі та 76,1% в групі порівняння. По закінченні 4 року навчання після здоров'язберігаючої технології «Навчання у русі» в основній групі учнів з низькою мотивацією до навчання та проявами шкільної дезадаптації не було, а відмічено зростання частки дітей з високою мотивацією з 12,3% до 27%. В той же час в групі порівняння виросла питома вага дітей з низькою мотивацією з 6,9% до 15%. За роки спостереження за даними проєктивного тесту Р.Теммла, М. Доркі та В. Амен спостерігалось достовірне зниження дітей з високим рівнем тривожності в основній групі з 46,1% до 9,2%, а в групі порівняння кількість дітей з високим рівнем тривожності виросло до 55,7%. Через 4 роки застосування ЗЗТ в основній групі спостерігалась позитивна динаміка щодо зниження кількості дітей з високим рівнем тривожності, особливо в позиціях страху невідповідності очікуванням оточення (з 40% до 4,6%), низькою фізіологічною опірністю до стресових ситуацій (з 26,1% до 4,6%), страхом ситуації перевірки знань (з 24,1% до 6,1%). У групі порівняння питома вага дітей з високим рівнем тривожності навпаки виросла, що негативно впливає як на загальний стан здоров'я учнів так на шкільну успішність.

Висновок. Застосування здоров'язберігаючої технології забезпечує можливість успішного вирішення проблеми профілактики шкільної дезадаптації в напрямку попередження виникнення тривожності або її зниження до оптимальних показників.

Ключові слова: здоров'язберігаючі технології; шкільна дезадаптація.

Збереження здоров'я дітей залишається одним з пріоритетних завдань держави. На сьогодні спостерігається чітка тенденція його погіршення на фоні інтенсифікації учбового процесу, нерационального харчування, недостатньої фізичної активності. Домінуючим фактором, після сім'ї, що впливає на стан здоров'я дітей є навчальний заклад. Для дітей 6-7 річного віку вступ до школи є зміною звичного навколишнього середовища (колективу, розпорядку дня, обмеження рухової активності), а нові вимоги потребують від дітей певних зусиль. Нажаль, частина дітей не може повноцінно пристосуватися до нового середовища, що проявляється гіперактивністю, плаксивістю, хворобливістю, порушенням особистісного розвитку, розвитком шкільної дезадаптації (ШД).

ШД – це порушення пристосування дитини до умов навчання в школі. Адаптація (лат. adapto, пристосовувати) – динамічний процес, завдяки якому організм підтримує гомеостаз в умовах, які постійно змінюються [4]. Розрізняють три складових адаптації: біологічну, психологічну та соціальну. На сучасному етапі зусилля не лише педагогів, а й медиків повинні бути спрямовані на

вивчення процесів адаптації до шкільного навчання, з'ясування основних причин дезадаптації та розробку ефективних шляхів її корекції [5] для профілактики формування хронічних захворювань у школярів [1,2,6]. Погіршення стану здоров'я учнів за перші роки навчання в школі, зростання захворюваності свідчить про наявність так званого шкільного фактору [5].

ШД є складним процесом, який має медичні та соціально-біологічні складові. Виокремлюють три основних фактори формування ШД [6]:

- медичний (наявність резидуально-органічного ураження центральної нервової системи (ЦНС), мінімальної мозкової дисфункції (МЦД), затримка психо-мовного розвитку);
- психологічний (аномальні відхилення сімейного виховання, неадекватна поведінка вчителя та т.і.)
- соціальні (жорсткі вимоги до поведінки дитини в школі, перевантаженість шкільної програми, часта зміна школи, занадто високі вимоги до учня та т.і.)

Тому знаходження шляхів подолання ШД є важливою й актуальною проблемою для охорони здоров'я дітей. У зв'язку з цим активно роз-

робляються здоров'язберігаючі технології (ЗЗТ), впровадження яких дозволяє зберегти той рівень здоров'я, з яким дитина прийшла до школи. Впровадження ЗЗТ у навчальний процес створює сприятливі умови та оптимальну організацію навчання дитини у школі, що включає відсутність стресових ситуацій, адекватність вимог, методик навчання і виховання відповідно до вікових, статевих, індивідуальних особливостей та гігієнічних норм, повноцінний руховий режим, раціональне харчування, що забезпечують безпеку життєдіяльності дитини.

Мета дослідження

Оцінити вплив ЗЗТ «Навчання в русі» на процес адаптації учнів 1-4 класів до шкільного середовища.

Матеріали і методи дослідження

Проведене медико-інструментальне обстеження 153 дітей молодшого шкільного віку перед початком їх навчання в початковій школі (2013 р.), через 1 та 2 роки (2014, 2015 рр.) і після закінчення початкової школи (2017 р.).

У початкових класах гімназії №287 м. Києва, де впроваджена ЗЗТ «Навчання у русі» професора О.Д. Дубогай, обстежено 65 школярів, які склали І (основну групу). До групи контролю увійшли 88 учнів початкової ЗОШ №3 м. Боярка Київської області, де ЗЗТ не застосовувались. Обстеження складалось з оцінок адаптаційного потенціалу учнів за індексом Баєвського та проведення функціональних проб з адаптованим фізичним навантаженням. Для визначення індивідуальних психологічних особливостей школярів та наявності шкільної дезадаптації використовували спеціально-орієнтовані методики: анкета для оцінки рівня шкільної мотивації. (Н.Г.Лусканової), тест шкільної тривожності Філіпса, проєктивний тест тривожності Р. Теммла, М. Доркі, В. Амен./

Оцінка розподілу дітей по рівню адаптації за допомогою методики Р.М. Баєвського в обох групах спостереження виявила наступні закономірності. Так, через рік навчання, виявлене зростання відсотку дітей з напруженням механізмів адаптації в обох групах. Однак, в основній групі цей показник був достовірно меншим (на 35,3 %), ніж в групі порівняння (на 61,3 %) ($p < 0,05$). В наступні роки виявлена достовірна різниця між показниками основної групи та групи порівняння. Так, після закінчення початкової школи задовільну адаптацію в основній групі згідно показника індексу Баєвського мали 97,2 % школярів, тоді як в групі порівняння – лише 33,3 % ($p < 0,001$).

При виконанні функціональних проб з навантаженням виявлено, що відсоток дітей з високим та вище середнього рівнем функціонального резерву серця перед початком навчання в основній групі складав лише 27,7 %, тоді як в групі порівняння – більше половини (56,8 %). Після закінчення початкової школи це співвідношення діаметрально змінилося: питома вага дітей з високим та добрим функціональним резервом в основній групі склала 77,6 %, а в групі порівняння лише 8,4 % ($p < 0,05$).

Дослідження процесу шкільної адаптації учнів

молодших класів до школи за допомогою анкетування за методикою Н. Г. Лусканової «Рівень шкільної мотивації й адаптації» дозволяє визначити рівень шкільної адаптації/деадаптації та мотивації до навчання. Проведена оцінка шкільної мотивації за 10 питаннями, які характеризують відношення дітей до школи, до навчального процесу, емоційного реагування на шкільну ситуацію. При високій мотивації діти зацікавлені виконувати всі шкільні вимоги, показують себе з найкращої сторони, проявляють активність. При низькій мотивації спостерігається зниження шкільної успішності. Відповіді на запитання оцінювались від 0 до 3 балів (від'ємна відповідь – 0 балів, нейтральна – 1, позитивна – 3) з виділенням 3 рівнів адаптації дітей до школи:

- високий рівень – учень позитивно відноситься до школи, навчання дається легко, вчиться без напруження і з задоволенням. Уважний на уроках, виконує усі завдання вчителя без зовнішнього контролю, готовий до самостійної роботи, має статусне положення в класі;

- середній рівень – дитина позитивно відноситься до школи, засвоює шкільний матеріал, самостійно вирішує типові завдання, але вимагає контролю;

- низький рівень – школяр відноситься до школи негативно або байдуже, скаржиться на погане самопочуття, хворобливий, часто пропускає заняття. Учебний матеріал засвоює частково, не готовий до самостійної роботи, вимагає постійного контролю, майже не має друзів у школі.

За даними дослідження в обох групах превалювали діти з середнім рівнем мотивації до навчання в школі (83,1% в основній групі та 76,1% в групі порівняння) ($p > 0,05$). Високий рівень шкільної мотивації та адаптації був у 12,5% учнів в основній групі та 17% в групі порівняння), низька адаптація виявлена у 4,6% школярів основної та 6,9% групи порівняння (рис.1).

Друге дослідження проводили по закінченню 4 року навчання. В основній групі були відсутні діти з низькою мотивацією до навчання та проявами ШД на фоні зростання відсотку дітей з високою мотивацією (з 12,3 % до 27%). В той же час в групі порівняння виросла питома вага дітей з низькою мотивацією (з 6,9% до 15%) (рис. 2).

Відомо, що ШД негативно впливає на успішність, поведінку, емоційну сферу школяра і виражається, перш за все, через тривогу. Саме стан тривоги є індикатором незадоволеної потреби. Незначний рівень тривожності притаманний багатьом людям і, зазвичай, сприяє соціальній адаптації. В той же час, при високому рівні тривожності страждає соціальний розвиток особистості, виникають комунікативні труднощі при спілкуванні з однолітками та вчителями. За даними тест Філіпса ми діагностували не лише загальну тривожність дитини в стінах школи, а й такі фактори, як: переживання соціального стресу; фрустрація потреби у досягненні успіху; страх самовираження; страх ситуації перевірки знань; страх не відповідати очікуванням оточуючих; низький фізіологічний опір стресу; проблеми і страхи у відносинах з вчителями. На початку навчання більшість дітей в обох групах спостереження мали середній рівень

загальної тривожності (52,0 % в основній та 38,6% в групі порівняння), тобто вони не сприймали навчальний процес як травмуючий. Високий рівень загальної тривожності та прояви ШД в основній групі спостерігався у 4,6% учнів, а в групі порівняння лише у 1 школяра. Для цих дітей емоційний

стан, пов'язаний з початком навчання в школі, був негативним. 50% першокласників в основній та третина в групі порівняння не переживали соціального стресу, у них були гармонійні стосунки з однолітками та оточуючим середовищем.

В процесі навчання у першому класі найбіль-

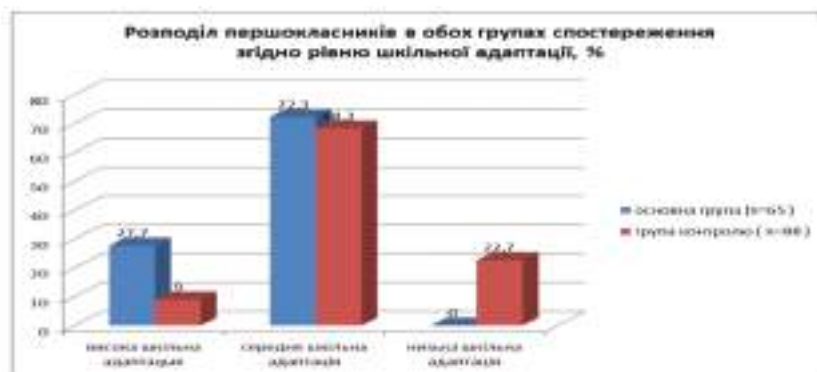


Рис 1. Розподіл першокласників згідно рівню шкільної адаптації та мотивації в обох групах спостереження, % (n=153)

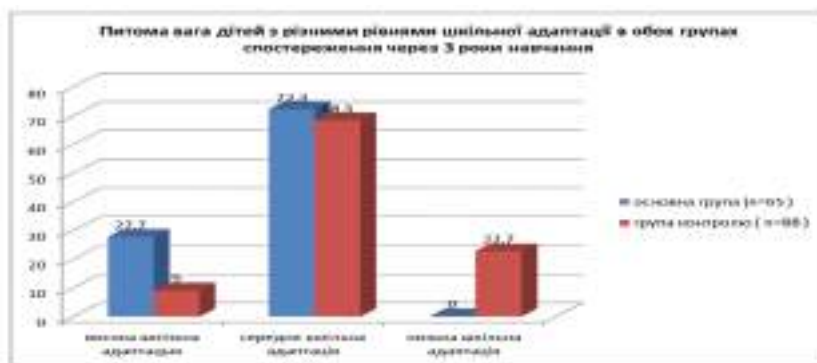


Рис 2. Розподіл учнів 4-ого класу згідно рівню шкільної адаптації та мотивації в обох групах спостереження, % (n=153).

ша кількість дітей з високим рівнем тривожності та ризиком розвитку ШД була в позиціях страху перевірки знань (24,6% в основній групі, 12,5 % в групі порівняння), страху невідповідності очі-

куванням оточення (40,0% і 22,7% відповідно), низької фізіологічної опірності стресовим ситуаціям (26,1% і 12,5%) (рис. 3).

Через 4 роки застосування ЗЗТ в основній групі

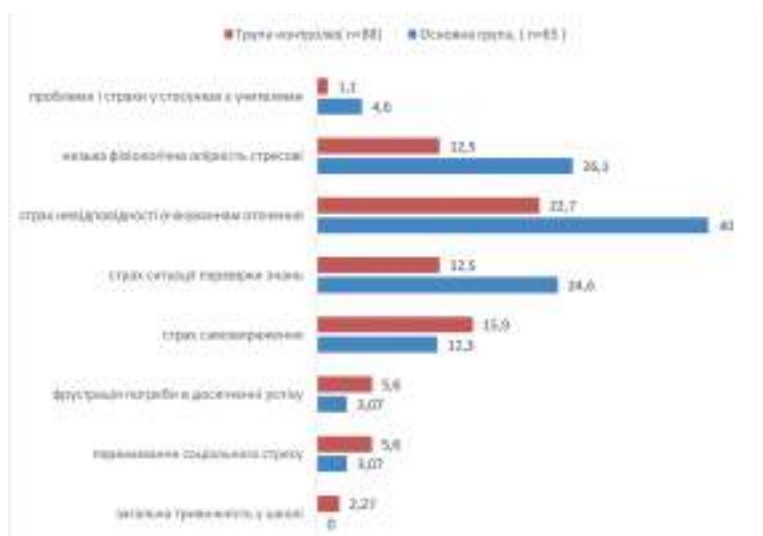


Рис. 3. Питома вага дітей з високим рівнем тривожності серед учнів 1-х класів обох групах спостереження (n=153).

спостерігалась позитивна динаміка щодо зниження кількості дітей з високим рівнем тривожності та ризиком розвитку ШД, особливо в позиціях страху невідповідності очікуванням оточення (з 40% до 4,6%), низька фізіологічна опірність стресовим ситуаціям (з 26,1% до 4,6%), страху ситуації пе-

ревірки знань (з 24,1% до 6,1%) ($p < 0,05$). Тоді як в групі порівняння питома вага дітей з високим рівнем тривожності та проявами ШД навпаки виросла, що негативно впливає як на загальний стан здоров'я учнів так на шкільну успішність (рис. 4).

При виконанні проєктивного тесту Р.Темлл, М.

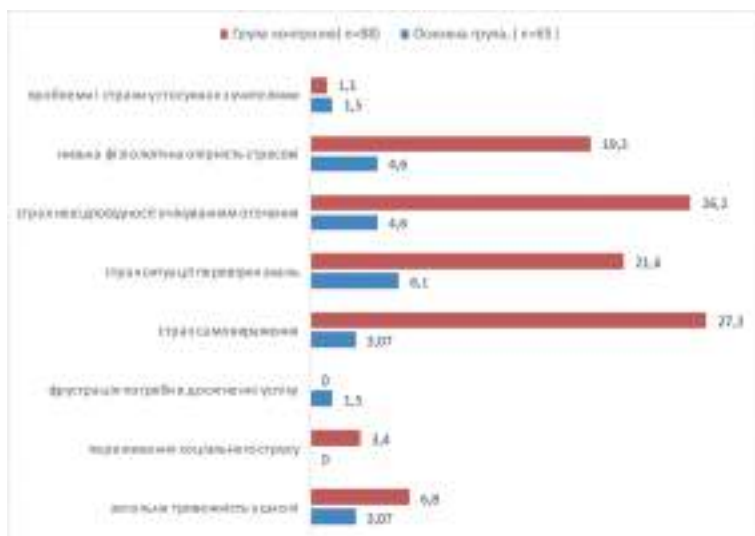
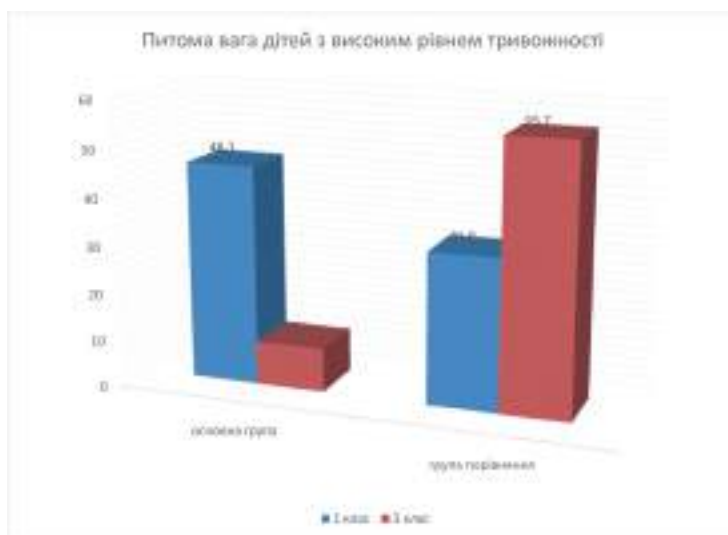


Рис. 4. Питома вага дітей з високим рівнем тривожності серед учнів 4-х класів обох груп спостереження (n=153)

Доркі та В. Амен ми досліджували характерну тривожність в типових для дитини життєвих ситуаціях та відносинах з іншими людьми. Значимість ситуації для кожної дитини обумовлена власним життєвим досвідом і в різних ситуаціях одна і та ж дитина може проявляти різні рівні тривожності. Підвищений рівень тривожності демонструє недостатню пристосованість дитини до різних емоційних ситуацій. Тест

дає відносну характеристику взаємовідношень учня з однолітками, дорослими, оточуючим середовищем. За роки спостереження спостерігалось достовірне зниження частки дітей з високим рівнем тривожності та ризиком розвитку ШД в основній групі (з 46,1% до 9,2%) ($p < 0,05$), тоді як в групі порівняння кількість дітей з високим рівнем тривожності та ризиком розвитку ШД виросла до 55,7%.



Висновки

Таким чином, серед основних причин шкільної тривожності та шкільної дезадаптації є завищені вимоги до дитини, схоластична система освіти, помилки батьківського виховання. Шкільна тривожність та дезадаптація є розповсюдженим явищем серед школярів

молодших класів. Вирішення цієї проблеми потребує зусиль як вчителів, шкільних психологів, медичних працівників, так і батьків. Застосування ЗЗТ "Навчання у русі" забезпечує можливість попередження виникнення тривожності або її зниження до оптимальних показників та профілактики шкільної дезадаптації.

Література

1. Дзюбка ЛВ. Психологічні проблеми переходу учнів з молодшої до основної школи. Проблеми сучасної психології. 2010;10:911-22.
2. Квашніна ЛВ. Поняття адаптації і адаптованість як інтегративний показник здоров'я (огляд літератури). Перинатологія і педіатрія. 2000;1:14-7.
3. Максименко СД, редактор. Проблеми освіти: збірник наукових праць Інституту психології імені Г. С. Костюка Національної АПН України. Т.XV, ч.4. Київ: «ГНОЗІС»; 2013. Максим ОВ. Психологічні механізми адаптації дітей з порушеннями розвитку саморегуляції до соціокультурного середовища; с. 34-40.
4. Мартинюк ВЮ, Зінченко СМ. Мінімальна мозкова дисфункція. Київ: Інтермед; 2011. 168 с.
5. Няньковський СЛ, Яцула МС. Знижений апетит як маркер шкільної дезадаптація: шляхи діагностики і лікування. Современная педиатрия. 2009;1:93-9.
6. Сорокина ВВ. Психологическое неблагополучие детей в начальной школе. Диагностика и пути преодоления. 2-е изд. Москва: Генезис; 2007. 191с.

**ПРОФИЛАКТИКА ШКОЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ
С ПОМОЩЬЮ ЗДОРОВЬЕСОХРАНЯЮЩИХ
ТЕХНОЛОГИЙ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО
ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Г.В. Бекетова, К.Б. Савинова

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

Резюме. Обнаружение путей преодоления школьной дезадаптации является важной и актуальной проблемой для здравоохранения детей. В связи с этим активно разрабатываются здоровьесохраняющие технологии, внедрение которых позволит сохранить тот уровень здоровья, с которым ребенок пришел в школу.

Цель. Оценить влияние здоровьесохраняющей технологии «Обучение в движении» как метода профилактики школьной дезадаптации у детей младшего школьного возраста.

Материалы и методы исследования. Проведено углубленное клинично-инструментальное обследование 153 детей младшего школьного возраста перед началом обучения в начальной школе (2013 г.), через 1 и 2 года обучения (2014, 2015) и после окончания начальной школы (2017) в гимназии №287 г. Киева, где внедрена авторская здоровьесохраняющая технология "Обучение в движении" профессора А.Д. Дубогай (основная группа (n = 65) и в СШ №3 г. Боярка Киевской области, где такую технологию не применяли (группа контроля (n = 88)). После окончания начальной школы удовлетворительную адаптацию в основной группе по показателю индекса Баевского имели 97,2% школьников, тогда как в группе сравнения - только 33,3%. Для определения индивидуальных психологических особенностей школьников и наличия школьной дезадаптации использовали специально ориентированные методики: анкета для оценки уровня школьной мотивации (Н.Г.Лускановой), тест школьной тревожности Филипса, реактивный тест тревожности Р. Тэммл, М. Дорки, В. Амена, анкетирование родителей. При выполнении теста Лускановой в начале обучения обеих группах преобладали дети со средним уровнем мотивации

**PREVENTION OF SCHOOL DISADAPTATION
WITH THE HEALTH-SAVING TECHNOLOGIES
IN CHILDREN OF YOUNGER SCHOOL AGE**

G.V. Beketova, K.B. Savinova

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

Summary. Finding ways to break school desorientation is a very important and relevant problem for protecting children's health. Due to this reason health saving technologies have been implemented. They help to preserve that level of health which child had before entering the school.

Goal. Evaluate influence of healthsaying technologies "Education in Rus" as preventive measures against school desadaptation for young school age children.

Materials and research methods. Deep clinic instrumental inspection on 153 children of early school age has been conducted before they have started elementary school in 2013, then in 1 and 2 years (2014, 2015) and then after they have finished the school. It has been done in Kiev gymnasium №287 where health saving technology "Education in movement" of professor Dubogai has been implemented (main group (n=65)) and and school №3 which is based in city Boyarka (Kiev Region) where there have been no health saving technologies.

After finishing elementary school satisfactory level in main group based on Bayevsky index had 97,2% of pupils while in comparison group only 33,3%. To determine unique individual psychologic pupils qualities and availability school deadaptation special methods has been used: form to evaluate motivation level (N.G. Luskanovska), Philips anxiety test, projective anxiety test of R. Temml, M. Dorki, V. Amen, parents survey.

During Luskanovska test in the beginning of the study in both groups there was a majority of pupils with medium motivation level, 83,1% in main group and 76,1 % в in comparison group. After finishing 4th year of study after implementing health saving technology "Education in movement", in main group there were no pupils with low motivation level and

к обучению в школе - 83,1% в основной группе и 76,1% в группе сравнения. по окончании 4 года обучения после здоровьесохраняющей технологии «обучение в движении» в основной группе учащихся с низкой мотивацией к обучению и проявлениями школьной дезадаптации не было, а отмечен рост доли детей с высокой мотивацией - с 12,3% до 27%. В то же время в группе сравнения вырос удельный вес детей с низкой мотивацией - с 6,9% до 15%. За годы наблюдения по данным проективного теста Р.Теммл, М. Дорки и В. Амен наблюдалось достоверное снижение детей с высоким уровнем тревожности в основной группе с 46,1% до 9,2%, а в группе сравнения количество детей с высоким уровнем тревожности выросло до 55,7%. Через 4 года применения ОСТ в основной группе наблюдалась положительная динамика по снижению количества детей с высоким уровнем тревожности, особенно в позициях страха несоответствия ожиданиям окружающих (с 40% до 4,6%), низкой физиологической сопротивляемостью к стрессовым ситуациям (с 26,1% до 4,6%), страхом ситуации проверки знаний (с 24,1% до 6,1%). В группе сравнения удельный вес детей с высоким уровнем тревожности наоборот вырос, что негативно влияет как на общее состояние здоровья учеников, так на школьную успеваемость.

Вывод. Применение здоровьесохраняющей технологии обеспечивает возможность успешного решения проблемы профилактики школьной дезадаптации в аспекте предупреждения возникновения тревожности или ее снижение до оптимальных показателей.

Ключевые слова: здоровьесохраняющие технологии; школьная дезадаптация.

© Г.В. Бекетова, К.Б. Савінова, 2018

signs of desadaptation but has increased the portion of children with high motivation level from 12,3% to 27%. At the same time in comparison group has been increased amount of pupils with low motivation from 6,9% to 15%. During years of observation based on projective anxiety test of R. Temml, M. Dorki, V. Amen it has been seen trustworthy lowering quantity of pupils with high anxiety level in main group from 46,1% to 9,2%, but in comparison group it has increased to 55,7%. In 4 years after implementing Health saving technologies there has been positive dynamics on decreasing the amount of children with high level of anxiety, especially in situations of uncertainty about meeting other people's expectations (from 40% to 4,6%), low physical clumsiness to stress situations (from 26,1% to 4,6%), fear of situation where their knowledge would be tested (from 24,1% to 6,1%). In comparison group majority of children with high anxiety level has increased which had negative impact on health of pupils and their success at school.

Conclusion: Implementation of health saving technologies provides the ability to successfully solve problems of preventive measures to prevent school desadaptation and anxiety in direction of preventing anxiety or decreasing it's level to optimal indexes.

Keywords: Health Saving Technologies; School Desadaptation.

© G.V. Beketova, K. B. Savinova, 2018

Надійшло до редакції 14.08.2018
Підписано до друку 16.11.2018

УДК: 611.651.15.018-022.22:618.177.618.14-007.415
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.8

КІЛЬКІСТЬ АНТРАЛЬНИХ ФОЛІКУЛІВ ЯК МАРКЕР ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ В ПАЦІЄНТОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ ЯЄЧНИКІВ

А.В. Андрієць, О.М. Юзько

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

Резюме: Оваріальний резерв визначається як функціональний потенціал яєчника, що відображається кількістю та якістю фолікулів, які мають добру здатність до відповіді при контрольованій стимуляції овуляції екзогенним гонадотропіном.

Мета дослідження. Визначити кількість антральних фолікулів (КАФ) за допомогою ультразвукової діагностики в пацієнток із безпліддям при ендометріозі яєчників.

Матеріал і методи. Проведено УЗ-діагностика для визначення кількості антральних фолікулів у 100 пацієнток із безпліддям при ендометріозі яєчників та у 40 пацієнток контрольної групи з безпліддям без ендометріозу.

Результати. У жінок із безпліддям при ендометріозі яєчників показники КАФ були значно нижчі, ніж у жінок контрольної групи.

Висновки. Кількість антральних фолікулів у пацієнток із безпліддям при ендометріозі яєчників значно менша у порівнянні з пацієнтками з безпліддям при відсутності ендометріозу. Тобто, наявність ендометріодних включень в тканині яєчника має негативний вплив на оваріальний резерв.

Ключові слова: безпліддя при ендометріозі яєчника; кількість антральних фолікулів; оваріальний резерв.

Вступ

Важливою віхою в дослідженні патогенезу розвитку безпліддя при ендометріозі яєчників було вивчення взаємозв'язку з оваріальним резервом [1]. Оваріальний резерв визначається як функціональний потенціал яєчника, що відображається кількістю та якістю фолікулів, які мають добру здатність до відповіді при контрольованій стимуляції овуляції екзогенним гонадотропіном [2]. Вже багато років проводять різноманітні дослідження для виявлення маркерів та тестів діагностики оваріального резерву. Ці дослідження включають визначення фолітропіну (ФСГ), інгібіну-Б і анти-Мюлерового гормону (АМГ) а також ультразвукових маркерів таких, як об'єм яєчника та кількість антральних фолікулів [2,3].

Існує гіпотеза [4], що кількість антральних фолікулів (КАФ) може бути більш вірогідним діагностичним критерієм маркера запасу яєчника, особливо після оперативного лікування. Показано, що при ендометріозі яєчників КАФ менша як до, так і після операції. Потрібні подальші дослідження для уточнення впливу ендометріозу на КАФ та показники оваріального резерву.

Мета дослідження

Визначити кількість антральних фолікулів за допомогою ультразвукової діагностики в пацієнток із безпліддям при ендометріозі яєчників.

Матеріал та методи дослідження

Згідно з метою нашої роботи нами було обстежено 100 пацієнток основної групи з безпліддям та ендометріозом яєчників. Контрольну групу склали 40 жінок з безпліддям без наявного ендометріозу.

Методи дослідження включали загальноклінічне (оцінка анамнезу, скарг та клінічних симптомів), об'єктивне обстеження (оцінка загального фізичного соматичного та статевого розвитку), спеціальні методи дослідження: вагінальне, УЗД органів малого тазу.

Обстеження проводилося за наявності інформаційної згоди пацієнтів, із дотриманням основних по-

ложень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.), схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень. Процедури, логіка та інтерпретація одержаних результатів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики.

Результати та їх обговорення

У 74 (74,0%) пацієнток основної групи діагностовано первинне безпліддя, в 26 (26,0%) – вторинне, в контрольній групі відповідно – 31 (77,5%) та 9 (22,5%). Розподіл за віком пацієнток основної та контрольної груп наведений у таблиці 1.

Середній вік пацієнток в основній групі становив $30,3 \pm 0,5$ року, а в контрольній – $29,7 \pm 0,7$ року, що статистично не різнилось ($p > 0,05$).

Результати проведеної УЗ-діагностики на визначення кількості антральних фолікулів в кожному з яєчників у пацієнток із безпліддям при ендометріозі яєчників та в контрольній групі наведені в табл. 2.

Так, у пацієнток із ендометріозом яєчників кількість антральних фолікулів у віці 20-28 років була в правому та лівому яєчниках $5,3 \pm 0,007$ та $5,2 \pm 0,007$, відповідно, а в контрольній групі $7,8 \pm 0,39$ та $7,5 \pm 0,4$, що статистично різнилося ($p < 0,05$). У жінок в віці 29-38 років також відмічалася достовірна різниця КАФ: у пацієнток основної групи $4,1 \pm 0,005$ та $4,1 \pm 0,005$, а в контрольній групі – $6,1 \pm 0,27$ та $6,8 \pm 0,28$ ($p < 0,05$). У жінок вікової категорії 39 років і старше різниці по КАФ не спостерігалось: в основній групі

було $3,2 \pm 0,003$ та $3,2 \pm 0,003$, а в контрольній групі $3,0 \pm 0,15$ та $3,0 \pm 0,15$, ($p > 0,05$). В цілому КАФ у пацієнток основної групи була вірогідно меншою як в

правому ($4,5 \pm 0,005$), так і в лівому ($4,5 \pm 0,005$) яєчниках в порівнянні з контролем (відповідно $6,6 \pm 0,27$ та $7,0 \pm 0,28$, $p < 0,05$).

Таблиця 1

Розподіл пацієнток основної та контрольної груп за віком (%)

| Вік пацієнток | Основна група, n=100 | Контрольна група, n=40 |
|-------------------|----------------------|------------------------|
| 20-28 років | 45,0 | 37,5 |
| 29-38 років | 47,0 | 60,0 |
| 39 років і старше | 8,0 | 2,5 |

Таблиця 2

Кількість антральних фолікулів у обстежених пацієнток залежно від віку (M±m)

| Вік пацієнток, роки | Основна група, n=100 | | Контрольна група, n=40 | |
|-----------------------|----------------------|-----------------|------------------------|------------------|
| | Правий яєчник | Лівий яєчник | Правий яєчник | Лівий яєчник |
| 20-28 | $5,3 \pm 0,007$ | $5,2 \pm 0,007$ | $7,8 \pm 0,39^*$ | $7,5 \pm 0,4^*$ |
| 29-38 | $4,1 \pm 0,005$ | $4,1 \pm 0,005$ | $6,1 \pm 0,27^*$ | $6,8 \pm 0,28^*$ |
| 39 і старше | $3,2 \pm 0,003$ | $3,2 \pm 0,003$ | $3,0 \pm 0,15$ | $3,0 \pm 0,15$ |
| Середній показник КАФ | $4,5 \pm 0,005$ | $4,5 \pm 0,005$ | $6,6 \pm 0,27$ | $7,0 \pm 0,28$ |

Примітка: * $p < 0,05$.

Таблиця 3

Розподіл обстежених пацієнток за виявленою кількістю антральних фолікулів (%)

| Кількість антральних фолікулів | Основна група, n=100 | | Контрольна група, n=40 | |
|--------------------------------|----------------------|--------------|------------------------|--------------|
| | Правий яєчник | Лівий яєчник | Правий яєчник | Лівий яєчник |
| Менше 5 | 32,0 | 33,0 | 40,0 | 42,5 |
| Від 5 до 12 | 49,0 | 45,0 | 50,0 | 47,5 |
| Більше 12 | 2,0 | 4,0 | 7,5,0 | 10,0 |
| Фолікули не візуалізувалися | 16 | 18 | 2,5 | 0 |

Як свідчать дані, наведені табл. 3, КАФ до 5 в правому яєчнику виявлено в 32,0% жінок основної групи, в лівому – 33,0%, а в контрольній групі відповідно – в 40,0% та 42,5% жінок, що свідчить про дещо кращий овариальний резерв у жінок контрольної групи. КАФ від 5 до 12 визначалася в основній групі в більшості (49,0% та 45,0%) жінок, що не відрізнялося від показників контр-

ольної групи (50,0% та 47,5%). Пацієнток з КАФ більше 12 в кожному яєчнику у відсотковому співвідношенні було більше в контрольній групі – 7,5% та 10,0%, ніж в групі пацієнток із безпліддям при ендометріозі яєчників – 2,0% та 4,0%. Не візуалізувалися фолікули в 16,0% та 18,0% пацієнток основної групи в порівнянні зі значно меншими показниками контрольної групи (2,5% та 0%).

Таблиця 4

Кількість антральних фолікулів у обстежених пацієнток залежно від виду безпліддя (M±m)

| Кількість антральних фолікулів | Основна група, n=100 | | Контрольна група, n=40 | |
|--------------------------------|----------------------|-----------------|------------------------|------------------|
| | Правий яєчник | Лівий яєчник | Правий яєчник | Лівий яєчник |
| Первинне безпліддя | $4,9 \pm 0,007$ | $4,6 \pm 0,006$ | $6,7 \pm 0,28^*$ | $7,0 \pm 0,29^*$ |
| Вторинне безпліддя | $3,4 \pm 0,004$ | $4,1 \pm 0,005$ | $6,1 \pm 0,27^*$ | $6,8 \pm 0,28^*$ |

Примітка: * $p < 0,05$.

Як свідчать дані, наведені в табл. 4, у пацієнок із первинним та вторинним безпліддям при ендометріозі яєчників КАФ була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) як в правому, так і в лівому яєчниках (відповідно, $4,9 \pm 0,007$ та $4,6 \pm 0,006$, $3,4 \pm 0,004$ та $4,1 \pm 0,005$) в порівнянні з контрольною групою ($6,7 \pm 0,28$ та $7,0 \pm 0,29$, $6,1 \pm 0,27$ та $6,8 \pm 0,28$).

Отже, отримані нами дані свідчать, що в жінок із безпліддям при ендометріозі яєчників показники КАФ були значно нижчі, ніж у жінок контрольної групи, тобто без ураження яєчників ендометріозом.

Література

1. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril.* 2012;98(6):1531-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.009.
2. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):685-718. doi: 10.1093/humupd/dml034.
3. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve – should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod.* 2006;21(11):2729-35. doi: 10.1093/humrep/del188.
4. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3146-54. doi: 10.1210/jc.2012-1558.

КОЛИЧЕСТВО АНТРАЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ ЯИЧНИКОВ

A.V. Andriets, A.M. Yuzko

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

Резюме. Овариальный резерв определяется как функциональный потенциал яичника, который отображается количеством и качеством фолликулов, имеющих хорошую способность к ответу при контролируемой стимуляции овуляции экзогенным гонадотропином.

Цель исследования. Определить количество антральных фолликулов (КАФ) с помощью ультразвуковой диагностики у пациенток с бесплодием при эндометриозе яичников.

Материал и методы. Проведено УЗ-диагностика для определения количества антральных фолликулов у 100 пациенток с бесплодием при эндометриозе яичников и у 40 пациенток контрольной группы с бесплодием без эндометриоза.

Результаты. У женщин с бесплодием при эндометриозе яичников показатели КАФ были значительно ниже, чем у женщин контрольной группы.

Выводы. Количество антральных фолликулов у пациенток с бесплодием при эндометриозе яичников значительно меньше по сравнению с пациентками с бесплодием при отсутствии эндометриоза. То есть, наличие эндометриозидных включений в ткани яичника имеет негативное влияние на овариальный резерв.

Ключевые слова: бесплодие при эндометриозе яичника; количество антральных фолликулов; овариальный резерв.

Висновки

Кількість антральних фолікулів у пацієнок із безпліддям при ендометріозі яєчників значно менша у порівнянні з пацієнтками з безпліддям при відсутності ендометріозу. Тобто, наявність ендометріозидних включень в тканині яєчника має негативний вплив на овариальний резерв.

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

QUANTITY OF ANTRAL FOLLICULARS AS A MARKER OF THE OVARIAN RESERVE FOR PATIENTS WITH INFERTILITY AND OVARIAN ENDOMETRIOSIS

A.V. Andriets, O.M. Yuzko

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

Summary. Ovarian reserve is defined as the functional potential of the ovary, which is reflected by the number and quality of the follicles that have a good response to controlled ovulation stimulation by exogenous gonadotropin.

Aim of study. To determine the antral follicles count (AFC) number using ultrasound diagnostic in patients with infertility and ovarian endometriosis.

Materials and methods. Ultrasound diagnostics was carried out to determine the number of antral follicles in 100 patients with infertility and ovarian endometriosis and in 40 patients with infertility without ovarian endometriosis.

Results. In women with infertility and ovarian endometriosis, antral follicles count (AFC) were significantly lower than in women with infertility without ovarian endometriosis.

Conclusions. The AFC number in patients with infertility and ovarian endometriosis is significantly lower compared with patients with infertility without ovarian endometriosis. In other words, the presence of endometriotic lesions in the ovarian tissue has a negative effect on the ovarian reserve.

Key words: Infertility; Antral Follicles Count; Ovarian Reserve; Ovarian Endometriosis.

Контактна інформація:

Андрієць Анатолій Володимирович – аспірант кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

Контактна адреса: вул. Трепка, 1А, м. Чернівці, 58022, Україна.

Контактний телефон: +38(099) 0000113

e-mail: dr.andriets@gmail.com

Юзько Олександр Михайлович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

e-mail: uarm.kiev@gmail.com

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

Контактний телефон: +38 (050) 6752334.

Контактная информация:

Андрієць Анатолій Володимирович – аспірант кафедри акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Контактный адрес: ул. Трепка, 1А, м. Чернівці, 58022, Україна.

Контактный телефон: +38(099) 0000113

e-mail: dr.andriets@gmail.com

Юзько Александр Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

e-mail: uarm.kiev@gmail.com

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58000, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 6752334.

Contact Information:

Anatoly Andriets – postgraduate of Department of Obstetrics and Gynecology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Contact address: Trepko str., 1A, Chernivtsi, 58022, Ukraine.

Phone: +38(099) 0000113

e-mail: dr.andriets@gmail.com

Olexander Yuzko – DM, Professor, Head Department of Obstetrics and Gynecology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: uarm.kiev@gmail.com

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +38 (050) 6752334.

© А.В. Андрієць, О.М. Юзько, 2018

© A.V. Andriets, O.M. Yuzko, 2018

Надійшло до редакції 14.09.2018
Підписано до друку 16.11.2018

УДК: 616.441.618.39-07

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.9

Н.Т. Івахненко, І.І. Редько,

О.М. Чакмазова

ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ НА ПЕРЕБІГ
ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ЗІ ЗВИЧАЙНИМ
НЕВИНОШУВАННЯМ

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» (м. Запоріжжя, Україна)

Резюме: Встановлена клініко-ендокринологічна паралель у жінок зі звичним невиношуванням вагітності на підставі клініко-анамнестичних даних та результатів гормонального обстеження (визначення в крові гормону гіпофіза - тиреотропного гормону, щитоподібної залози - вільного тироксину, андрогена яєчника - тестостерону, наднирничкового гонадотропічного гормону - дегідроепіандростерона-сульфата, а також екскреції йоду з сечею). Виявлено помірне зниження екскреції йоду з сечею. При забезпеченні йодом організму вагітних жінок ці зміни легко компенсуються. З метою забезпечення вагітних зі звичним невиношуванням вагітності йодом призначали препарат йодомарин 200 мг 1 раз на добу протягом 3-х місяців. Корекція ендокринних порушень передбачає адекватну, індивідуально підібрану терапію. Це дозволило у вагітних зі звичним невиношуванням виносити вагітність у 86,2% випадків.

Ключові слова: невиношування вагітності; екскреція йоду з сечею; гормони гіпофіза; щитоподібної залози; яєчників; наднирничкових залоз; медикаментозна корекція.

Вступ

В усьому світі проблема невиношування вагітності залишається актуальною, так як рівень патології складає від 5 до 20% і спостерігається високий рівень перинатальних ускладнень [3, 4]. Етіологічні чинники і патогенетичні механізми невиношування вагітності (НВ) видозмінюються у відповідності до змін навколишнього середовища та умов існування людини [1, 2].

В даний час доведено, що в патогенезі НВ суттєве значення мають гормональні зміни у яєчниках, наднирниках та щитоподібній залозі (ЩЗ). Найважливішим фактором, який впливає на поширеність і патологічну структуру захворювань ЩЗ у популяції є рівень споживання йода. Йод є невід'ємним субстратом для синтезу гормонів ЩЗ. Дефіцит йоду приводить до зниження продукції тиреоїдних гормонів і розвитку йододефіцитних захворювань, які викликають зниження фертильності, зміни менструального циклу, невиношування вагітності [1, 3]. Починаючи з першого триместру прогресивно зростає рівень естрогенів. Вони стимулюють синтез тироксину з'язувального глобуліну впродовж усього терміну вагітності. Підвищений рівень тироксину з'язувального глобуліну викликає зростання в крові загального тироксину (Т4) і зниження рівня вільного біологічно активного гормону Т4. Знижений у крові рівень вільного Т4 спричиняє збільшення синтезу тиреотропного гормону (ТТГ) і додаткову стимуляцію ЩЗ. При додатковому забезпеченні йодом організму вагітної жінки ці зміни легко компенсуються. Дисбалансу тиреоїдних гормонів у вагітної жінки відводиться провідна роль у порушенні психоневрологічного розвитку дітей. У ембріональному періоді тиреоїдні гормони забезпечують процеси нейрогенезу, а саме, закладаються основи інтелектуальних можливостей людини у майбутньому; диференціювання клітин, що сприяє формуванню слуху та ті церебральні структури, які відповідають за моторні функції людини [4, 6]. До теперішнього часу у жінок зі звичним НВ недостатньо вивчено стан йодного забезпечення для обґрунтування етіопатогенетичної терапії.

Мета дослідження

Зниження частоти невиношування вагітності шляхом вивчення гормонального статусу та йодного забезпечення у вагітних зі звичним невиношуванням та обґрунтування етіопатогенетичної терапії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 29 вагітних жінок з клінічною картиною звичного невиношування вагітності у першому триместрі вагітності віком від 19 до 29 років. Всі жінки пройшли клінічне та ендокринологічне обстеження з урахуванням анамнестичних даних. Аналіз анамнестичних, клінічних даних, результатів гормонального обстеження дозволив виділити дві групи жінок. В першу групу ввійшли 18 вагітних жінок з клінічною картиною невиношування вагітності з помірним дефіцитом йоду (зниження екскреції йоду з сечею до 20-49 мкг/л). Другу групу склали 11 пацієнток з клінічною картиною невиношування вагітності на фоні гіперандрогенії яєчника гонадотропічного гормону з помірним дефіцитом йоду. Стан внутрішніх статевих органів та прояви НВ з'ясували за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). Дослідження гормонального статусу включало визначення в крові ТТГ, вільного Т4, дегідроепіандростерону (ДГЕА), вільного тестостерону за допомогою імунохемилюмінесцентного методу (фірма Рош). Вміст йоду визначали по його екскреції з сечею імуноферментним методом (напівкількісний). Контрольну групу склали 20 здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

У роботі використано стандартні методи описової статистики та категоріального аналізу. Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакету програм «Statistica 6,0» для персональних комп'ютерів.

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження встановлено, що пацієнтки першої групи скаржились на слабкість, втомлюваність, зниження фізичної працездатності, сонливість, набряки рук, прояви загрози

переривання вагітності. У 8 пацієнток (4,4%) відмічалась анемія. Середній вік менархе склав $12,1 \pm 1,01$ рік. Тривалість менструального циклу була 28 - 30 дб. На момент обстеження строк вагітності складав від 7 до 13 тижнів. Репродуктивна функція характеризувалась звичним невиношуванням вагітності (від 2 до 4 самовільних абортів). Результати ендокринологічного обстеження секреції ТТГ та вільного Т4 показали відповідно $3,71 \pm 52$ мкМЕ/мл, вільного Т4 $13,1 \pm 0,61$ пмоль/л, середній показник екскреції йоду в сечі склав $27,3 \pm 1,92$ мкг/л. Показники контрольної групи - ТТГ $1,7$ мкМЕ/мл і вільний Т4 - $15,64$ пмоль/л, екскреція йоду з сечею - $112 \pm 2,3$ мкг/л. Ультразвукове дослідження ЩЗ виявило незначне збільшення її об'єму до 20 мл (нормативний показник 18 мл) без структурних порушень. При УЗД стану матки та плода виявлений підвищений тонус матки з деформацією плідного яйця у всіх вагітних, у 5 - ретроамніальна гематома. Таким чином, характерним для жінок з помірним дефіцитом йоду було порушення репродуктивної функції по типу звичного НВ; особливістю ендокринологічного статусу виявилось, що рівень ТТГ ближче до верхньої межі норми, вільного Т4 - до нижньої межі норми. Виявлені клініко-ендокринологічні зміни вказують на помірний дефіцит йоду в даній групі.

Пацієнтки другої групи крім скарг пацієнток першої групи скаржились на акне, патологічний ріст волосся. В середньому кожна жінка перенесла 2 - 3 інфекційних захворювання. Серед причин, що сприяли появі надмірного росту волосся і порушенню менструальної функції вказували на перенесені стресові ситуації (7). Середній вік менархе склав $13,7 \pm 1,2$ років. Тривалість менструального циклу була 32 - 45 дб. На момент обстеження строк вагітності складав від 6 до 12 тижнів. Репродуктивна функція характеризува-

лася звичним НВ. Індекс Ферримана-Галвея коливався в межах 8-12 балів. Результати ендокринологічного обстеження виявили рівні ТТГ - $3,72 \pm 53$ мкМЕ/мл, вільного Т4 - $12,8 \pm 0,42$ пмоль/л, екскреція йоду з сечею склала $51,2 \pm 2,3$ мкг/л. Рівень тестостерону склав $4,94 \pm 0,4$ нмоль/л. Рівень ДГЕА склав $347 \pm 2,1$ мкг/дл. Таким чином, характерною для пацієнток другої групи була наявність косметичного дефекту, подовженого менструального циклу з менархе, порушення репродуктивної функції у вигляді звичного невиношування. Особливостями ендокринного статусу в даній групі є підвищений рівень тестостерону та помірний дефіцит йоду в порівнянні з контрольною групою.

З метою корекції дефіциту йоду першій групі пацієнток з помірним дефіцитом йоду в сечі призначався йодомарин-200 по 1 пігульці щоденно протягом 3-х місяців. У жінок другої групи з помірним дефіцитом йоду та гіперандрогенією яєчникового генеза призначалися йодомарин-200 по 1 пігульці щоденно, декса-мегазон по 0,2 5мл на ніч (згідно наказу МОЗ України №582 від 15.12.2003р.). Дана медикаментозна корекція у всіх групах спостереження дозволила доносити вагітність у 25 (86,2%) жінок, у тому числі, в першій групі - у 18 (100%) та у другій групі - у 7 (63,6%).

Висновки

1. У вагітних зі звичним невиношуванням вагітності спостерігається помірний дефіцит йоду в сечі.

2. Перебіг вагітності у всіх жінок зі звичним невиношуванням характеризувався ускладненням у вигляді загрози переривання вагітності в ранні терміни.

3. Доведено, що етіопатогенетична терапія у вагітних зі звичним невиношуванням на фоні дефіциту йоду в сечі сприяла доношуванню вагітності у 25 (86,2%) жінок.

Література

1. Бобик Ю.Ю. Вплив деяких екзогенних факторів на епідеміологію захворювань щитоподібної залози у Закарпатській області. В: Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України; 2010, с.10-4.
2. Герман ЛВ, Каліновська ІВ. Оцінка гормонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з невиношуванням. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;5(1):56-60.
3. Мальяр ВА, Мальяр ВВ, Ломага Ю.Ю. Профілактика перинатальних втрат у вагітних в умовах природної нестачі йоду. Вісник наукових досліджень. 2005;2:51-2.
4. Серова О.Ф. Современные возможности коррекции гормональных нарушений у женщин с невынашиванием беременности. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2013;2:47-50.
5. Старостина ТА, Демидова ЕМ, Анкирская АС, Волощук ИН, Мещерякова АВ, Азарова ОЮ, и др. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2002;5:59-61.
6. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. Br Med Bull. 2011;97:137-48. doi: 10.1093/bmb/ldq039.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЙОДА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ

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

Государственное учреждение «Запорожская
медицинская академия последипломного
образования Министерства здравоохранения
Украины»
(г. Киев, Украина)

Резюме. Установлена клинико-эндокринологическая параллель у женщин с привычным невынашиванием беременности на основании кли-

INFLUENCE OF IODINE DEFICIENCY ON THE COURSE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH A HUMAN NON-CARE

N. T. Ivakhnenko, I. I. Redko, E. N. Chakmazova

State Institution "Zaporizhia Medical Academy
of Postgraduate Education
of the Ministry
of Health of Ukraine"
(Zaporizhia, Ukraine)

Summary. A clinical and endocrinological parallel was established in women with recurrent miscarriage based on clinical and anamnestic data

нико-анамнестических данных и результатов гормонального обследования (определение в крови гормона гипофиза - тиреотропного гормона, щитовидной железы - свободного тироксина, андрогена яичникового генеза – свободного тестостерона, надпочечниковой генеза - дегидроэпиандростерона - сульфата, а также экскреции йода с мочой). Выявлено умеренное снижение экскреции йода с мочой. При обеспечении йодом организма беременных женщин эти изменения легко компенсируются. С целью обеспечения беременных с привычным невынашиванием беременности йодом назначали препарат йодомарин 200 мг 1 раз в сутки. Коррекция эндокринных нарушений предполагает адекватную, индивидуально подобранную терапию. Это позволило беременным с привычным невынашиванием выносить беременность в 86,2% случаев.

Ключевые слова: невынашивание беременности; экскреция йода с мочой; гормоны гипофиза; щитовидной железы; яичников; надпочечников; медикаментозная коррекция.

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>

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: Shkolnaya str., 25, ap.379, Zaporozhye, 69003, Ukraine.

Contact phone: +380505614125

e-mail: redkoirina61@gmail.com

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

and hormonal examination results (determination of thyroid hormone - thyroid stimulating hormone, free thyroxine, ovarian androgen, testosterone, and adrenal gland - heart and adrenaline - androgen oleomas - testosterone; as well as urinary iodine excretion). Revealed a moderate decrease in the excretion of iodine with urine. With the provision of iodine in the body of pregnant women, these changes are easily compensated. In order to provide pregnant women with habitual miscarriage with iodine, the drug iodomarin 200 mg was administered 1 time per day. Correction of endocrine disorders implies an adequate, individually selected therapy. This allowed pregnant women with habitual miscarriage to endure pregnancy in 86.2% of cases.

Key words: Miscarriage; Iodine Excretion with Urine; Hormones of the Pituitary; Thyroid; Ovaries; Adrenal Glands: Drug Correction.

УДК:618.4-089.163-06:616.12-008.331.4
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.10

Л. Б. Маркін, О. І. Попович

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

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ГОТОВНОСТІ ДО ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

Резюме: Запорукою фізіологічного перебігу гестаційного процесу є своєчасне формування біологічної готовності материнського організму до пологів, одним з основних клінічних критеріїв якого є наявність відповідного стану шийки матки. Одностаїної думки щодо формування біологічної готовності материнського організму до пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією не має.

Мета дослідження - вивчення особливостей формування біологічної готовності материнського організму до пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією та розробці на основі отриманих результатів дослідження раціональних профілактично-терапевтичних заходів.

Матеріали та методи. Обстежено 148 жінок у терміни 39-41 тижні, яких розділено на 3 групи. 50 вагітних I групи з 39-40-тижневою вагітністю та первинною артеріальною гіпотензією отримували запропоновану прегравідарну підготовку. 48 вагітних II групи з 40-41-тижневою вагітністю і первинною артеріальною гіпотензією та 50 вагітних III групи з фізіологічним перебігом 39-41-тижневої вагітності з нормальним артеріальним тиском знаходились під спостереженням. Проведено гормональні методи дослідження та ультразвукова оцінка гемодинамічних параметрів шийки матки.

Результати дослідження та їх обговорення. Виявлено, що у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією достовірно знижений (в 1,4 рази) вміст естрадіолу в плазмі крові та при 39-40-тижневому терміні вагітності пальпаторно визначалась «незріла» шийка матки у 48,0%, «дозріваюча» - у 20,0% і «зріла» - у 32,0%. Дослідження показників артеріального кровоплину в дрібних артеріях шийки матки виявило високі показники судинного опору перед пологами - індекс резистентності на периферії дорівнював $0,66 \pm 0,02$, а в стромі шийки матки - $0,62 \pm 0,03$. Проведення допологової підготовки вагітним з використанням синтетичного аналогу естрадіолу промєструну покращувало васкуляризацію шийки матки (зниження індексу резистентності, в середньому, в 1,4 рази); у 80,0% випадків забезпечувало наявність «зрілої» шийки матки.

Висновки. Використання синтетичного аналогу естрадіолу промєструну для допологової підготовки вагітних з первинною артеріальною гіпотензією позитивно впливає на «дозрівання» шийки матки, забезпечує біологічну готовність материнського організму до пологів.

Ключові слова: біологічна готовність до пологів; естрадіол; шийка матки; артеріальна гіпотензія.

Вступ

Запорукою фізіологічного перебігу гестаційного процесу є своєчасне формування біологічної готовності материнського організму (БГМО) до пологів. Останнє попереджує переносування вагітності, розвиток фетального дистресу, аномалії пологової діяльності. Одним з основних клінічних критеріїв БГМО є наявність відповідного стану шийки матки [1].

Згідно сучасних поглядів, забезпечення БГМО залежить від багатьох чинників, провідним з яких є зростання рівня естрадіолу, який призводить до стимуляції функції аденілатциклазної системи через виділення адреналіну і біологічно активних речовин (гістаміну, серотоніну). Останнє обумовлює зменшення гальмівного впливу прогестерону на скорочувальну активність міометрію, сприяє морфо-функціональним змінам матки напередодні пологів [2,3,4].

Як відомо, при різних видах екстрагенітальної патології у вагітних спостерігаються розлади формування БГМО до пологів. З приводу зазначеного питання одностайної думки щодо вагітних з первинною артеріальною гіпотензією (ПАГ) не має [5,6,7].

Враховуючи наведені дані, мета даного дослідження полягала у вивченні особливостей формування БГМО до пологів у вагітних з ПАГ та розробці

на основі отриманих результатів дослідження раціональних профілактично-терапевтичних заходів.

Матеріали та методи дослідження.

Для реалізації завдань дослідження сформовані наступні клінічні групи вагітних:

I – 50 жінок з 39-40-тижневою вагітністю та ПАГ, яким проводили запропоновану прегравідарну підготовку;

II – 48 жінок з 40-41-тижневою вагітністю та ПАГ;

III – 50 жінок без ПАГ з фізіологічним перебігом 39-41-тижневої вагітності.

Визначення вмісту естрадіолу (E2) у сироватці крові вагітних проводили методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних систем «DRG» (США).

Оцінку «зрілості» шийки матки визначали за шкалою Bishop (1964) в модифікації Е. А. Чернухи (1999). Ультразвукове і доплерометричне дослідження здійснювали із застосуванням діагностичного приладу «SA-8000EX» (Medison, Південна Корея). Проводили складне сканування у реальному масштабі часу за допомогою трансвагінального датчика з частотою 5,0 та 7,5 МГц. При трансвагінальному дослідженні проводили біометрію шийки матки. Визначали її довжину, товщину, ширину і ехоструктуру. З використан-

ням кольорового доплерівського картування на відстані 2/3 від внутрішнього вічка і на 1/2 відстані від цервікального каналу до зовнішнього контуру органу за характером судинної кривої, гомологічному судинній кривій маткової артерії, проводили пошук дрібних артерій шийки матки (ДАШМ) з подальшим визначенням показника опору кровоплину (індекса резистентності (ІР)). ІР визначали відношенням різниці між максимальною систолічною і кінцевою діастолічною швидкістю до максимальної систолічної швидкості кровообігу ($IP=(A-D)/A$), де А – максималь-

на систолічна швидкість кровообігу, Д – кінцева діастолічна швидкість кровообігу, М – середня швидкість кровообігу [8,9,10].

Статистичне оброблення одержаних результатів проведене методами дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням програмного забезпечення Statistica 10.0.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що у вагітних з ПАГ спостерігається достовірне зниження (в 1,4 рази) вмісту Е2 в плазмі крові (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст Е2 в плазмі крові вагітних досліджуваних груп (М±m)

| Показник | Групи вагітних | | |
|-------------|----------------|--------------|---------------|
| | I (n=50) | II (n=48) | III (n=50) |
| Е2, пмоль/л | 43,03±4,82* | 40,12±4,43* | 62,07±5,34 |

Примітка: * - вірогідність різниці ($p<0,05$) відносно показників III групи спостереження

При оцінці стану шийки матки у вагітних II групи спостереження визначено, що у 47,9% випадків мала місце «незріла» (0-5 балів), у 18,8% – «дозріваюча» (6-8 балів) і у 33,3% – «зріла» (9-13 балів) шийка матки. В той же час, у жінок III групи спостереження «незріла» шийка матки була у 10,0%, «дозріваюча» - у 20,0% і «зріла» - у 70,0% випадків ($p\text{ II-III}<0,05$).

Відсутність у значної кількості жінок з ПАГ при доношеній і навіть з тенденцією до переносування вагітності достатньої БГМО до пологів обумовлює високий ризик ускладнень гестаційного процесу, перш за все, в інтранатальному періоді (аномалії пологової діяльності, дистрес плода, тощо).

У жінок I групи спостереження при 39-40-тижневому терміні вагітності «незріла» шийка матки мала місце у 48,0%, «дозріваюча» - у 20,0% і «зріла» - у 32,0% випадків. Для забезпечення БГМО до пологів вагітним I групи спостереження за наявності «незрілої» або «дозріваючої» шийки матки призначали синтетичний аналог естрадіолу – промєстрин. Промєстрин – це ексклюзивна молекула 17ss-естрадіолу дієфір-оксиду, що має винятково місцевий вплив на процеси дозрівання шийки матки та не спричиняє системних естрогенних ефектів. Останній факт є принципово важливим у жінок на етапі лактогенезу та лактопоезу. Препарат застосовувався по 1 капсулі (10 мг), попередньо зволоженої, глибоко в піхву впродовж 7-10 днів. Проведення допологової підготовки вагітним з ПАГ з використанням промєстрину дозволило у 80,0% випадків забезпечити наявності «зрілої» шийки матки, відповідну БГМО до пологів.

Заслужують на увагу результати дослідження показників артеріального кровоплину в ДАШМ. В нормі при доношеній вагітності відбувається зростання абсолютних величин швидкостей артеріального кровоплину у всіх зонах

шийки матки, особливо в периферійній та стромальній [11]. ІР ДАШМ у III групі спостереження на периферійній зоні складав $0,49\pm0,04$, а в стромі шийки матки – $0,42\pm0,05$. У вагітних I групи початкові показники ІР ДАШМ на периферії дорівнювали $0,66\pm0,02$, а в стромі шийки матки – $0,62\pm0,03$. В результаті проведення зазначених вище профілактично-терапевтичних заходів середні показники ІР ДАШМ у периферійній зоні склали $0,47\pm0,04$, а в стромі шийки матки – $0,45\pm0,02$ ($p<0,001$). У II групі спостереження динаміка зниження ІР була незначною ($0,57\pm0,04$ та $0,52\pm0,03$ відповідно), що свідчило про недостатню перебудову у кровопостачанні шийки матки перед пологами. Останнє свідчить про позитивний вплив використання синтетичного аналогу естрадіолу промєстрину на стан васкуляризації шийки матки, що сприяє її «дозріванню» і, в цілому, забезпеченню біологічної готовності вагітних з ПАГ до пологів.

Висновки

1. У жінок з ПАГ у 68% випадків при наявності доношеної вагітності спостерігається відсутність достатньої готовності «зрілості» шийки матки до пологів. При цьому має місце достовірне ($p<0,05$) зниження (у 1,4 рази) вмісту Е2 в плазмі крові.

2. Використання синтетичного аналогу естрадіолу промєстрину для допологової підготовки вагітних з ПАГ позитивно впливає на «дозрівання» шийки матки, забезпечення БГМО до пологів.

Перспективи подальших досліджень

Особливості перебігу пологів у вагітних з ПАГ, удосконалення профілактики ускладнень інтранатального періоду.

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

Література

1. Вдовиченко ЮП, Жилка НЯ, Жук СІ, Прядко НГ. Сучасні підходи до преіндукції та індукції пологів, засновані на доказах. Здоров'я жінки. 2016;3:24-8.
2. Гнатко ОП, Захаренко НО, Ходаківський СБ. Роль гормонального балансу фетоплацентарного комплексу при ризику формування аномалій пологової діяльності. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(2):56-9.
3. Winkler M, Zlantinsi S, Kemp B, Neulen J, Rath W. Concentration of estrogen and progesterone receptors in the lower uterine segment at term labor. Z Geburtshilfe Neonatol. 2000; 204(2):74-7. doi: 10.1055/s-2000-10200
4. Murata T, Narita K, Honda K, Matsukawa S, Higuchi T. Differential regulation of estrogen receptor alpha and beta mRNAs in the rat uterus during pregnancy and labor: possible involvement of estrogen receptors in oxytocin receptor regulation. Endocr J. 2003;50(5):579-87.
5. Астахов ВМ, Сун Ли. Гормональная функция системы «мать-плацента-плод» у беременных с артериальной гипотензией. Медико-социальные проблемы семьи. 2014;19(1):14-7.
6. Жабченко ИА, Ищенко ОА. Результаты пилотного исследования влияния эстрогенов местного действия (Эстрокад) на состояние шейки матки перед родами. Репродуктивное здоровье женщины. 2007;4:158-9.
7. Шехтман ММ, Козина ОВ. Артериальная гипотензия и беременность. Consilium medicum. 2006;8(6):5-8.
8. Агеева МИ. Допплерометрические исследования в акушерской практике. Москва: Издательский дом Видар-М; 2000. 112с.
9. Маркін ЛБ, Шатилович КЛ, Надоршина НЕ. Допплерометрія в акушерстві: гемодинамічні особливості функціональної системи мати-плацента-плід. Репродуктивное здоровье женщины. 2007;1:36-9.
10. Маркін ЛБ, Шатилович КЛ, Кунинець ГЯ, Попович АІ, Прокіп УС. Надання допомоги вагітним з істміко-цервікальною недостатністю за наявності нутритивної магнієвої недостатності. Здоров'я жінки. 2018;1:48-52.
11. Чехонацкая МЛ, Бахмач ВО, Забозлаев ФГ, Архангельский СМ, Яннаева НЕ. Значение ультразвуковой оценки гемодинамических параметров шейки матки в прогнозировании родового травматизма. Современные проблемы науки и образования. 2013;3:167.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ К РОДАМ У БЕРЕМЕННЫХ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

Л. Б. Маркин, Е. И. Попович

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

Резюме. Гарантій фізіологічного течення гестаційного процесу є своєчасне формування біологічної готовності материнського організму к родам, одним из главных клинических критериев которого является наличие соответствующего состояния шейки матки. Отсутствует единодушное мнение о формировании биологической готовности материнского организма к родам у беременных с первичной артериальной гипотензией.

Цель исследования – изучение особенностей формирования биологической готовности материнского организма к родам у беременных с первичной артериальной гипотензией и разработка на основании полученных результатов исследования рациональных профилактически-терапевтических мероприятий.

Материалы и методы. Обследовано 148 женщин в сроки 39-41 неделя, которых разделили на 3 группы. 50 беременных I группы с 39-40-недельной беременностью и первичной артериальной гипотензией получали предложенную прегравидарную подготовку. 48 беременных II группы с 40-41-недельной беременностью с первичной артериальной гипотензией и 50 беременных III группы с физиологическим течением 39-41-недельной беременности с нормальным артериальным давлением находились под наблюдением. Проведено гормональные методы исследования и ультразвуковая оценка гемодинамических параметров шей-

FEATURES OF FORMATION OF BIOLOGICAL READINESS FOR DELIVERIES IN PREGNANT WOMEN WITH PRIMARY ARTERIAL HYPOTENSION

L. Markin, O. Popovych

Danylo Halytsky Lviv National Medical
University
(Lviv, Ukraine)

Summary. The pledge of the physiological gestational process in the timely formation of biological readiness of the body to the deliveries, one of the main criteria of which is the presence of readiness of the cervix. There is no unanimous opinion about formation of biological readiness of the maternal organism for the deliveries in pregnant women with primary arterial hypotension.

The aim of the study. The study of the features of formation of biological readiness of maternal organism for delivery in pregnant women with primary arterial hypotension and the development of rational preventive measures.

Materials and methods. We examined 148 pregnant women in 39-41 weeks of gestation which were divided in 3 groups. 50 pregnant women from the first group in 39-40 weeks of gestation and primary arterial hypotension were well prepared before their pregnancy. 48 pregnant women from the second group in 40-41 weeks of gestation and Primary arterial hypotension and 50 women from the third group with physiological pregnancy in 39-41 weeks of gestation and normal blood pressure were examined. We made the hormone examinations and ultrasound examination of the cervix.

The results of the study and their discussion. We revealed the decrease of the Estradiol level in blood plasma of women and we saw the immature cervix in 48 %, almost mature cervix- in 20 %, and mature cervix- in 32 % in pregnant women in 39-

ки матки.

Результаты исследования и их обсуждение.

Встановлено, что у беременных с первичной артериальной гипотензией достоверно снижено (в 1,4 раза) содержание эстрадиола в плазме крови и в сроки 39-40 недель беременности пальпаторно определялась «незрелая» шейка матки в 48,0%, «созревающая» - в 20,0% и «зрелая» - в 32,0%. Исследования показателей артериального кровотока в мелких артериях шейки матки у них обнаружили высокие уровни сосудистого сопротивления перед родами – Индекс резистентности на периферии составлял $0,66 \pm 0,02$, а в строме шейки матки – $0,62 \pm 0,03$. Проведение дородовой подготовки с использованием синтетического аналога эстрадиола проместрина улучшало васкуляризацию шейки матки (снижение индекса резистентности, в среднем, в 1,4 раза); в 80,0% случаев обеспечивало наличие «зрелой» шейки матки.

Выводы. Использование синтетического аналога эстрадиола проместрина для дородовой подготовки беременных с первичной артериальной гипотензией положительно влияет на «созревание» шейки матки, обеспечивает биологическую готовность материнского организма к родам.

Ключевые слова: биологическая готовность к родам; эстрадиол; шейка матки; артериальная гипотензия.

Контактна інформація:

Маркін Леонід Борисович – д.мед.н., професор, Член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького (м. Львів, Україна)

Контактна адреса: вул. Раппопорта, буд.8, м. Львів, 79000, Україна

Контактний телефон: +38 (032) 233 32 11

e-mail: shatik2@ukr.ne

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7775-4543>

Контактная информация:

Маркин Леонид Борисович - д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого (г., Украина)

Контактный адрес: ул. Раппопорта, д.8, м. Львов, 79000, Украина

Контактный телефон: +38 (032) 233 32 11

e-mail: shatik2@ukr.ne

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7775-4543>

40 weeks of gestation. The study of hemodynamics in small arteries of the cervix : we revealed high resistance before deliveries: Index of Resistance on the periphery was $0,66 \pm 0,02$, in stroma of the cervix it was $0,62 \pm 0,03$. Pregravidal preparation with Promestrine (an analogue of Estradiol) improved the vascularisation of the cervix (the decrease of Index of Resistance in 1,4 times) in 80 %- we revealed the mature cervix.

Conclusions. The synthetic analogue of Estradiol (Promestrine) for pregravidal preparation of pregnant women with primary arterial hypotension made the positive influence on maturation of the cervix , and on the biologic readiness of maternal organism for the deliveries.

Key words: Biological readiness for deliveries; Estradiol; Cervix; Arterial Hypotension.

Contact Information:

Leonid Markin - MD, Professor, Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Lviv National Medical University named after D. Halytskyi (Lviv, Ukraine)

Contact address: st. Rappoport, 8, Lviv, 79000, Ukraine

Contact phone: +38 (032) 233 32 11

e-mail: shatik2@ukr.ne

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7775-4543>

УДК:618.2-06:618.39]-071.1:616.13/14-018.74-008
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.11

Л.В. Дубик, О.М. Юзько, Л.В. Никифор

АНАЛІЗ АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНОГО
АНАМНЕЗУ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗЛИВИМ
АБОРТОМ НА ФОНІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇВищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)

Резюме: Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є відображенням генералізованого порушення всіх функцій ендотелію. ЕД супроводжується порушенням регуляції судинного тону, проникності, збільшенням прокоагулянтної, проагрегантної, антифібринолітичної та протизапальної активності ендотелію судин на фоні дисбалансу вазодилататорів і вазоконстрикторів. В останні роки при обговоренні генезу більшості акушерських ускладнень особливу увагу приділяють пошкодженню периферичної судинної системи. Визначення маркерів ендотеліальної дисфункції на ранніх термінах вагітності дозволить виділити групу пацієнток з високим ризиком розвитку загрозливого викидня і провести профілактичну терапію.

Мета дослідження. Проаналізувати акушерсько-гінекологічний анамнез у жінок із загрозою вагітності на фоні ендотеліальної дисфункції.

Матеріали і методи. Нами проаналізовано акушерсько-гінекологічний анамнез 60 вагітних із загрозовим абортном у першому триместрі вагітності на фоні ендотеліальної дисфункції, які перебували на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні КМУ «МКПБ №1».

Результати дослідження та їх обговорення. Більшість обстежених перебували в активному репродуктивному віці (середній вік – $(26,8 \pm 2,7\%)$ року). Вагітних віком до 20 років і старше 35 було порівну – по 4 ($6,7 \pm 3,2\%$). Приблизно однакова кількість жінок була у вікових групах 21-25 та 31-35 років – 13 ($21,7 \pm 5,3\%$) і 14 ($23,3 \pm 5,5\%$) відповідно. Найбільшу групу склали жінки віком 26-30 років – 25 ($41,7 \pm 6,4\%$). Серед пацієнток із загрозою аборту таку шкідливу звичку, як куріння, мали тільки 4 ($6,7 \pm 3,2\%$) особи. Вік настання менархе, в середньому коливався від 12 до 14 років. У найбільшій кількості пацієнток даної групи – 28 ($46,7 \pm 6,4\%$) менархе почалося у 12-13 років, у 18 ($30,0 \pm 5,9\%$) обстежених – у 14-15 років, у 10 ($16,7 \pm 4,8\%$) – до 11 років. Тільки у 4 ($6,7 \pm 3,2\%$) обстежених жінок менархе почалося після 16 років. Притаманно, що регулярний менструальний цикл встановився відразу у більшості обстежених пацієнток. Проте, у 4 жінок ($6,7 \pm 3,2\%$) із загрозою аборту регулярний менструальний цикл встановився тільки через 1 рік. Також ми оцінювали тривалість менструацій і отримали такі показники: у 21 ($35,0 \pm 6,2\%$) жінки – 3-4 дні, у 35 ($58,3 \pm 6,4\%$) – 5-7 днів і у 4 ($6,7 \pm 3,2\%$) відмічалися поліменореї, тривалістю більше 8-10 днів. За об'ємом менструальних виділень група обстежених розподілилася таким чином: у 9 ($15,0 \pm 4,6\%$) випадках були мізерні менструації, у 41 ($68,3 \pm 6,0\%$) – помірні та у 10 ($16,7 \pm 4,8\%$) – обильні. Третина пацієнток відмічала особливо болючі менструації.

Захворювання молочної залози, а саме дифузна форма фіброзно-кістозної мастопатії діагностовано у 7 пацієнток ($11,7\%$). Генеративна функція обстежених жінок характеризується тим, що середня кількість вагітностей становила $2,3 \pm 0,3$. Для 29 ($48,3 \pm 6,5\%$) пацієнток дана вагітність була першою, для 17 ($28,3 \pm 5,8\%$) – другою. Лише 9 ($15,0 \pm 4,6\%$) досліджуваних жінок завагітніли втретє і 5 ($8,3 \pm 3,6\%$) мали більше 3 вагітностей. Проте кількість пологів менша у зв'язку з самовільними та ратифікаційними викиднями в анамнезі. Операцію штучного аборту перенесли раніше усі жінки даної групи: 3 – по одному, 1 – два, 1 – три і ще 1 – більше трьох абортів. Один самовільний викидень був в анамнезі у 3 пацієнток, 2 жінки мали по 2 самовільних викидня і 1 перенесла 3 викидня. Важливо, що усі самовільні викидні траплялися тільки у першому триместрі, пізніх викиднів не було у жодної пацієнтки. Проаналізувавши застосування контрацептивних засобів обстеженими жінками, ми дізналися, що найчастіше вони застосовували внутрішньоматкову контрацепцію (кожна третя-четверта пацієнтка). Майже такою ж популярністю серед жінок даної групи користувалися бар'єрні методи контрацепції, їх використовували 14 ($23,3 \pm 5,5\%$) обстежених. Заслуговує на увагу той факт, що кожна третя жінка раніше не використовувала жодних методів контрацепції. Більше третини жінок даної групи перенесли запальні захворювання матки і придатків. На безпліддя страждали тільки 2 ($3,3 \pm 2,3\%$) жінки з ускладненням вагітності. Міому матки діагностовано лише у 2 ($3,3 \pm 2,3\%$) випадках.

Висновки.

1. Жінки із загрозою переривання вагітності на фоні ендотеліальної дисфункції мали обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез.

2. Вагітні із обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом мають бути обстежені на наявність порушень гемостазу, які можуть призвести до повторного невиношування вагітності.

3. Отримані результати необхідно враховувати при розробці комплексу індивідуальних профілактичних заходів, направлених на збереження вагітності.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція; невиношування вагітності; акушерсько-гінекологічний анамнез.

Вступ

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є відображенням генералізованого порушення всіх функцій ендотелію. ЕД супроводжується порушенням

регуляції судинного тону, проникності, збільшенням прокоагулянтної, проагрегантної, антифібринолітичної та протизапальної активності ендотелію судин на фоні дисбалансу вазодила-

таторів і вазоконстрикторів. Складний процес взаємодії ендотелію із клітинами та активними речовинами крові сприяє процесу імплантації, інвазії трофобласта і подальшому успішному функціонуванню плаценти [1]. В останні роки при обговоренні генезу більшості акушерських ускладнень особливу увагу упроділяють пошкодженню периферичної судинної системи. Гіперперфузія тканин, що виникає внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції з розвитком ДВЗ-синдрому неминуче призводить до ішемічних ушкоджень у тканинах різних органів з формуванням поліорганної недостатності [2]. Також неминуче виникають порушення у матково-плацентарній системі кровообігу. Вони мають низку своїх особливостей. Це послідовні етапи сповільнення локального стазу, тромбозу та внутрішньосудинної агрегації. Зміни мікрокровоток усупроводжуються змінами реактивності судин, підвищенням їх проникливості, розривом артеріол, капілярів, формуванням мікрогематомі злиттям їх з утворенням ретроплацентарної гематоми та розвитком клінічної симптоматики [3]. Визначення маркерів ендотеліальної дисфункції на ранніх термінах вагітності дозволить виділити групу пацієнток з високим ризиком розвитку загрозливого викидня і провести профілактичну терапію.

Мета дослідження

Проаналізувати акушерсько-гінекологічний анамнез у жінок із загрозою вагітності на фоні ендотеліальної дисфункції.

Матеріали і методи

Нами проаналізовано акушерсько-гінекологічний анамнез 60 вагітних із загрозовим абортотом у першому триместрі вагітності на фоні ендотеліальної дисфункції, які перебували на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні КМУ «МКПБ№1».

Дослідження проведено із дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.), за наявності інформаційної згоди пацієнтів. Схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Статистична обробка даних проведена з використанням прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень. Процедури, логіка та інтерпретація одержаних результатів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Більшість обстежених перебували в активному репродуктивному віці (середній вік – $26,8 \pm 2,7\%$ року). Вагітних віком до 20 років і

старше 35 було порівну – по 4 ($6,7 \pm 3,2\%$). Приблизно однакова кількість жінок була у вікових групах 21-25 та 31-35 років – 13 ($21,7 \pm 5,3\%$) і 14 ($23,3 \pm 5,5\%$) відповідно. Найбільшу групу склали жінки віком 26-30 років – 25 ($41,7 \pm 6,4\%$). Серед пацієнток із загрозою абортоту таку шкідливу звичку, як куріння, мали тільки 4 ($6,7 \pm 3,2\%$) особи.

При детальному вивченні менструальної функції оцінювали наступні показники: вік настання менархе; час, через який встановився регулярний менструальний цикл; тривалість менструації, болючість, об'єм виділень; регулярність і тривалість менструального циклу, особливості наявних порушень. Вік настання менархе в середньому коливався від 12 до 14 років. У найбільшій кількості пацієнток даної групи – 28 ($46,7 \pm 6,4\%$) менархе почалося у 12-13 років, у 18 ($30,0 \pm 5,9\%$) обстежених – у 14-15 років, у 10 ($16,7 \pm 4,8\%$) – до 11 років. Тільки у 4 ($6,7 \pm 3,2\%$) обстежених жінок менархе почалося після 16 років. Притаманно, що регулярний менструальний цикл встановився відразу у більшості обстежених пацієнток. Проте, у 4 жінок ($6,7 \pm 3,2\%$) із загрозою абортоту регулярний менструальний цикл встановився тільки через 1 рік. Також ми оцінювали тривалість менструацій і отримали такі показники: у 21 ($35,0 \pm 6,2\%$) жінки – 3-4 дні, у 35 ($58,3 \pm 6,4\%$) – 5-7 днів і у 4 ($6,7 \pm 3,2\%$) відмічали поліменореї, тривалістю більше 8-10 днів. Заоб'ємом менструальних виділень група обстежених розподілилася таким чином: у 9 ($15,0 \pm 4,6\%$) випадках були мізерні менструації, у 41 ($68,3 \pm 6,0\%$) – помірні та у 10 ($16,7 \pm 4,8\%$) – обильні. Третина пацієнток відмічала особливо болючі менструації.

Захворювання молочної залози, а саме дифузну форму фіброзно-кістозної мастопатії діагностовано у 7 пацієнток ($11,7\%$) із загрозою викидня на фоні ендотеліальної дисфункції. Генеративна функція обстежених жінок характеризується тим, що середня кількість вагітностей становила $2,3 \pm 0,3$. Для 29 ($48,3 \pm 6,5\%$) пацієнток дана вагітність була першою, для 17 ($28,3 \pm 5,8\%$) – другою. Лише 9 ($15,0 \pm 4,6\%$) досліджуваних жінок завагітніли втретє і 5 ($8,3 \pm 3,6\%$) мали більше 3 вагітностей. Проте кількість пологів менша у зв'язку з самовільними та ратифікаційними викиднями в анамнезі. Операцію штучного абортоту перенесли раніше усі жінки даної групи: 3 – по одному, 1 – два, 1 – три і ще 1 – більше трьох абортотів. Один самовільний викидень був в анамнезі у 3 пацієнток, 2 жінки мали по 2 самовільних викидня і 1 перенесла 3 викидня. Важливо, що усі самовільні викидні траплялися тільки у першому триместрі, пізніх викиднів не було у жодної пацієнтки.

У табл. 1 представлені методи контрацепції, які використовувалися раніше обстеженими жінками. Як впливає з наведених даних, найчастіше вони застосовували внутрішньоматкову контрацепцію. Її використовувала практично кожна третя-четверта пацієнтка. Майже такою ж популярністю серед жінок даної групи користувалися бар'єрні методи контрацепції, їх використовували 14 ($23,3 \pm 5,5\%$) обстежених. Заслугує на увагу той факт, що кожна третя жінка раніше не використовувала жодних методів контрацепції.

Таблиця 1

| | n | Не застерігались | | Гормональна | | | | Бар'єрна | | Коїтус-інтерруптус | |
|----------------|----|------------------|----------|-------------|----------|------------|----------|------------|----------|--------------------|---------|
| | | | | ВМК* | | КОК* | | | | | |
| | | абс. число | M%±m% | абс. число | M%±m% | абс. число | M%±m% | абс. число | M%±m% | абс. число | M%±m% |
| Загроза аборту | 60 | 20 | 33,3±6,1 | 14 | 23,3±5,5 | 11 | 18,3±5,0 | 13 | 21,7±5,3 | 2 | 3,3±2,3 |

*ВМК – внутрішньоматкові контрацептиви

*КОК – комбіновані оральні контрацептиви

Гінекологічна захворюваність пацієнток представлена в діаграмі 1. З даних, які висвітлені в діаграмі, можемо припустити обтяжливий вплив супутніх гінекологічних хвороб на перебіг вагітності. Більше трети-

ни жінок даної групи перенесли запальні захворювання матки і придатків. На безпліддя страждали тільки 2 (3,3±2,3%) жінки з ускладненням вагітності. Міому матки діагностовано лише у 2 (3,3±2,3%) випадках.

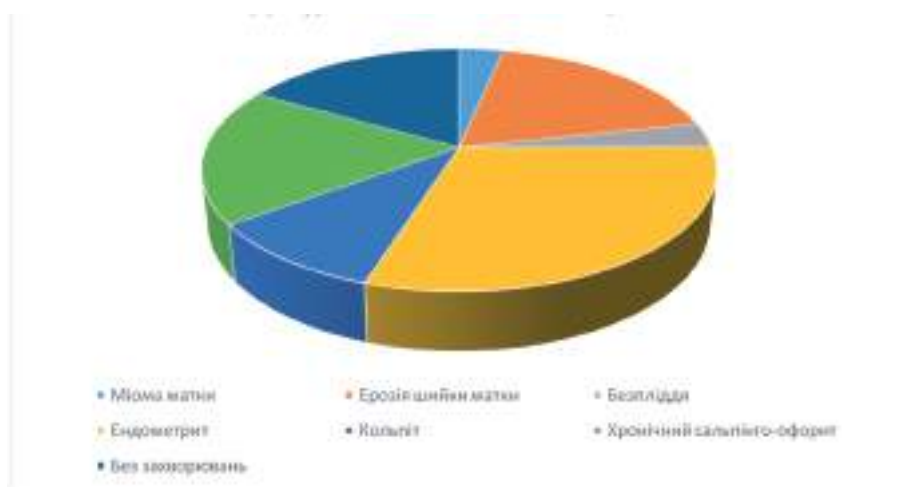


Рис. 1. Структура гінекологічних захворювань (у %)

Клініко-статистичний аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу обстежених жінок виявив такі закономірності:

- Різні порушення менструального циклу і дисменореєю в анамнезі.
- Переривання попередніх вагітностей і розвиток ускладнень вагітностей в анамнезі.
- Використання різних методів контрацепції.
- Наявність гінекологічних захворювань, зокрема ендометриту.

Висновки

1. Жінки із загрозою переривання вагітності на

фоні ендотеліальної дисфункції мали обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез.

2. Вагітні із обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом мають бути обстежені на наявність порушень гемостазу, які можуть призвести до повторного невиношування вагітності.

3. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні комплексу індивідуальних профілактичних заходів, направлених на збереження вагітності.

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

Література

1. Гопчук ОМ. Плацентарна дисфункція у вагітних із супутньою патологією серцево-судинної системи. Здоров'я жінки. 2017;7:88-92. doi: 10.15574/HW.2017.123.88.
2. Кулаков ВИ, Серов ВН, редактор. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Москва: Литтерра; 2005. Т. 9; 1152 с.
3. Джобавая ЭМ, Аминтаева ЛА, Алиева ДН, Артизанова ДП, Болкунова НВ, Доброхотова ЮЭ. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты. Проблемы репродукции. 2010;16(6):98-103.

**АНАЛИЗ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО
АНАМНЕЗА У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМ
АБОРТОМ НА ФОНЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ**

Л.В. Дубик, А.М. Юзько, Л.В. Никифор

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

Резюме. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является отражением генерализованного нарушения всех функций эндотелия. ЭД сопровождается нарушением регуляции сосудистого тонуса, проницаемости, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и противовоспалительной активности эндотелия сосудов на фоне дисбаланса вазодилататоров и вазоконстрикторов.

В последние годы при обсуждении генеза большинстве акушерских осложнений особое внимание уделяется повреждению периферической сосудистой системы. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции на ранних сроках беременности позволит выделить группу пациенток с высоким риском развития угрожающего выкидыша и провести профилактическую терапию.

Цель исследования. Проанализировать акушерско-гинекологический анамнез у женщин с угрозой беременности на фоне эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. Нами проанализированы акушерско-гинекологический анамнез 60 беременных с угрозой аборт в первом триместре беременности на фоне эндотелиальной дисфункции, которые находились на стационарном лечении в гинекологическом отделении КМУ «ГКРД №1».

Результаты исследования и их обсуждение. Большинство обследованных находились в активном репродуктивном возрасте (средний возраст – $26,8 \pm 2,7\%$ года). Беременных в возрасте до 20 лет и старше 35 было поровну – по 4 ($6,7 \pm 3,2\%$). Примерно одинаковое количество женщин была в возрастных группах 21-25 и 31-35 лет – 13 ($21,7 \pm 5,3\%$) и 14 ($23,3 \pm 5,5\%$) соответственно. Наибольшую группу составили женщины в возрасте 26-30 лет – 25 ($41,7 \pm 6,4\%$). Среди пациенток с угрозой аборта такую вредную привычку, как курение, имели только 4 ($6,7 \pm 3,2\%$) человека.

Возраст наступления менархе, в среднем колебался от 12 до 14 лет. Унаибольшего количества пациенток данной группы – 28 ($46,7 \pm 6,4\%$) менархе началось в 12-13 лет, у 18 ($30,0 \pm 5,9\%$) обследованных – в 14-15 лет, у 10 ($16,7 \pm 4,8\%$) – до 11 лет. Только у 4 ($6,7 \pm 3,2\%$) обследованных женщин менархе началось после 16 лет. Характерно, что регулярный менструальный цикл установился сразу у большинства обследованных пациенток. Однако, у 4 женщин ($6,7 \pm 3,2\%$) с угрозой аборт регулярный менструальный цикл устано-

**ANALYSIS OF THE OBSTETRIC AND
GYNECOLOGICAL ANAMNESIS IN WOMEN
WITH A THREATENED ABORTION AFFECTED
BY THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION**

L.V. Dubyk, O. M. Yuzko, L.V. Nykyfor

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

Summary. Endothelial dysfunction (ED) is a reflection of the generalized violation of all functions of the endothelium. ED is accompanied by a violation of the regulation of the vascular tone, permeability, an increase in the procoagulant, proaggregant, antifibrinolytic and anti-inflammatory activity of endothelium of vessels affected by the imbalance between vasodilators and vasoconstrictors.

Recently a special attention has been paid to the damage to the peripheral vascular system while discussing the genesis of most obstetric complications. The determination of endothelial dysfunction markers in the early stages of pregnancy will allow us to select a group of patients with a high risk of a threatened abortion and conduct a preventive therapy.

The aim of the research is to analyze the obstetric and gynecological history in women with the threatened miscarriage affected by the endothelial dysfunction.

Materials and methods. We have analyzed the obstetric and gynecological history of 60 pregnant women with threatened abortion in the first trimester of a pregnancy affected by the endothelial dysfunction, who were in inpatient treatment at the gynecological department of the MHCF [municipal health care facility] "CCMH №1" [City Clinical Maternity Hospital №1].

Research findings and their discussion. Most of the examined patients were reproductively active (mean age – $26.8 \pm 2.7\%$ years). Pregnant women under the age of 20 and over 35 were equal - 4 ($6.7 \pm 3.2\%$). Approximately the same number of women was in the age groups of 21-25 and 31-35 years old - 13 ($21.7 \pm 5.3\%$) and 14 ($23.3 \pm 5.5\%$) respectively. The largest group was women aged 26-30 years - 25 ($41.7 \pm 6.4\%$). Among the patients with the threatened abortion, there were only 4 ($6.7 \pm 3.2\%$) patients who smoked. The age of the onset of menarche ranged from 12 to 14 years on average. Menarche began in 12-13 years in the largest number of patients - 28 ($46.7 \pm 6.4\%$), in 14-15 years in 18 ($30.0 \pm 5.9\%$) of the examined patients, and in up to 11 years in 10 patients ($16.7 \pm 4.8\%$). And only in 4 ($6.7 \pm 3.2\%$) women, it began after 16 years. It is noteworthy that a regular menstrual cycle was established immediately in most of the examined patients. However, a regular menstrual cycle was established only after 1 year in 4 women ($6.7 \pm 3.2\%$) with the threatened abortion. We

вился только через 1 год.

Также мы оценивали продолжительность менструаций и получили такие показатели: у 21 ($35,0 \pm 6,2\%$) женщины – 3-4 дня, у 35 ($58,3 \pm 6,4\%$) – 5-7 дней и в 4 ($6,7 \pm 3,2\%$) отмечались полименореи, продолжительностью более 8-10 дней. По объему менструальных выделений группа обследованных распределилась следующим образом: у 9 ($15,0 \pm 4,6\%$) случаях были скудные менструации, у 41 ($68,3 \pm 6,0\%$) – умеренные и у 10 ($16,7 \pm 4,8\%$) – обильные. Треть пациенток отмечала особенно болезненные менструации. Заболевания молочной железы, а именно диффузная форма фиброно-кистозной мастопатии диагностирована у 7 пациенток (11,7%). Генеративная функция обследованных женщин характеризуется тем, что среднее количество беременностей составила $2,3 \pm 0,3$. Для 29 ($48,3 \pm 6,5\%$) пациенток данная беременность была первой, для 17 ($28,3 \pm 5,8\%$) – второй. Лишь 9 ($15,0 \pm 4,6\%$) исследуемых женщин забеременели в третий раз и 5 ($8,3 \pm 3,6\%$) имели более 3 беременностей. Однако количество родов меньше в связи с самовольными и ратификационными выкидышами в анамнезе. Операцию искусственного аборта перенесли ранее все женщины данной группы: 3 – по одному, 1 – два, 1 – три и еще 1 – более трех аборт. Один самопроизвольный выкидыш был в анамнезе у 3 пациенток, 2 женщины имели по 2 самопроизвольных выкидыша и 1 перенесла 3 выкидыша. Важно, что все самопроизвольные выкидыши случались только в первом триместре, поздних выкидышей не было ни у одной пациентки. Проанализировав применения контрацептивных средств обследованными женщинами, мы узнали, что чаще всего они применяли внутрь маточные контрацепцию (каждая третья-четвертая пациентка). Почти такой же популярностью среди женщин данной группы пользовались барьерные методы контрацепции, их использовали 14 ($23,3 \pm 5,5\%$) % обследованных. Заслуживает внимания тот факт, что каждая третья женщина раньше не использовала никаких методов контрацепции. Более трети женщин данной группы перенесли воспалительные заболевания матки и придатков. Бесплодием страдали только 2 ($3,3 \pm 2,3\%$) женщины с осложнением беременности. Миома матки диагностирована лишь у 2 ($3,3 \pm 2,3\%$) случаях.

Выводы.

1. Женщины с угрозой прерывания беременности на фоне эндотелиальной дисфункции имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.
2. Беременные с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом должны быть обследованы на наличие нарушений гемостаза, которые могут привести к повторному невынашиванию беременности.
3. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке комплекса индивидуальных профилактических мероприятий, направленных на сохранение беременности.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; невынашивание беременности; акушерско-гинекологический анамнез.

have also evaluated the duration of menstruation and obtained the following indices: in 21 ($35.0 \pm 6.2\%$) women - 3-4 days, in 35 ($58.3 \pm 6.4\%$) – 5-7 days and polymenorrhea have been observed in 4 ($6.7 \pm 3.2\%$), which lasted more than 8-10 days. According to the volume of vaginal discharge, the group of examined patients has been distributed as follows: in 9 ($15.0 \pm 4.6\%$) cases there was mild menstruation, in 41 ($68.3 \pm 6.0\%$) – moderate and in 10 ($16.7 \pm 4.8\%$) – heavy. One-third of the patients noted particularly painful menstruation.

The disease of the mammary gland, namely the diffuse form of fibrous-cystic mastopathy, has been diagnosed in 7 patients (11.7%). The generative function of the examined women is characterized by the fact that the average number of pregnancies has been 2.3 ± 0.3 . For 29 ($48.3 \pm 6.5\%$) patients, this pregnancy was the first, for 17 ($28.3 \pm 5.8\%$) it was the second. Only 9 ($15.0 \pm 4.6\%$) of the examined women became pregnant for the third time and 5 ($8.3 \pm 3.6\%$) have had more than 3 pregnancies. However, the number of births is lower due to spontaneous and ratification abortions in medical history. All women of the group have undergone the operation of an artificial abortion before: 3 – one, 1 – two, 1 – three and 1 – more than three abortions. One spontaneous miscarriage was in the medical history of 3 patients, 2 women had 2 spontaneous miscarriages and 1 patient underwent 3 miscarriages. It is important that all spontaneous miscarriages occurred only in the first trimester, there were no cases of late miscarriage in any patient. Having analyzed the use of contraceptives by the examined women, we found that they had mostly used intrauterine contraception (every third-fourth person). Barrier contraceptives had been used by 14 ($23.3 \pm 5.5\%$)% of the examined women. It is noteworthy that the fact that one in three women had never used any contraceptive method before. More than a third of women in this group suffered from inflammatory diseases of the uterus and appendages. Only 2 ($3.3 \pm 2.3\%$) women suffered from infertility with complications of pregnancy. Myoma of the uterus has been diagnosed only in 2 ($3.3 \pm 2.3\%$) cases.

Conclusions.

1. Women with the threatened termination of a pregnancy affected by the endothelial dysfunction had an aggravated obstetric and gynecological anamnesis.
2. Pregnant women with an aggravated obstetric and gynecological anamnesis should be diagnosed with haemostasis disorders that may lead to a repeated miscarriage.
3. The results should be taken into account while developing a set of individual preventive measures aimed at preserving pregnancy.

Key words: Endothelial Dysfunction; Miscarriage; Obstetric and Gynecological History.

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).

e-mail: uarm.kiev@gmail.com

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

Контактний телефон: +38 (050) 6752334.

Контактная информация:

Юзько Александр Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

e-mail: uarm.kiev@gmail.com

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58000, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 6752334.

Contact Information:

Olexander Yuzko – DM, Professor, Head Department of Obstetrics and Gynecology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: uarm.kiev@gmail.com

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +38 (050) 6752334.

© Л.В. Дубик, О.М. Юзько, Л.В. Никифор, 2018

© L.V. Dubyk, O. M. Yuzko, L.V. Nykyfor, 2018

Надійшло до редакції 14.09.2018

Підписано до друку 16.11.2018

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616-053.31:615.21(048.8)

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.12

Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова

ВИКОРИСТАННЯ РАННЬОГО
КОФЕЇНУ ЦИТРАТУ В НЕОНАТАЛЬНІЙ
ПРАКТИЦІ: МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД
(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ, Україна)

Резюме: Існує все більше доказів переваги раннього кофеїну цитрату у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес синдромом. Однак, офіційних рекомендацій щодо точного часу початку терапії в літературі не вказано.

У статті представлені результати систематичних оглядів і мета-аналізів оцінки терапевтичних результатів використання раннього (ініціюється до 3 дня життя) і пізнього кофеїну цитрату у недоношених новонароджених. Основними результатами досліджень були бронхолегенева дисплазія (БЛД) і смертність.

Всі дані системних оглядів і мета-аналізів, опублікованих протягом 2015 - 2017 років, були присвячені вивченню впливу раннього призначення кофеїну цитрату недоношеним дітям з віком ≤ 32 тижні гестації і дуже низькою масою тіла при народженні. Незважаючи на те, що у всіх розглянутих дослідженнях були виявлені переваги, отримані раніше або пізніше, на початку лікування кофеїном вони відрізнялися. Найчастіше «раннє» лікування було визначено як лікування, розпочате протягом перших 3 днів життя. Однак в клінічній практиці поріг для «раннього» лікування кофеїном постійно зміщується до більш раннього призначення протягом перших годин життя. Попередньо доведено, що більш рання терапія позитивно впливає на зниження частоти БЛД, внутрішньошлункових крововиливів (ВШК), ретинопатії й необхідності лікування відкритої артеріальної протоки (ВАП) без збільшення ризику виникнення некротизуючого ентероколіту (НЕК), на скорочення тривалості механічної вентиляції і зниження частки дітей, які потребують домашньої кисневої терапії.

Ключові слова: кофеїну цитрат; недоношені новонароджені; неонатальні результати; систематичний огляд; мета-аналіз.

Існує все більше доказів того, що є переваги раннього призначення кофеїну цитрату в недоношених новонароджених з респіраторним дистрес - синдромом. Однак, офіційних рекомендацій щодо точного часу початку терапії не надано.

У статті представлені результати систематичних оглядів та мета-аналізів оцінки терапевтичних результатів використання раннього (ініціюється менш ніж перші 3 дні життя) та пізнього призначення кофеїну цитрату у недоношених новонароджених. Основними результатами досліджень, що оцінювалися, були БЛД та смертність.

Усі дані системних оглядів та мета-аналізів, опублікованих протягом 2015 - 2017 років, були присвячені вивченню впливу раннього призначення кофеїну цитрату передчасно народженим дітям з віком ≤ 32 тижня гестації та дуже низькою масою тіла при народженні. Незважаючи на те, що у всіх розглянутих дослідженнях було виявлено переваги, одержані раніше або пізніше, за початком лікування кофеїном вони відрізнялися. Найчастіше «раннє» лікування було визначено як лікування, розпочате протягом перших 3 днів життя. Проте в клінічній практиці поріг для «раннього» лікування кофеїном постійно зміщується до більш раннього призначення - протягом перших годин життя. Попередньо доведено, що більш рання терапія позитивно впливає на зниження частоти БЛД, ВШК, ретинопатії та потреби лікування ВАП без збільшення ризику виникнення НЕК, скорочення тривалості механічної вентиляції та зниження частки дітей, які потребують домашньої кисневої терапії.

Кофеїну цитрат (група метилксантинів) – препарат, який найчастіше застосовується в неонатології, «золотий стандарт» для профілактики та лікування апное у недоношених новонароджених понад 30 років [1,3].

Він був зареєстрований у Адміністрації продуктів харчування та медикаментів (FDA або USFDA) федерального агентства Міністерства охорони здоров'я та соціальних послуг Сполучених Штатів у 1999 році. За статистикою принаймні 84% новонароджених з масою < 1000 г при народженні 25% новонароджених з масою < 2500 г мають епізоди апное. Зазвичай апное у передчасно народжених дітей з'являються на перший день після народження і пов'язані з респіраторним дистрес - синдромом (РДС), але можуть виникати відстрочено і часто починаються від 3 до 7 днів після народження у новонароджених, які спочатку мали РДС [4,5].

В патогенезі апное недоношених задіяні два основних механізми: центральний (змінена чутливість центральних хеморецепторів (насамперед, до pCO_2); пригнічення вентиляції внаслідок гіпоксії; підвищена активність блокувальних нейротрансмітерів; вплив реакцій запалення; ефект сну (вплив на дихальний центр) та внаслідок - сповільнений розвиток ЦНС і периферичних рефлексів (зниження або підвищення каротидної активності; гортанний хеморефлекс; апное у відповідь на обструкцію дихальних шляхів (відсутній кашльовий рефлекс); надмірна вагусна відповідь (брадикардія)) [6,7].

Кофеїн цитрат має ряд переваг перед іншими метилксантинами, включаючи тривалий період напіввиведення та широке терапевтичне вікно, яке не потребує контролю терапевтичного лікарського засобу. Кофеїн діє як антагоніст аденозину та викликає наслідки, протилежні патогенетичним ланкам розвитку апное у недоношених новонароджених. Відомі фармакологічні дії кофеїну на дихання, які включають підвищення чутливості до двоокису вуглецю, підвищення швидкості метаболізму в клітинах мозку, підвищення активності катехоламіну, збільшення діафрагмальної

скоротливості, зниження м'язової стомлюваності та підвищення діурезу через трубчасті рецептори аденозину в нирках [1,6,7]. Незважаючи на те, що кофеїн діє як антагоніст аденозину і має захисні ефекти за рахунок зниження енергетичних потреб після пошкодження клітин або гіпоксичного стресу, кофеїн також демонструє захисний вплив на мозок, що розвивається, і має протизапальні ефекти [8-14]. Кофеїн звичайно застосовується у дітей з перших днів життя до постменструального віку 34 - 35 тижнів [15].

Крім зменшення частоти апное, використання кофеїну у недоношених новонароджених вагою < 1250 г показало додаткові короткотермінові та довготермінові переваги [15,16]. Серед короткотермінових переваг – скорочення тривалості механічної вентиляції, зменшення захворюваності легенів через благотворний вплив кофеїнової терапії на механізм дихання і, можливо, через захист легеневої тканини від травматичного пошкодження киснем та вентиляції, зменшення ризиків БЛД, потреби в лікуванні ВАП та загалом покращення показників у новонароджених [17-21].

За даними літератури, довгостроковими перевагами при застосуванні кофеїну протягом перших 10 днів після народження у недоношених дітей з вагою < 1250 г запное відмічено зменшення частоти БЛД, ретинопатії недоношених і збільшення виживання без затримки нейророзвитку протягом 18-24 місяців, включаючи зниження церебрального паралічу, але ці переваги були не такі значущі через 5 років [22,23].

З огляду на очевидні переваги кофеїну, розуміння його сучасного клінічного застосування залишається однозначним. Але кілька аспектів його використання невідомі та дискутуються міжнародною професійною спільнотою. Європейські рекомендації 2013 року підкреслили роль термінів ініціювання кофеїну, що свідчить про те, що початок терапії пов'язаний з більш вигідним ефектом [24]. Мова йде про початок призначення кофеїнової терапії, тому що на сьогодні докладних рекомендацій щодо термінів оптимального часу лікування кофеїном немає.

Наприклад, систематичний огляд та мета-аналіз 5 великих клінічних досліджень кофеїнової терапії апное у передчасно народжених дітей показує, що рання терапія (ініціація менш як 3 днів від народження) пов'язана зі зменшенням проведення ендотрахеальної інтубації та вентиляції під позитивним тиском у порівнянні з пізнім терміном призначення кофеїну (більше ніж 3 дні з моменту народження) [25]. Ризики і переваги раннього застосування з пізньою ініціацією терапії кофеїном або планове застосування профілактики із застосуванням кофеїну не були оцінені в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Публікація Канадської спілки неонатологів у 2015 році була представлена ретроспективними даними щодо 5 101 новонароджених із 29 сайтів [26]. У великому клінічному дослідженні асоціації термінів лікування кофеїном цитратом встановлено, що немовлята з ранньою терапією кофеїном (< 3 дні життя) продемонстрували зниження ризику БЛД та потреби лікування ВАП [26-27]. Це велике дослідження продемонструвало, що раннє призначення кофеїну цитрату протягом перших 2 днів життя пов'язано зі значним зменшенням частоти комбінованих форм БЛД (OR 0.81; 95% CI від 0.67 до 0.98), зниженням кількості ВАП (OR, 0.74; 95% ДІ від 0,62 до 0,89) і смертності у ранній групі лікування порівнянні з ініціацією

препарату недоношеним новонародженим після 2 днів життя [26]. Інші важливі вторинні висновки з окремих досліджень включають скорочення часу на механічну вентиляцію, зниження потреби у лікуванні патологічної артеріальної протоки [26-29].

Подібні висновки були надані у 2014 році Nicole R. Dobson зі співавторами [31] і групою з Філадельфії під керівництвом Taha [30]. Обидві групи порівняли ефект раннього (<3 дня життя) чи пізнього початку (≥ 3 днів життя) терапії кофеїном на короткочасні результати стану здоров'я новонароджених, включаючи смерть та БЛД у великій групі передчасно народжених дітей у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених в США. Вони розглядали можливість введення кофеїну через 0-2 дні проти 3 дня або пізніше. Обидві групи виявили, що у дітей, котрі отримували кофеїн на 3 день або пізніше, значно частіше розвивається БЛД, ніж у тих, що почали отримувати його раніше (Dobson et al. OR, 0.68, 95% CI, 0.63-0.73, Taha OR 0.69, 95% CI 0.58 to 0.82; P <0.001). Потенційно, інші переваги ранньої профілактики кофеїном можуть включати зменшення ретинопатії недоношених та ВШК. Зміна практики щодо ранньої терапії кофеїном вже відбувається, але рандомізовані контрольні дослідження необхідні для вивчення користі та безпеки ранньої профілактики кофеїном та його впливу на коротко- та довгострокові наслідки в дітей.

Таким чином, Nicole R. Dobson зі співавторами на підставі досвіду використання метилксантинів та порівняння різних термінів призначення препарату у 62056 новонароджених з дуже низькою масою при народженні з 1997 по 2010 рік зробили наступні висновки:

- 1) ініціація раннього призначення кофеїну асоціюється з покращеними результатами у новонароджених;
- 2) фахівці відділень інтенсивної терапії новонароджених повинні бути націлені на більш ранній початок терапії кофеїном;
- 3) на сьогодні кофеїн цитрат замінив використання амінофіліну і теофіліну.

Внаслідок цього раннє використання кофеїну може мати позитивний ефект при передчасних пологах при незрілості систем організму вразливих періодах в недоношених новонароджених [32].

Деякі переваги дуже раннього введення кофеїну були задокументовані у невеликому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, проведеному Katheria та ін. в 2015 році, однак у цьому пілотному дослідженні оцінювалася лише група з 21 немовляти [33]. Одинадцять з цих новонароджених отримали кофеїн цитрат протягом перших 2 годин життя, а решта почали лікування пізніше (через 12 годин). За результатами дослідження на тлі дуже раннього лікування кофеїном відзначено зниження кількості новонароджених, які потребували інтубації протягом перших 12 годин життя (3 проти 7 немовлят) або необхідності лікування ВАП (2 проти 4 немовлят). Автори не виявили різниці в частоті ВШК і, на превеликий жаль, у цьому дослідженні немовлята у «ранній» групі вимагали більше днів механічної вентиляції легенів.

Деякі слова щодо можливого зв'язку ВШК і кофеїном цитратом. Кілька досліджень розглянули вплив часу прийому кофеїну на ВШК [30-33]. Taha та співавтори повідомили про більш низьку частоту виражених ВШК у групах новонароджених при ранньому відносно пізнього лікування [30]. У дослідженні Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka та співавторів

[35], частота ВШК була зменшена в цілому (ВР 0,48; 95% ДІ 0,29 до 0,78); крововиливи з найбільшою тяжкістю (клас III або IV) відмічалися із порівняною частотою (23,1% проти 24,7%) в обох групах. Вони також спостерігали тенденцію до зниження числа хворих з перивентрикулярною лейкомаляцією (ПВЛ) (2,9% проти 8%, $p = 0,0610$) в «ранньої» проти «пізньої» групи лікування. Цей висновок загалом узгоджується з результатами мета-аналізу Park та ін. [41], який виявив зниження ПВЛ у дітей, які отримували кофеїн протягом перших двох днів життя ($P < 0,001$; OR 0,560; ДІ 0,494 до 0,635).

Так, механізми "не-респіраторного" ефекту лікування кофеїном продовжують обговорюватися. Окремо відзначено зменшення ризику ВШК. Більш низькі показники виникнення внутрішньошлуночкової кровотечі можуть бути результатом поліпшення церебрального кровотоку, у свою чергу, через меншу кількість періодів періодичної гіпоксії, які спостерігаються при використанні кофеїну [34, 35]. Незважаючи на те, що в декількох дослідженнях відмічається зменшення захворюваності на ВШК, це важче пояснити. Можливо, до механізмів відноситься покращення гемодинаміки та антагоністичні властивості кофеїну щодо простагландину [36, 37]. Потрібні подальші дослідження, щоб чітко зрозуміти зв'язок ВШК з кофеїном.

Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka та співавтори у 2017 році опублікували результати проспективного, когортного дослідження за участю 986 новонароджених ≤ 32 тижнів гестації з РДС та оцінкою термінів початку терапії кофеїном цитратом, необхідність підтримки вентиляції, смертності та частоти типових ускладнень недоношеності. Було порівняно результати у новонароджених дітей, які отримували рано (початкова доза на 1-й день життя) та пізніше (початкова доза на 2-й день життя) кофеїнової терапії. За результатами дослідження зроблені висновки: 1) ініціювання терапії кофеїном цитратом протягом перших 24 годин життя у новонароджених у віці ≤ 32 тижнів гестації, які потребували лікування поверх-

нево-активними речовинами, було пов'язано з середньою тривалістю механічної вентиляції, яка на 5 днів була меншою, ніж у немовлят із пізнішою ініціацією терапії; 2) раннє лікування кофеїном цитратом було пов'язане зі статистично значущим зниженням загальної частоти ВАП та ВШК; однак більш негативні результати спостерігалися при тяжких формах ВШК; 3) на підставі висновків рекомендовано розпочинати лікування кофеїном цитратом у передчасно народжених дітей протягом перших 24 годин життя [35].

Park та співавтори у 2015 році представили короткострокові та довгострокові результати великих клінічних досліджень щодо використання кофеїну цитрату для лікування апное у недоношених немовлят з дуже низькою вагою при народженні (ДНМТ) [39]. Систематичний огляд та мета-аналіз літератури було проведено для того, щоб документувати ефект раннього кофеїну (0-2 дні життя) у порівнянні з призначенням пізнього кофеїну (≥ 3 днів життя) дітям з ДНМТ. Для мета-аналізу автори проаналізували базу даних MEDLINE, EMBASE, Кокранівської бібліотеки та KoreaMed. Якість включених досліджень оцінювалася за шкалою Ньюкасл-Оттава та шкалою Джадада. Дослідження були включені, якщо вони вивчали ефект раннього використання кофеїну цитрату в порівнянні з пізнім застосуванням кофеїну. Загалом було включено 59136 немовлят з 5 досліджень. Оцінка показала, що ризик смерті (коефіцієнт шансів [OR], 0,902; 95% довірчий інтервал [КІ], 0,828-0,983; $P = 0,019$); БЛД (ОР, 0,507; 95% ДІ; 0,396-0,648; $P < 0,001$). «БЛД або смерть» (ОР, 0,526; 95% ДІ, 0,384-0,719; $P < 0,001$) були меншими саме в групі дітей при ранньому використанні кофеїну цитрату [39].

Слід зазначити, що раннє використання кофеїну не було пов'язане з ризиком НЕК (ОР, 0,976; 95% ДІ, від 0,715 до 1,332; $P = 0,899$, рис. 1Е) та НЕК, що вимагав операції (ОР, 1,067; 95% ДІ, Від 0,652 до 1,747, $P = 0,796$, рис. 1F) у порівнянні з групою пізнього використання кофеїну.

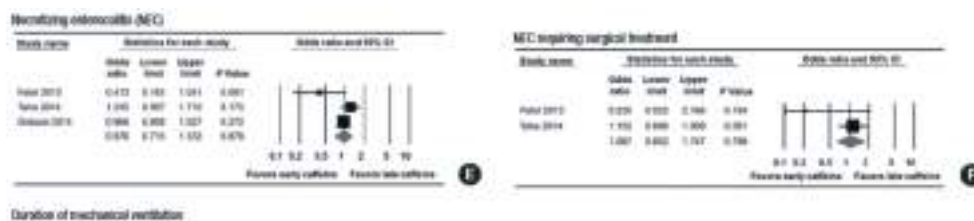


Рис 1. Мета-аналіз для співвідношення між термінами початку ініціації кофеїну (рано чи пізно) і НЕК.

Крім того, профілактика метилксантинем збільшує успіх екстубації порівняно з групою плацебо у недоношених немовлят, а середня тривалість механічної вентиляції була меншою в групі раннього кофеїну, ніж у пізній групі кофеїну (23,7 дня та 21 день відповідно) у 2 дослідженнях, включених в цей мета-аналіз. Проте результати мета-аналізу не виявили істотної різниці в тривалості механічної вентиляції між ранньою та пізньою групами кофеїну (стандартна середня різниця -0,168; 95% ДІ -0,447 до 0,111; $P = 0,237$) в аналізі випадкових ефектів. День ініціації кофеїну (середнє значення) становив 0,9 днів і 1 день у ранній групі кофеїну та 5,3 днів і 13 днів у пізній групі кофеїну у 2 включених дослідженнях [39]. Представлений мета-аналіз показав, що раннє використання кофеїну сприятливо впливає на результати у новонароджених, включаючи

показники смертності та БЛД, потреби лікування ВАП без збільшення ризику виникнення НЕК [39].

У 2017 році було опубліковано систематичний огляд і мета-аналіз клінічних результатів ранньої терапії кофеїном у недоношених новонароджених, проаналізований KokPimKua та співавторами. Автори провели систематичний пошук літератури в PubMed, Embase, CINAHL та CENTRAL з початку червня 2016 року для визначення досліджень щодо використання ранньої терапії кофеїном (до 3 діб життя) у недоношених новонароджених. Оцінки впливу були об'єднані методом мета-аналізу випадкових ефектів. Основними результатами цього дослідження були показники БЛД та смертності новонароджених. У початковому пошуку було знайдено 4066 цитат, з яких 14 досліджень, у яких взяли участь 64 438 дітей, були включені. Час початку ранньої те-

рапії кофеїном коливався від перших 2 до 3 днів після пологів. За результатами аналізу рання терапія кофеїном зменшує ризик розвитку БЛД у когортних дослідженнях (RR: 0,80, 95% ДІ: від 0,66 до 0,96) та рандомізованих контрольованих дослідженнях (RR: 0,67, 95% ДІ: від 0,56 до 0,81) [40]. Рання терапія кофеїном була пов'язана з більш короткою тривалістю підтримки органів дихання та зниженням БЛД, ретинопатії недоношених, церебрального паралічу, лікуванням ВАП, внутрішньочерепної кровотечі, апное, настанням смерті та ускладнень, зокрема ВШК, асфіксії та НЕК [40]. Із трьох досліджень, що оцінювали раннє застосування кофеїну порівняно з плацебо, у 2-х не було виявлено відмінностей у випадках апное, гіпоксемії та брадикардії, однак у 1-му з досліджень ранній кофеїн був пов'язаний зі значним зниженням частоти апное, брадикардії, ціанозу та БЛД. Загальні висновки цього мета-аналізу: 1) наявні дані свідчать про те, що ранній кофеїн, ініційований протягом перших 3 днів життя, пов'язаний із суттєвим зниженням показника БЛД у недоношених новонароджених з ДНМТ; 2) з огляду на брак доказів для фармакотерапії новонароджених, кофеїн, як виявляється, є потенційною терапією для профілактики БЛД, і оптимізація часу лікування на більш ранній стадії може принести додаткові терапевтичні переваги порівняно з традиційним застосуванням для лікування апное передчасно народжених дітей; 3) подальші великомасштабні ретельно розроблені дослідження необхідні для підтвердження його терапевтичних переваг перед використанням в повному обсязі; 5) ранній кофеїн пов'язаний з поліпшенням не тільки результатів

відносно БЛД, але й потреби лікування ВАП, травми головного мозку та ретинопатії без підвищеного ризику розвитку НЕК [40].

Таким чином, усі вище перелічені дані системних оглядів та мета-аналізів, опублікованих протягом 2015-2017 років, були присвячені вивченню впливу раннього призначення кофеїну цитрату передчасно народженим дітям з віком ≤ 32 тижні гестації та ДНМТ при народженні. Незважаючи на те, що у всіх розглянутих дослідженнях було виявлено переваги, одержані раніше або пізніше, за початком лікування кофеїном вони відрізнялися, а саме в своїх визначеннях «раннього» лікування [26-31; 35-40]. Найчастіше «раннє» лікування було визначено як лікування, розпочате протягом перших 3 днів життя. Проте в клінічній практиці поріг для «раннього» лікування кофеїном постійно зміщується до більш раннього призначення протягом перших годин життя. Є також прихильники ініціювання терапії кофеїном безпосередньо після пологів, поки діти перебувають у пологовій залі. Широкий спектр практик відносно цього питання зумовлює необхідність проведення аналізу, щоб оцінити, чи ініціювання лікування кофеїном протягом перших 24 годин після народження є більш доцільним, ніж призначення протягом наступних днів життя. Попередньо доведено, що більш рання терапія (з перших годин та діб життя) позитивно впливає на зниження частоти БЛД, ВШК, ретинопатії та потреби лікування ВАП, скорочення тривалості механічної вентиляції та зниження частки дітей, які потребують домашньої кисневої терапії, без збільшення ризику виникнення НЕК.

Література

1. Aranda JV, Beharry K, Valencia GB, Natarajan G, Davis J. Caffeine impact on neonatal morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(3):20-3. doi: 10.3109/14767058.2010.517704.
2. Bancalari E. Caffeine for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2179-81. doi: 10.1056/NEJMe068028.
3. Stevenson DK. On the caffeination of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1967-8. doi: 10.1056/NEJMe078200.
4. Alden ER, Mandelkorn T, Woodrum DE, Wennberg RP, Parks CR, Hodson WA. Morbidity and mortality of infants weighing less than 1,000 grams in an intensive care nursery. *Pediatrics.* 1972;50(1):40-9.
5. Bhatia J. Current options in the management of apnea of prematurity. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39(6):327-36. doi: 10.1177/00092280003900602.
6. Spitzer AR. Evidence-based methylxanthine use in the NICU. *Clin Perinatol.* 2012;39(1):137-48. doi: 10.1016/j.clp.2011.12.011.
7. Bauer J, Maier K, Linderkamp O, Hentschel R. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea. *Pediatrics.* 2001;107(4):660-3.
8. Haskó G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.* 2004;25(1):33-9.
9. Kilicdag H, Daglioglu YK, Erdogan S, Zorludemir S. Effects of caffeine on neuronal apoptosis in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(14):1470-5. doi: 10.3109/14767058.2013.878694.
10. Rivkees SA, Wendler CC. Adverse and protective influences of adenosine on the newborn and embryo: implications for preterm white matter injury and embryo protection. *Pediatr Res.* 2011;69(4):271-8. doi: 10.1203/PDR.0b013e31820efbfc.
11. Doyle LW, Cheong J, Hunt RW, Lee KJ, Thompson DK, Davis PG, et al. Caffeine and brain development in very preterm infants. *Ann Neurol* 2010;68(5):734-42. doi: 10.1002/ana.22098.
12. Horrigan LA, Kelly JP, Connor TJ. Immunomodulatory effects of caffeine: friend or foe? *Pharmacol Ther.* 2006;111(3):877-92. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.02.002
13. Martin RJ, Wang K, Köroğlu O, Di Fiore J, Kc P. Intermittent hypoxic episodes in preterm infants: do they matter? *Neonatology.* 2011;100(3):303-10. doi: 10.1159/000329922.
14. Chavez Valdez R, Ahlawat R, Wills-Karp M, Nathan A, Ezell T, Gauda EB. Correlation between serum caffeine levels and changes in cytokine profile in a cohort of preterm infants. *J Pediatr.* 2011;158(1):57-64. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.06.051.
15. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2112-21. doi: 10.1056/NEJMoa054065.
16. Aranda JV, Turmen T, Davis J, Trippenbach T, Grondin D, Zinman R, et al. Effect of caffeine on control of breathing in infantile apnea. *J Pediatr.* 1983;103(6):975-8.
17. Davis JM, Bhutani VK, Stefano JL, Fox WW, Spitzer AR. Changes in pulmonary mechanics following caffeine administration in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1989;6(1):49-52.
18. Supinski GS, Deal EC Jr, Kelsen SG. The effects of caffeine and theophylline on diaphragm contractility. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(3):429-33. doi: 10.1164/arrd.1984.130.3.429
19. Yoder B, Thomson M, Coalson J. Lung function in immature baboons with respiratory distress syndrome receiving early caffeine therapy: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2005;94(1):92-8.
20. Weichelt U, Cay R, Schmitz T, Strauss E, Sifringer M, Bühner C, et al. Prevention of hyperoxia-mediated pulmonary inflammation in neonatal rats by caffeine. *Eur Respir J.* 2013;41(4):966-73. doi: 10.1183/09031936.00012412.

21. Li J, Li G, Hu JL, Fu XH, Zeng YJ, Zhou YG, et al. Chronic or high dose acute caffeine treatment protects mice against oleic acid-induced acute lung injury via an adenosine A2A receptor-independent mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2011;654(3):295-303. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.12.040.
22. Oliveira-Junior IS, Pinheiro BV, Silva ID, Salomao R, Zollner RL, Beppu OS. Pentoxifylline decreases tumor necrosis factor and interleukin-1 during high tidal volume. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(10):1349-57.
23. Gray PH, Flenady VJ, Charles BG, Steer PA. Caffeine citrate for very preterm infants: effects on development, temperament and behaviour. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(4):167-72. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01943.x.
24. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology.* 2013;103(4):353-68. doi: 10.1159/000349928.
25. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr.* 2010;156(3):382-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.069.
26. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):33-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2223
27. Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2013;33(2):134-40. doi: 10.1038/jp.2012.52.
28. Bhatia J. Current options in the management of apnea of prematurity. *ClinPediatr (Phila).* 2000;39(6):327-36. doi: 10.1177/000992280003900602 [PubMed: 10879934]
29. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2010[cited 2018 Aug 15];CD000432. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000432.pub2/fulldoi: 10.1002/14651858.CD000432.pub2>.
30. Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, et al. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(16):1698-702. doi: 10.3109/14767058.2014.885941.
31. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2014;164(5):992-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.025.
32. Alur P, Bollampalli V, Bell T, Hussain N, Liss J. Serum caffeine concentrations and short-term outcomes in premature infants of ≤ 29 weeks of gestation. *J Perinatol.* 2015;35(6):434-8.
33. Katheria AC, Saubaran JB, Akotia D, Rich W, Durham J, Finer NN. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early versus Routine Caffeine in Extremely Premature Infants. *Am J Perinatol.* 2015;32(9):879-86. doi: 10.1055/s-0034-1543981
34. Rhein LM, Dobson NR, Darnall RA, Corwin MJ, Heeren TC, Poets CF, et al. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168(3):250-7. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4371.
35. Borszewska-Kornacka MK, Hozejowski R, Rutkowska M, Lauterbach R. Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: Results of a prospective, multicenter study on very preterm infants with respiratory distress syndrome. *PLoS One [Internet].* 2017[cited 2018 Sep 15];12(12):e0189152. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189152doi:10.1371/journal.pone.0189152>
36. Soloveychik V, Bin-Nun A, Ionchev A, Sriram S, Meadow W. Acute hemodynamic effects of caffeine administration in premature infants. *J Perinatol.* 2009;29(3):205-8. doi: 10.1038/jp.2008.193.
37. Manku MS, Horrobin DF. Chloroquine, quinine, procaine, quinidine, tricyclic antidepressants, and methylxanthines as prostaglandin agonists and antagonists. *Lancet.* 1976; 2(7995):1115-7.
38. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2015;174(7):949-56. doi: 10.1007/s00431-015-2494-8.
39. Park HW, Lim G, Chung SH, Chung S, Kim KS, Kim SN. Early Caffeine Use in Very Low Birth Weight Infants and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2015;30(12):1828-35. doi: 10.3346/jkms.2015.30.12.1828. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1828> PMID: 26713059
40. KuaKP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83(1):180-91. doi: 10.1111/bcp.13089.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАННЕГО КОФЕИНА
ЦИТРАТА В НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ:
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ (ЛИТЕРАТУРИЙ ОБЗОР)**

Т. К. Знаменская, О. В. Воробьева

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии имени академика
О.М. Лукьяновой НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)

Резюме. Существует все больше доказательств преимущества раннего кофеина цитрата у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом. Однако, официальных рекомендаций относительно точного времени начала терапии в литературе не указано.

В статье представлены результаты систематических обзоров и мета-анализов оценки терапевтических результатов использования раннего

**USING EARLY CAFETINE CITRATE
IN NEONATAL PRACTICE: INTERNATIONAL
EXPERIENCE (LITERATURE REVIEW)**

T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology named after academician O.M.
Lukyanova of the NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary. There is growing evidence of the benefits of early caffeine citrate in premature newborns with respiratory distress syndrome. However, there are no official recommendations regarding the exact time of initiation of therapy in the literature.

The article presents the results of systematic reviews and meta-analyzes assessing the therapeutic results of the use of early (triggered before 3 days of

(ініціюється до 3 дня життя) і пізнього кофеїна цитрату у недоношених новонароджених. Основними результатами досліджень були бронхолегочна дисплазія і смертність.

Всі дані системних оглядів і мета-аналізів, опублікованих в період 2015 - 2017 років, були присвячені вивченню впливу раннього призначення кофеїна цитрату недоношеним дітям з віком ≤ 32 тижнів вагітності і дуже низькою масою тіла при народженні. Незважаючи на те, що во всіх розглянутих дослідженнях були виявлені переваги, отримані раніше або пізніше, на початку лікування кофеїном вони відрізнялися. Частіше всього «раннє» лікування було визначено як лікування, розпочате в період перших 3 днів життя. Однак в клінічній практиці поріг для «раннього» лікування кофеїном постійно зсувається к більш ранньому призначенню в період перших годин життя. Передварительно доведено, що більш раннє лікування позитивно впливає на зниження частоти бронхолегочної дисплазії, внутрішньочеревних кровоизлиттів, ретинопатії і необхідності лікування відкритого артеріального протоку без збільшення ризику виникнення некротизуючого ентероколіту, на скорочення тривалості механічної вентиляції і зниження частоти дітей, що потребують в домашній кислородній терапії.

Ключеві слова: кофеїна цитрат; недоношені новонароджені; неонатальні исходи; систематичний огляд; мета-аналіз.

life) and late caffeine citrate in preterm infants. The main results of the research were bronchopulmonary dysplasia and mortality.

All data from systematic reviews and meta-analyses published during 2015–2017 were devoted to studying the effects of early administration of caffeine citrate to premature babies with an age of ≤ 32 weeks of gestation and very low birth weight. Despite the fact that in all of the reviewed studies, the benefits obtained earlier or later were revealed, they differed at the beginning of the treatment with caffeine. Most often, "early" treatment was defined as treatment started during the first 3 days of life. However, in clinical practice, the threshold for "early" treatment of caffeine is constantly shifted to an earlier appointment during the first hours of life. Previously proven that earlier therapy has a positive effect on reducing the frequency of bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, retinopathy and the need for treatment of open arterial duct without increasing the risk of necrotizing enterocolitis, reducing the duration of mechanical ventilation and reducing the proportion of children who need home oxygen therapy.

Keywords: Caffeine Citrate; Premature Newborns; Neonatal Outcomes; Systematic review; Meta-analysis.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», завідувач відділу неонатології, Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація неонатологів України» (м.Київ, Україна)
Контактна адреса: вул. Рибальська, буд.11, кв. 44, м.Київ, 01011, Україна
Контактний телефон: +380674038120
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Воробйова Ольга Володимирівна – д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології (м.Київ, Україна).
Контактна адреса: вул. Платона Майбороди, 8, м.Київ, 04050, Україна.
Контактний телефон: +380676243760
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова, 2018

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна – д.м.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», заведующий отделом неонатологии; Президент Всеукраинской общественной организации «Ассоциация неонатологов Украины» (г. Киев, Украина)
Контактный адрес: ул.Рибальська, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.
Контактный телефон: +38 (067) 4038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Воробьева Ольга Владимировна – д.мед.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины», отделение неонатологии (г.Киев, Украина).
Контактный адрес: ул. Платона Майбороды, 8, Киев, 04050, Украина.
Контактный телефон: +380676243760
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К.Знаменська, О.В. Воробйова, 2018

Contact Information:

Znamenska Tetiana - DM, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director of Perinatal Medicine SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academic O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Head of the Department of Neonatology; President of the All-Ukrainian Public Organization «Association of Neonatologists of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
Contact address: Ribalskaya str., 11, sq. 44, Kiev, 01011, Ukraine.
Phone: +38 (067) 4038120.
E-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Olga Vorobiova - MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).
Contact address: str. Platona Mayborody, 8, Kyiv, 04050, Ukraine.
Contact phone: +380676243760
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Надійшло до редакції 16.08.2018
 Підписано до друку 17.11.2018

УДК: 616.61-008.6-036-07-084-085.25-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.13

*А.Г. Бабінцева, А.В. Бевцик,
Л.В. Агафонова*

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

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТИЛКСАНТИНІВ У ПРОФІЛАКТИЦІ РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У КРИТИЧНО ХВОРИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме: У роботі представлено результати досліджень ефективності застосування препаратів групи метилксантинів для запобігання тяжкої ренальної дисфункції у критично хворих новонароджених дітей. Ренопротекторний ефект даної терапії зумовлений попередженням аденозин-індукованої ренальної вазоконстрикції, яка виникає за умов кисневого голодування. У більшості досліджень продемонстровано позитивні ефекти препаратів групи метилксантинів у комплексі лікування доношених новонароджених, які народилися у стані асфіксії, у передчасно народжених дітей з проявами респіраторного дистресу, малюків з вродженими та набутими вадами серця тощо. Встановлено позитивні зміни рівня погодинного діурезу та швидкості клубочкової фільтрації, зменшення сироваткових рівнів креатиніну та сечового рівню β 2-мікроглобуліну. Необхідно продовжити вивчення клінічної ефективності препаратів групи метилксантинів для попередження гострого пошкодження нирок у неонатальній групі пацієнтів, а також вивчення побічних дій, ранніх та віддалених наслідків.

Ключові слова: новонароджений; ренальна дисфункція; гостре пошкодження нирок; метилксантини; теофілін.

Необхідність удосконалення підходів до надання допомоги пацієнтам відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), які враховують особливості становлення ренальних функцій, є актуальним напрямком досліджень в сучасній неонатології. На сьогодні відсутні уніфіковані міжнародні та національні стандарти профілактики й лікування ниркових пошкоджень у новонароджених дітей з перинатальною патологією. Клінічні дослідження, проведені у неонатальній когорті, переважно спрямовані на удосконалення допомоги дітям, які вже мають прояви гострого пошкодження нирок (ГПН) при критично високому рівні сироваткового креатиніну та/або суттєвому зменшенні рівня погодинного діурезу. Результати катамнестичного спостереження дітей з тяжкою перинатальною патологією свідчать за недостатню ефективність діючих схем лікування щодо попередження ранніх та пізніх наслідків ренальних пошкоджень [1-3].

Пацієнти ВІТН характеризуються значною частотою розвитку полісистемних пошкоджень, універсальною патогенетичною основою яких є гіпоксія [4]. Киснева недостатність спричинює накопичення значної кількості активного метаболіту аденозину, який утворюється внаслідок розпаду аденозинтрифосфату або аденозиндифосфату. Аденозин належить до числа вазоактивних молекул, які мають дилатуючу дію щодо більшості судин, зокрема мезентеріальних, але він одночасно викликає аденозин-триггерну прегломерулярну вазоконстрикцію з обмеженням ниркового кровозабезпечення та є посередником зворотнього тубуло-гломерулярного ефекту (tubulo-glomerular feedback) [5-7].

Експериментальні дослідження на тваринах показали, що аденозин-індукована ренальна вазоконстрикція може бути попереджена або корегована застосуванням антагоністів аденозинових рецепторів – метилксантинів [8]. Метилксантини (кофеїн, теофілін, амінофілін, еуфілін) традиційно використовують у комплексі лікування дітей та дорослих із захворюваннями респіраторної системи для досягнення ефекту бронходилатації. У неонатальній практиці застосування препаратів кофеїну цитрату, еуфіліну та теофіліну рекомендовано

недоношеним новонародженим з метою профілактики приступів апное, що регламентовано національним клінічним Протоколом надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами (Наказ МОЗ України №484 від 21.08.2008 р.) Але препарати даної групи, зокрема теофілін, демонструють інші механізми дії, важливі для критично хворих пацієнтів, одними з яких є діуретичний та ренопротекторний ефекти. Протекторний ренальний ефект даних препаратів обумовлений двома механізмами дії: блокуванням аденозинових рецепторів низькими дозами та інгібуванням фосфодіестерази IV типу високими дозами [7].

Природні метилксантини кофеїн і теофілін традиційно використовувалися для стимуляції діурезу з середини минулого століття. У чисельних дослідженнях на тваринах і людях був встановлений наступний пріоритет сечогінного ефекту: теофілін > кофеїн > параксантин > теобромін. На тваринних моделях було показано, що теофілін має подібні властивості з вазопресином, інгібуючи фосфодіестеразу на фоні підвищення рівня клітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Крім того, метилксантини викликають підвищення натрійурезу за рахунок пригнічення реабсорбції натрію у проксимальних канальцях, навіть без суттєвих змін швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) або ренального кровоплину, шляхом блокування А1-аденозинових рецепторів. Метилксантини інгібують функції котранспорту $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ за рахунок збільшення внутрішньоклітинного цАМФ. Блокування двох патологічних шляхів активації вазоконстрикції амінофіліном/теофіліном призводить до покращення кровозабезпечення нирок та має, відповідно, ренопротекторну дію [5-7].

Питаннями вивчення ефективності використання препаратів групи метилксантинів з ренопротекторною дією займаються дослідники з різних країн світу, але на даний момент залишаються актуальним проведення великих мультицентрових когортних досліджень з визначенням мінімальної профілактичної дози препаратів, терміну та кратності введення, вивченням ранніх та пізніх наслідків, побічних ефектів даної терапії (таблиця).

Таблиця

Літературні джерела щодо використання метилксантинів у новонароджених дітей (2000-2014 р.р.)

| Джерело | Препарат, доза | Група дітей | Ефективність | Побічні ефекти | Висновки |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jenik A.G. et al., 200010 | Теофілін 8 мг/кг проти плацебо протягом перших 60 хвилин життя | 51 доношений новонароджений з проявами асфіксії (24 - основна група, 27 - контрольна група) | Збільшення рівня кліренсу креатиніну та ШКФ, зменшення рівня β2-мікроглобуліну сечі, зменшення частоти ГПН | Не спостерігалися | Рекомендують раннє призначення теофіліну новонародженим з асфіксією |
| Cattarelli D. et al., 200611 | Теофілін 1 мг/кг проти плацебо | 24 недоношених новонароджених менше 32 тижнів гестації з респіраторним дистрес-синдромом | Збільшення діурезу та зменшення рівня креатиніну у першу добу життя, зменшення частоти олігоурії. Відсутність різниці рівня креатиніну на 5-ту та 11-ту доби життя. | Не спостерігалися | Раннє призначення теофіліну недоношеним новонародженим з респіраторним дистрес-синдромом покращує ренальні функції у перші 2 доби життя, але немає достатніх доказів щодо рутинного застосування малих доз теофіліну у даній когорти новонароджених |
| Eslami Z. et al., 200912 | Теофілін 5 мг/кг проти плацебо протягом перших 60 хвилин життя | 36 доношених новонароджених з проявами тяжкої асфіксії без загальної гіпотермії (17 - основна група, 19 - контрольна група) | Покращення рідинного балансу, зменшення рівня креатиніну, збільшення ШКФ, зменшення частоти ГПН | Не спостерігалися | Рекомендують раннє призначення теофіліну новонародженим з асфіксією |
| Chong Y.M. et al., 20128 | Амінофілін 8 мг/кг негайно після початку загального охолодження | 40 доношених новонароджених з проявами асфіксії, у комплексі лікування яких було застосовано гіпотермію (20 – основна група, 20 – контрольна група) | Зменшення рівня бікарбонату у перші 24 години, збільшення ШКФ на 4 добу життя. Відсутність різниці рівня діурезу та креатиніну, тривалості штучної вентиляції легень, ліжко-днів, аномальних значень ЕЕГ, показників смертності. | Збільшення частоти судомного синдрому | Додаткова терапія амінофіліном на фоні загального охолодження призводить до погіршення ниркових функцій та має потенційно негативні неврологічні наслідки, у зв'язку з чим даний вид терапії не є перспективним. Рекомендовано проведення великих рандомізованих досліджень з метою підтвердження або спростування даних положень. |
| Axelrod D.M. et al., 201416 | Амінофілін | 31 дитина з вродженими або набутими вадами серця та проявами ГПН | Зменшення рівня креатиніну, збільшення ШКФ, поодинокі діурезу. Незначне збільшення дози фуросеміду на фоні незміненої дози гідрохлортиазиду. | Не спостерігалися | Терапія амінофіліном асоціюється зі значним покращенням ренальної екскреторної функції у дітей-пацієнтів кардіоваскулярних ВІТ. |

Міжнародною групою експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes у 2012 році було рекомендовано використання однократної дози теофіліну у доношених новонароджених дітей з асфіксією тяжкого ступеня з метою профілактики розвитку ГПН з рівнем доказовості 2В, але без оголошення конкретної дози та часу введення [9].

У 2000 році групою авторів було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з вивченням ефекту профілактичного призначення теофіліну на ренальні функції у доношених новонароджених з перинатальною асфіксією. Було обстежено 51 новонароджена дитина з проявами асфіксії, з яких 24 дитини отримали одну дозу теофіліну 8 мг/кг (група дослідження) та 27 дітей – плацебо (група контролю) впродовж перших 60 хвилин життя. Групи статистично значимо не відрізнялися за ступенем тяжкості асфіксії, неврологічних проявів та поліорганичних пошкоджень. Результати дослідження показали, що при профілактичному застосуванні теофіліну, порівняно з використанням плацебо, відмічалася статистично значимо менша частота ниркової дисфункції у новонароджених (17% проти 55%), збільшення рівня

кліренсу креатиніну (21,84±7,96 проти 6,42±4,16) та ШКФ за формулою Шварца, а також менший рівень β2-мікроглобуліну у сечі (5,01±2,3 мг/л проти 11,5±7,1 мг/л). Автори зробили висновок, що профілактичне раннє призначення теофіліну призводить до зменшення тяжкості ренальної дисфункції у доношених новонароджених з проявами асфіксії [10].

Також на користь теофіліну свідчило проведенне рандомізоване подвійне плацебо-контрольоване дослідження під керівництвом Cattarelli D.(2006), у якому прийняли участь 50 недоношених немовлят з терміном гестації яких ≤32 тижнів, які потребували штучної вентиляції легень. Новонароджені отримували дозу теофіліну 1 мг/кг або плацебо протягом трьох днів. На першій добі життя у пацієнтів, які отримували теофілін, діурез був значно вищий (2,4±0,9 мл/кг/год) порівняно з плацебо (1,6±1,0 мл/кг/год), p=0,023. Частота розвитку олігоанурії була значно нижчою (5%) у немовлят, яким вводився теофілін, ніж у групі плацебо (33%), а концентрація СКр через 24 години після першого уведення теофіліну становила 0,76±0,23 мг/дл, тоді як у групі плацебо – 1,0±0,41 мг/дл, p=0,025.

Встановлені результати показали, що у недоношених дітей з респіраторним дистрес-синдромом раннє введення теофіліну покращує роботу нирок протягом перших двох діб життя [11].

У ряді досліджень за участю дітей з перинатальною асфіксією без загальної гіпотермії також була показано ефективність теофіліну у запобіганні або зменшенні ознак гострої ниркової недостатності при асфіксії. Було обстежено 36 доношених новонароджених з проявами тяжкої асфіксії, які розподілені на 2 групи: отримували внутрішньовенно разову дозу або теофіліну (5 мг/кг; n=17) або плацебо (n=19) протягом перших 60 хвилин життя. Результати досліджень показали, що у першу добу життя 24-годинний баланс рідини був більш позитивним у немовлят, які отримували плацебо, порівняно з новонародженими, яким було призначено теофілін. Але, протягом наступних кількох днів, зміни в балансі рідини були більш сприятливі в групі теофіліну. Значно більш високі рівні креатиніну сироватки крові були зареєстровані в групі плацебо на третю добу життя. Тяжка ниркова дисфункція була присутня у 2-х немовлят із групи теофіліну (11,7%) та у 8 (42,1%) – у контрольній групі. ШКФ була значно збільшена в групі теофіліну. Таким чином, автори рекомендують застосовувати раннє призначення теофіліну новонародженим з асфіксією, що позитивно впливає на становлення ниркових функцій [12].

У 2011 році у базі The Cochrane Library було представлено результати систематичного огляду досліджень щодо застосування діуретиків у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом. Одне з представлених досліджень було спрямовано на вивчення ефективності застосування теофіліну, який достовірно зменшував ризик розвитку оліго-анурії та транзиторно покращував ренальні функції, але не мав значні довготривалі позитивні наслідки. Автори прийшли до висновку, що на даний момент немає достатніх доказів щодо рутинного застосування малих доз теофіліну у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом [13].

Pongmesa T. та співав. (2012) провели мета-аналіз результатів досліджень щодо ефективності теофіліну у запобіганні порушень функцій нирок у новонароджених з перинатальною асфіксією. Систематичний пошук проводився за допомогою наступних електронних баз даних: PubMed, Science Direct, Cochrane Library, Wiley Online Library до лютого 2012 року. Також було розглянуто бібліографію отриманих досліджень. У пошук були включені ключові слова: теофілін, асфіксія, ниркова дисфункція, ниркова недостатність, новонароджений, рандомізоване контрольоване дослідження. Дослідження якості оцінювали за шкалою Jadad. Дані були проаналізовані за допомогою Review Manager (RevMan) version 5.1.4. Загальна кількість пацієнтів, включених у 5 досліджень щодо впливу теофіліну на рівень сироваткового креатиніну (СКр) та ШКФ, були 247 та 127 відповідно. Встановлено, що теофілін значно знижує рівень СКр та значно підвищує ШКФ, що вказує про сприятливий вплив на ниркові функції у новонароджених з асфіксією. Але автори рекомендують продовжити проведення мета-аналізу наступних джерел інформації для перевірки даних висновків [14].

Chong Y.M. та співав. (2012) провели рандомізоване дослідження ефективності використання амінофіліну у комплексі лікування постасфіктичних новонароджених на фоні загального охолодження. Було обстежено 40 новонароджених з асфіксією, у комплекс-

сі лікування яких було застосовано гіпотермію, з яких 20 дітям призначали однократне введення амінофіліну у дозі 8 мг/кг внутрішньовенно негайно після початку охолодження. Групи обстеження не відрізнялися за демографічними показниками та ступенем тяжкості перинатальної патології. Результати дослідження показали достовірну різницю рівня бікарбонату у перші 24 години життя (0,39 мEq проти 3,28 мEq у групі контролю, p=0,034) при відсутності достовірної різниці тривалості штучної вентиляції легень, ліжко-днів, аномальних значень магнітно-резонансної томографії та електроенцефалографії, комбінованих показників смертності. Аналіз ренальних функцій не виявив достовірної різниці щодо рівня погодинного діурезу та рівня СКр між групами дослідження. Але рівень ШКФ на четверту добу охолодження та подальшого зігрівання була значно вища у групі контролю. Крім того, призначення амінофіліну було поєднано з більш високою частотою судомного синдрому. Таким чином, автори даного дослідження зробили висновок, що додаткова терапія амінофіліном на фоні загального охолодження призводить до погіршення ниркових функцій та має потенційно негативні неврологічні наслідки, у зв'язку з чим даний вид терапії не є перспективним. Водночас, автори наголошують увагу на необхідності проведення великих рандомізованих досліджень з метою підтвердження або спростування даних положень [8].

Al-Wassia H. та співав. (2013) провели систематичний огляд та мета-аналіз рандомізованих контрольованих випробувань щодо порівняння профілактичного застосування теофіліну проти плацебо у доношених новонароджених після перинатальної асфіксії. Було включено 4 рандомізованих контрольованих дослідження за участю 197 немовлят. Порівняно з плацебо, профілактичне введення теофіліну було пов'язано зі значним зниженням числа випадків тяжкої ниркової дисфункції (відносний ризик склав 0,38 (95% довірчий інтервал від 0,25 до 0,57; p<0,001). Однак автори наполягають на необхідності продовження досліджень з клінічного використання теофіліну, оскільки відсутні дані щодо довгострокових наслідків на функції нирок та нервовий розвиток, а також визначення дії теофіліну з точки зору побічних ефектів [15].

Axelrod D.M. та співав. (2014) провели одноцентрове ретроспективне когортне дослідження щодо встановлення ефективності амінофіліну з метою покращення кліренсу креатиніну та діурезу у дітей з ГПН при набутих та вроджених вадах серця. У ході дослідження тридцять один пацієнт отримав 52 курси амінофіліну після консультацій дитячого нефролога. Протягом семи діб СКр знизився з 1,13±0,91 мг/дл до 0,87±0,83 мг/дл, p<0,001; ШКФ збільшилася з 50,0±30,0 мл/хв/1,73 м² до 70,6±58,1 мл/хв/1,73 м², p<0,001; середній добовий діурез збільшився на 0,22 мл/кг/год, p<0,001). Незважаючи на те, що середня доза фуросеміду дещо збільшилась (0,12 мг/кг/добу, p=0,01), дозування гідрохлоротиазиду протягом досліджуваного періоду суттєво не змінилося. Не було жодних ускладнень, пов'язаних із введенням амінофіліну. Автори дійшли висновку, що терапія амінофіліном може бути пов'язана з суттєвим покращенням екскреторної функції нирок у дітей, які мають олігоурічний тип ГПН при серцево-судинній патології. Але необхідно проводити перспективні дослідження для підтвердження профілю безпеки даного лікування [16].

Новітні дані щодо патофізіології ГПН у гіпоксич-

них новонароджених та терапевтичної ефективності метилксантинів у лікуванні даних пацієнтів представлені в огляді Sathe K.P. та співав. (2015). Автори вивчили наявну літературу з рандомізованих контрольованих досліджень, що оцінюють ефективність метилксантинів у запобіганні гострої олігоурічної ниркової недостатності. Автори зробили висновки, що метилксантини при використанні у новонароджених з гіпоксією, мабуть, запобігають олігоурічній нирковій недостатності. Їх використання пов'язано зі збільшенням натрійурезу та діурезу в перші години життя у пацієнтів групи ризику та покращенням наслідків. Розвиток побічних ефектів препарату можуть бути попереджені шляхом ретельного відбору пацієнтів та здійснення моніторингу рівня препарату [17].

У 2016 році опубліковано результати рандомізованого дослідження типу «плацебо-контроль» щодо ефективності профілактичного однократного застосування теофіліну у дозі 5 мг/кг у доношених новонароджених дітей з перинатальною асфіксією. Автори продемонстрували позитивний ефект одноразової дози теофіліну на частоту формування ГПН (15,0% проти 49,0%), менший рівень СКр на третю добу життя ($0,83 \pm 0,35$ мг/дл проти $1,47 \pm 0,61$ мг/дл) та меншу частоту розвитку олігоурії (27,0% проти 59,0%), гематурії та протеїнурії. Жодного ускладнення не було задокументовано. Але дітям обох груп не проведено лікувальну гіпотермію, а також у дослідженні не вивчено довготривалих наслідків, особливо вплив на становлення неврологічних функцій [18].

Askenazi D. (2016) наголошує на необхідність прове-

дення великих потужних мультицентрових досліджень щодо вивчення клінічної ефективності застосування метилксантинів для запобігання формуванню ГПН у новонароджених дітей у контексті сучасних діючих стандартів неонатальної допомоги, особливо за умов застосування лікувальної краніо-церебральної та/або загальної гіпотермії; необхідність вивчення ранніх та пізніх наслідків, а саме, виживання, виникнення хронічної ниркової недостатності та неврологічної патології [19].

Таким чином, одним з патогенетично обумовлених напрямків профілактики формування тяжкої ренальної дисфункції у критично хворих новонароджених дітей є застосування препаратів групи метилксантинів, дія яких спрямована на попередження аденозиніндукованої ренальної вазоконстрикції. Результати систематичних оглядів, мета-аналізів рандомізованих контрольованих випробувань та окремих досліджень показали позитивні ренопротекторні ефекти препаратів даної групи у комплексі лікування доношених новонароджених, які народилися у стані асфіксії, у тому числі, у комплексі терапії яких застосовано лікувальну гіпотермію; передчасно народжених дітей з проявами респіраторного дистресу; малюків з вродженими та набутими вадами серця тощо. Слід зауважити, що дослідження різняться як за характеристиками клінічних груп, так і за вибором препарату, дозами та часом їх призначення. Це зумовлює необхідність продовження досліджень, спрямованих на вивчення клінічної ефективності та безпечності застосування метилксантинів у пацієнтів ВІТН, а також визначення ранніх та віддалених наслідків даної терапії.

Література

1. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Berlin: Springer; 2016. 2730 p. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0
2. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):184-94. doi:https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30069-X
3. Kriplani DS, Sethna CB, Leisman DE, Schneider JB. Acute kidney injury in Neonates in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 16];17(4):e159-64. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/wk/pcc/2016/00000017/00000004/art00004?crawler=true> doi: 10.1097/PCC.0000000000000668.
4. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):161-6. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283423e51
5. Chen JF, Eltzschig HK, Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges? *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(4):265-86. doi: 10.1038/nrd3955
6. Osswald H, Schnermann J. Methylxanthines and the Kidney. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;200:391-421. doi: 10.1007/978-3-642-13443-2_15
7. Tamburro RF, Thomas NJ, Ceneviva GD, Dettorre MD, Brummel GL, Lucking SE. A prospective assessment of the effect of aminophylline therapy on urine output and inflammation in critically ill children. *Front Pediatr*. 2014;2:59. doi: 10.3389/fped.2014.00059
8. Chong YM, Vergales B, Reynolds J, Thibeau S, Lunyong V, Zanelli S, et al. Matched comparison study of whole body cooling therapy with and without a single dose of aminophylline for improved renal function. *e-Journal of Neonatology Research*. 2012;2(4):173-80.
9. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdman EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1-138. doi: 10.1038/kisup.2012.1
10. Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A, Ramirez JA, Vain N, Armadans M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. *Pediatrics* [Internet]. 2000 [cited 2018 Sep 23];105(4):E45. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/105/4/e45.full.pdf>.
11. Cattarelli D, Spandrio M, Gasparoni A, Bottino R, Offer C, Chirico G. A randomised, double blind, placebo controlled trial of the effect of theophylline in prevention of vasomotor nephropathy in very preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2006 [cited 2018 Oct 15];91(2):F80-4. Available from: <https://fn.bmj.com/content/91/2/F80> doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2005.073650>.
12. Eslami Z, Shajari A, Kheirandish M, Heidary A. Theophylline for prevention of kidney dysfunction in neonates with severe asphyxia. *Iran J Kidney Dis*. 2009;3(4):222-6.
13. Stewart A, Brion LP, Soll R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 15];7(12):001454. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1002/14651858.CD001454.pub3&route=6> doi: 10.1002/14651858.CD001454.pub3. Pongmesa T, Poolsup N, Sirirattapanong K, Jitareerat S, Lertsasatid Y. Meta-analysis of the effects of theophylline on kidney function in neonates with perinatal asphyxia. In: *ISPOR 5th Asia-Pacific Conference*; 2012 Sep 2-4; Taipei (Taiwan, Republic of China). *Value in Health* [Internet]. 2012 [cited 2017 Sep 18];15:A640. Available from: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)01937-7/pdfdoi:10.1016/j.jval.2012.08.224](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)01937-7/pdfdoi:10.1016/j.jval.2012.08.224)
14. Pongmesa T, Poolsup N, Sirirattapanong K, Jitareerat S, Lertsasatid Y. Meta-analysis of the effects of theophylline on kidney function in neonates with perinatal asphyxia. In: *ISPOR 5th Asia-Pacific Conference*; 2012 Sep 2-4; Taipei (Taiwan, Republic of China). *Value in Health* [Internet]. 2012 [cited 2018 Sep 18];15:A640. Available from: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)01937-7/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)01937-7/pdf) doi: 10.1016/j.jval.2012.08.224
15. Al-Wassia H, Alshaikh B, Sauve R. Prophylactic theophylline for the prevention of severe renal dysfunction in term and post-term neonates with perinatal asphyxia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Perinatol*. 2013;33(4):271-7. doi: 10.1038/jp.2012.97.
16. Axelrod DM, Anglemeyer AT, Sherman-Levine SF, Zhu A, Grimm PC, Roth SJ, et al. Initial experience using aminophylline to improve renal dysfunction in the pediatric cardiovascular ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(1):21-7. doi: 10.1097/01.pcc.0000436473.12082.2f.
17. Raina A, Pandita A, Harish R, Yachha M, Jamwal A. Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates. *Acta Paediatr* [Internet]. 2016 [cited 2017 Dec 15];105(10):e448-51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apa.13469> doi: 10.1111/apa.13469
18. Raina A, Pandita A, Harish R, Yachha M, Jamwal A. Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates. *Acta Paediatr* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 15];105(10):e448-51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apa.13469> doi: 10.1111/apa.13469.

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛКСАНТИНОВ
ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ РЕНАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У КРИТИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

A.G. Babinceva, A.V. Bevtsyk, L.V. Agafonova

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

Резюме. В работе представлены результаты исследований эффективности применения препаратов группы метилксантинов для предотвращения тяжелой ренальной дисфункции у критически больных новорожденных детей. Ренопротекторный эффект данной терапии обусловлен предотвращением аденозин-индуцированной ренальной вазоконстрикции, которая возникает при кислородном голодании. В большинстве исследований продемонстрированы положительные эффекты препаратов группы метилксантинов в комплексе лечения доношенных новорожденных, которые родились в состоянии асфиксии, у преждевременно рожденных детей с проявлениями респираторного дистресса, детей с врожденными и приобретенными пороками сердца. Установлены позитивные изменения уровня почасового диуреза и скорости клубочковой фильтрации, уменьшение сывороточных уровней креатинина и мочевого уровня β 2-микроглобулина. Необходимо продолжить изучение клинической эффективности препаратов группы метилксантинов для предупреждения острого повреждения почек у неонатальной группы пациентов, а также побочных действий, ранних и отдаленных последствий.

Ключевые слова: новорожденный; ренальная дисфункция; острое повреждение почек; метилксантины; теофиллин.

Контактна інформація:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна - кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Контактний телефон: +38 (050) 6662230.

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

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

Контактная информация:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Контактный телефон: +38 (050) 6662230.

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

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

**ADMINISTRATION
OF METHYLXANTHINES
IN PREVENTION OF RENAL DYSFUNCTION IN
CRITICALLY ILL NEONATES
(LITERARY REVIEW)**

A.G. Babintseva, A.V. Bevtsyk, L.V. Agafonova

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

Summary. The study presents the results of investigation concerning the effective administration of drugs from methylxanthine group to prevent severe renal dysfunction in critically ill neonates. Renal protective effect of the therapy is provided by prevention of adenosine-induced renal vasoconstriction occurring under conditions of oxygen lack. The majority of studies demonstrate positive effects of the drugs from methylxanthine group in a comprehensive treatment of term neonates born with asphyxia, preterm neonates with respiratory distress syndrome signs, and those with congenital and acquired heart defects. Positive changes in hourly urine output and glomerular filtration rate are determined. Creatinine serum levels and β 2-microglobulin level in urine decrease. Clinical efficacy of the drugs from methylxanthine group should be further investigated in order to prevent acute renal damage in neonatal group of patients as well as to find out side effects, early and remote consequences.

Key words: Neonate; Renal Dysfunction; Acute Renal Damage; Methylxanthine; Theophylline.

Contact Information:

Anastasiya Babintseva – PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +38 (050) 6662230.

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

УДК: 616.3-008.5-02-092-091-053.31
DOI:10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.14

Ю. Д. Годованець, Ю. М. Волосівська,
Л. В. Агафонова

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

ЖОВТЯНИЦІ НЕОНАТАЛЬНОГО
ПЕРІОДУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)
ГЛАВА I: ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ,
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗ
ТА ПАТОМОРФОЛОГІЯ,
КЛАСИФІКАЦІЯ

Резюме: Дані літератури свідчать про те, що країни з низьким та середнім рівнем доходу мають найбільшу частоту тяжких форм жовтяниць у новонароджених, яка характеризується непропорційно високими показниками захворюваності, смертності та розладів неврологічного розвитку у подальші роки життя порівняно з країнами з високими доходами населення. У I главі статті представлені основні поняття, епідеміологічні дані та фактори ризику розвитку неонатальної жовтяниці, розглядаються питання етіології, патогенезу та патоморфології гіпербілірубінемії.

Жовтяниця – це синдром зміни кольору шкірних покривів і слизових, що розвивається внаслідок накопичення в крові надлишкової кількості білірубину, тобто візуальний прояв гіпербілірубінемії. Жовтяниця є однією з найбільш поширених станів, що потребують медичної допомоги у новонароджених дітей. Неонатальна жовтяниця є надзвичайно поширеною - майже в кожного новонародженого відмічається підвищення рівня некон'югованого білірубину в сироватці крові більш ніж на 30 мкмоль/л протягом першого тижня життя. Клінічні прояви гіпербілірубінемії розвиваються приблизно у 60% доношених і 80% передчасно народжених дітей. Особливостями перебігу неонатальних жовтяниць є те, що вони можуть бути фізіологічними, зустрічатися у здорових дітей, однак можуть бути проявом цілого ряду захворювань. Тому неонатальні жовтяниці слід завжди розглядати як симптом потенційної небезпеки. Надходження некон'югованого білірубину у мозок новонародженого може викликати як короточасні, так і тривалі неврологічні розлади, що є причиною білірубінової енцефалопатії. Для позначення клінічних ознак гострої або хронічної білірубінової енцефалопатії у дітей з дуже високим рівнем білірубину, а також жовтяничного забарвлення мозку, пов'язаного з перенесеною жовтяницею, використовують термін «ядерна жовтяниця». Ядерна жовтяниця може виникати при більш низьких рівнях білірубину у новонароджених за наявності факторів ризику, зокрема у передчасно народжених немовлят.

З урахуванням патофізіологічних механізмів розвитку у новонароджених дітей виділяють гемолітичні, кон'югаційні, механічні та паренхіматозні гіпербілірубінемії. Патоморфологічно при неонатальних жовтяницях спостерігається відкладення некон'югованого білірубину в різних органах і тканинах – стан, який має назву білірубінової інтоксикації. Найбільшу небезпеку представляє зв'язування некон'югованого білірубину ліпідами мозку, що підтверджується патологоанатомічними гістологічними знахідками жовтого пігменту в базальних ядрах центральної нервової системи. Підшкірна жирова тканина поза сумнівом зв'язує певну частину білірубину. Цим пояснюється менший ступінь вираженості фізіологічної жовтяниці у доношених і навіть відсутність її у переносених дітей, в той час як у недоношених вона розвивається частіше, а вміст білірубину в крові у них є набагато вищим. Патологічні зміни, які відмічаються при патологоанатомічному дослідженні мозку недоношених дітей, можуть більше нагадувати неспецифічні пошкодження, ніж дійсну ядерну жовтяницю.

Ключові слова: новонароджений; жовтяниця; гіпербілірубінемія; етіологія; патогенез; патоморфологія; класифікація.

Визначення поняття. Основні терміни.

Жовтяниця - синдром зміни кольору шкірних покривів і слизових, що розвивається внаслідок накопичення в крові надлишкової кількості білірубину, тобто

візуальний прояв гіпербілірубінемії. [1, 2] На першому тижні життя більшість дітей мають рівень білірубину, який перевищує верхню межу норми для дорослої людини. [3]

Шифр за Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------|
| P58. | Жовтяниця в новонародженого внаслідок інших видів надмірного гемолізу. |
| P59. | Неонатальна жовтяниця, обумовлена іншими і неуточненими причинами. |
| P59.0. | Неонатальна жовтяниця, пов'язана з передчасним родорозршенням. |
| P59.2. | Неонатальна жовтяниця внаслідок інших та неуточнених пошкоджень клітин печінки. |
| P59.8. | Неонатальна жовтяниця, обумовлена іншими уточненими причинами. |
| P59.9. | Неонатальна жовтяниця, неуточнена. |
| P53.3 | Уроджений вірусний гепатит. |
| Q44. | Уроджені аномалії розвитку жовчного міхура, жовчних протоків та печінки. |

Неонатальна жовтяниця (НЖ) є одним із найбільш частих станів періоду новонародженості. Переважно у немовлят діагностується фізіологічна жовтяниця (ФЖ), обумовлена особливостями розвитку та метаболізму в цьому віковому періоді і не є ознакою захворювання. ФЖ проявляється після 36 годин життя,

найбільш помітною стає у віці від 2 до 4 днів, протекає сприятливо, найчастіше не викликає проблем і зникає протягом 2-х тижнів. Жовтяниця у більшості випадків є безпечною, і може не потребувати ніякого лікування. Однак, з огляду на потенційну токсичність білірубину та у зв'язку з тим, що НЖ може бути симп-

томом інших захворювань, слід проводити моніторинг стану дитини для своєчасного виявлення проблем, що вимагають додаткових втручань, зокрема обстеження та лікування.

Патологічна жовтяниця (ПЖ) є одним з найбільш поширених захворювань, які потребують медичної допомоги у новонароджених. Патологічна жовтяниця пов'язана з більш високим рівнем білірубину в сироватці крові, визначається як стан гіпербілірубінемії і клінічно супроводжується жовтяничним забарвленням шкіри та склер. Високий рівень загального білірубину сироватки (ЗБС) є шкідливим, спричиняє негативну дію на організм, якщо не проводити своєчасного лікування та може мати несприятливі наслідки. Патологічна жовтяниця може виникати внаслідок багатьох причин, зокрема, несумісності за резус-фактором (Rh-фактором) та за системою АВО, інших причин гемолізу крові, а також, за умов септичного процесу внаслідок інфекції, при захворюваннях печінки, крововиливах, метаболічних розладах (наприклад, дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази. (ГлбФД)) тощо. [4]

Надходження некон'югованого білірубину у мозок новонародженого може викликати як короточасні, так і тривалі неврологічні розлади, бути причиною білірубінової енцефалопатії (БЕ). Для позначення клінічних ознак гострої або хронічної БЕ, а також жовтяничного забарвлення мозку, пов'язаного з перенесеною жовтяницею, використовують термін «ядерна жовтяниця» (ЯЖ). Ризик ЯЖ підвищується у дітей з дуже високим рівнем білірубину. ЯЖ також може виникати при низьких рівнях білірубину у новонароджених, які мають фактори ризику, а також, у передчасно народжених немовлят. [5]

Неонатальний холестаза – стан, що характеризується зменшенням надходження жовчі у дванадцятипалу кишку внаслідок порушень її утворення, екскреції та виведення. [6]

Види та термінологія жовтяниць залежно від часу виникнення, тривалості, рівня білірубину та механізмів розвитку:

- Жовтяниця/гіпербілірубінемія, яка виникла в перші 24 години життя дитини.
- Пролонгована (затяжна) жовтяниця/гіпербілірубінемія, що не має тенденції до зменшення, клінічні ознаки якої спостерігаються після 14-го дня життя у доношених новонароджених та після 21-го дня життя у недоношених дітей. Пролонгована жовтяниця, як правило, є нешкідливою, частіше зустрічається у дітей на грудному вигодовуванні, але у деяких випадках може бути ознакою захворювання печінки.
- Пізня жовтяниця/гіпербілірубінемія, яка вперше виникла після 7-го дня життя новонародженого.
- Небезпечна жовтяниця/гіпербілірубінемія, при якій рівень ЗБС крові може бути нейротоксичним та спричинити ураження центральної нервової системи (ЦНС).
- Жовтяниця, яка супроводжується ознаками БЕ.
- Жовтяниця внаслідок холестазу – стан, що характеризується зменшенням надходження жовчі у дванадцятипалу кишку внаслідок порушень її утворення, екскреції та виведення.

Терміни «прямий» і «непрямий» білірубін використовуються як термінологія лабораторних аналізів при вимірюванні різних форм білірубину. Деякі тести вимірюють лише загальний білірубін і не розрізняють ці дві форми.

Епідеміологія

Жовтяниця є однією з найбільш поширених станів, що потребують медичної допомоги у новонароджених дітей. Упродовж першого тижня життя жовтяниця розвивається приблизно у 60% доношених і 80% передчасно народжених дітей [1]. Майже в кожного новонародженого відмічається підвищення рівня некон'югованого білірубину в сироватці крові більш ніж на 30 мкмоль/л протягом першого тижня життя. НЖ можуть бути як фізіологічними, так і бути проявом цілого ряду захворювань. Тому НЖ слід завжди розглядати як симптом потенційної небезпеки [7].

Відомості про роль етіологічних факторів, які збільшують частоту НЖ, за літературними даними досить різноманітні. Вважається, що патологія частіше зустрічається в недоношених дітей, у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) та ознаками морфо-функціональної незрілості (МФН); у випадках перенесеної гострої або хронічної гіпоксії, при народженні дітей від матерів з обтяженим акушерським анамнезом (ОАА), цукровим діабетом та внутрішньоутробними інфекціями (ВУІ), при імуноконфліктній вагітності тощо. Використання деяких лікарських препаратів може збільшити частоту НЖ, у той час як інші зменшують її випадки. Деякі рослинні лікарські засоби, які використовуються при грудному вигодовуванні, можуть також посилити клінічні прояви жовтяниці.

Захворюваність вище у дітей на грудному вигодовуванні або які отримують недостатній обсяг харчування. Механізм цього явища не зовсім зрозумілий, однак відомо, що у даному випадку збільшується ентерогепатична циркуляція білірубину, що ймовірно сприяє тривалій жовтяниці. Літературні дані свідчать, що жовтяниця грудного молока корелює з більш високими рівнями епідермального фактора росту, - як у грудному молоці, так і в сироватці крові у дітей раннього віку. Відмінності між грудним молоком і штучними сумішами дитячого харчування можуть бути менш суттєвими при використанні деяких сучасних формул дитячого харчування. Проте, використання формул, що містять гідролізат білка, сприяє екскреції білірубину.

Показники захворюваності на НЖ важко порівнювати, тому що автори різних досліджень не використовують єдиного підходу до визначення значної гіпербілірубінемії в новонароджених. Окрім того, ідентифікація жовтяниці залежить від візуальної оцінки, що широко варіює і залежить як від професійного рівня й уваги лікарів, так і певних особливостей, зокрема раси і гестаційного віку дитини. Клінічне виявлення та оцінка тяжкості НЖ може бути складною у немовлят з більш темним кольором шкіри. Саме тому при епідеміологічних дослідженнях є певні рамки щодо узагальнення показника захворюваності на НЖ. У 1986 році Maisels і Гіффорд повідомили про 6,1% дітей з рівнем білірубину в крові понад 220 мкмоль/л [8]. За результатами досліджень 2003 року, проведених у США, із 47801 дітей 4,3% мали рівень ЗБС у діапазоні, при якому, згідно керівних принципів рекомендацій ААР 1994 року, була рекомендована фототерапія, а 2,9% дітей мали значення в діапазоні, при якому пропонувалося розглянути необхідність фототерапії [9]. У країнах з більш низьким рівнем доходу населення частота тяжких форм НЖ може бути у 100 разів вищою, ніж в країнах з більш високим рів-

нем доходу [10]. Результати досліджень, проведених у Туреччині, повідомили про тяжкі форми жовтяниць у 10,5% доношених дітей та 25,3% майже доношених дітей. Тяжку жовтяницю було відмічено відповідно до гестаційного і післяпологового віку, що супроводжувалося підвищенням рівня ЗБС до 240 мкмоль/л на 4 добу в недоношених дітей і 290 мкмоль/л - у доношених дітей. У Данії 24 випадки зі 100 000 дітей, відповідно критеріїв, потребували трансфузії, у 9 випадках зі 100 000 дітей розвинулася гостра БЕ [11].

Результати досліджень дозволяють припустити, що деякі етнічні особливості щодо частоти і тяжкості НЖ можуть бути пов'язані з відмінностями розподілу генетичних варіантів метаболізму білірубину. Можливий вплив генетичних поліморфізмів на етнічні варіації частоти і тяжкості НЖ. За даними проведених досліджень, у тайванських новонароджених дітей, які несуть 211 і 388 варіанти в генах UGT1A1 і OATP2 і отримують грудне вигодовування, є схильність до особливо високого ризику тяжкої гіпербілірубінемії [12]. Ризик розвитку тяжких форм НЖ вище у дітей чоловічої статі. Ймовірно, це не пов'язано з темпами продукції білірубину, які аналогічні тим, що і в немовлят жіночої статі. Ризик значної жовтяниці у новонароджених є обернено пропорційним їх гестаційному віку [13].

Етіологія

Фізіологічна жовтяниця у новонароджених дітей розвивається внаслідок наступних причин [14]:

- Підвищена швидкість утворення білірубину за рахунок:

- фізіологічної поліцитемії;
- підвищеного розпаду еритроцитів, які вміщують фетальний гемоглобін та мають збільшену еритроцитарну масу;
- катаболічної спрямованості обміну речовин, що призводить до утворення білірубину з нееритроцитарних джерел - міоглобін, піролі, печінковий цитохром та ін..).

- Знижена функціональна здатність печінки по виведенню білірубину:

- знижений захват білірубину гепатоцитами;
- знижена активність глюкуронілтрансферази (ГТФ) та інших ферментних систем гепатоцитів, що відповідають за зв'язування білірубину з глюкуроноювою кислотою, і таким чином, перетворюють білірубін у водорозчинну форму (процес кон'югації білірубину); активність ГТФ збільшується на 50% впродовж першого тижня життя, досягаючи рівня дорослих у віці 1-2 місяця життя;

- недостатня екскреторна здатність печінки внаслідок низького вмісту білка, що зв'язує ліганди у гепатоцитах;

- Підвищена активність процесів «ентерогепатичної циркуляції» білірубину внаслідок обмеженого споживання поживних речовин, що продовжує час транзиту по кишечнику, у зв'язку із:

- високою активністю ферменту β-глюкуронідази в кишечнику;

- надходженням частини крові з кишечника через венозну (аранцієву протоку) в нижню порожнисту вену поза печінкою;

- транзитним дисбіозом кишечника.

Фактори ризику тяжких форм гіпербілірубінемії у новонароджених з боку матері:

- Гематологічні: група крові 0(I), Rh-фактор не-

гативний, присутність антиеритроцитарних антитіл (D,C,c,E,e and K та інші). [15]

- Жовтяниця в анамнезі у попередніх дітей, яка потребувала фототерапії та іншого лікування. [16]

- Цукровий діабет неконтрольований (будь-якого типу) - висока еритроцитарна маса в новонародженого; дитина від батьків зі Східної Азії. [16]

- Генетичні фактори: дитина від батьків зі Середземномор'я, [17]; ускладнений спадковий анамнез щодо гемолітичних розладів (напр., дефіцит G6PD, спадковий сфероцитоз) [16]

Фактори ризику неонатального періоду:

- Вигодовування грудним молоком:

- Недостатність β-глюкуронідази може відігравати певну роль, спричиняючи порушення зв'язування білірубину з глюкуроноювою кислотою, тим самим роблячи його доступним для реабсорбції. [2]

- Ліпопротеїнова ліпаза (водорозчинний фермент) та неестерифіковані

- жирні кислоти в грудному молоці можуть інгібувати нормальний обмін білірубину. [19, 20]

- Фактори, що затримують фізіологічну колонізацію кишечника, спричиняють накопичення високої концентрації білірубину в кишечнику.

- Недостатня кількість грудного молока (можливо із запізненням його продукції) або прийом суміші, що призводить до дегідратації та підвищеної ентерогепатичної циркуляції. [1]

- Гематологічні [20, 1, 16]

- Фактори, що викликають гемоліз (імунні чи неімунні). [2]

- Поліцитемія.

- Гематома або синці.

- Гастроінтестинальні – непрохідність кишечника [21]

- Інші:

- Інфекції.

- Передчасне народження.

- Чоловіча стать.

Тяжкі клінічні форми НЖ можуть виникати внаслідок підвищеного гемолізу еритроцитів в новонароджених, зокрема при аномальних формах еритроцитів (напр., серповидно-клітинна анемія); несумісності крові матері та дитини (за системою АВО та Rh-фактором); кефалогематомах; підвищеній кількості еритроцитів, що характерно для новонароджених, малих для гестаційного віку, та деяких близнюків; інфікуванні; відсутності деяких ферментів. Випадки, які є причиною недостатнього виведення білірубину з організму дитини, також можуть спричинити тяжкі форми НЖ. Серед них: деякі медикаменти; внутрішньоутробні інфекції (краснуха, сифіліс тощо); хвороби, при яких страждають функції печінки та/або жовчних шляхів (муковісцидоз, гепатит тощо); вроджені вади розвитку печінки та жовчовивідних шляхів; гіпоксія; холестази; інфекції (сепсис) [2]; генетичні або спадкові захворювання; передчасне народження. Додатковими факторами, які можуть впливати на підвищений рівень ЗБС крові у новонароджених, є недостатнє харчування, часте зригування; різке зниження маси тіла дитини та ін.

Некон'югований білірубін може проникати через гематоенцефалічний бар'єр, поступаючи в мозок новонародженого. Некон'югований білірубін є потенційно токсичним для нервової тканини (головного і спинного мозку), тому важливо оцінювати фактори ризику розвитку гострого ушкодження ЦНС - білірубінової

енцефалопатії, якими є: неонатальна асфіксія; ацидоз; гострий гемолиз; неадекватна терапія НЖ або її відсутність; гіпоальбумінемія, передчасне народження.

Патогенез

Білірубін утворюється в ретикулоендотеліальній системі (РЕС) як кінцевий продукт катаболізму гему шляхом окиснювально-відновних реакцій. Приблизно 75% білірубину є наслідком деградації гемоглобіну, але певний внесок має також розпад міоглобіну, цитохромів і каталази.

Етапи обміну білірубину в організмі

I етап: У макрофагах печінки, селезінки і кістково-го мозку під впливом мікосомального ферменту гемоксигенази і за участю кисню і коферменту НАДФН гемоглобін розщеплюється на 4 основних компоненти: глобін, залізо, монооксид вуглецю і лінійний тетрапірол (або IX α -білівердин).

II етап: Цитозольний фермент білівердинредуктаза трансформує IX α -білівердин у жиророзчинну речовину IX α -білірубін (вільний або некон'югований, або непрямий білірубін), який здатний розчинятися в ліпідах, але нерозчинний у воді.

III етап: Непрямий білірубін, що утворився в макрофагах, у вільному стані надходить у кров, де міцно зв'язується з альбуміном і транспортується в синусоїди печінки (1 г альбуміну може зв'язати від 1 до 8,2 мг білірубину).

IV етап: У синусоїдах печінки на рівні мембрани гепатоциту некон'югований (непрямий) білірубін відділяється від альбуміну і дифундує за допомогою транспортних білків через шар води навколо гепатоциту і цитомембрану всередину гепатоциту.

V етап: У гепатоцитах під впливом мікосомального ферменту уридиндіфосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) некон'югований (непрямий) білірубін зв'язується (кон'югується) з глюкуроною кислотою і, у значно меншій мірі - з сульфатами, ксилізою і глюкозою. Утворюються моно- і диглюкуронід білірубину (кон'югований або прямий, або зв'язаний водорозчинний білірубін). Утворення прямого білірубину вимагає присутності кисню і глюкози.

VI етап: Кон'югований (прямий) білірубін екскретується в просвіт жовчних капілярів і в складі жовчі, пройшовши жовчні протоки, надходить у жовчний міхур і кишечник.

VII етап: У товстій кишці кон'югований (прямий) білірубін піддається гідролізу з утворенням уробіліногену (вільного білірубину). Частина уробіліногену реабсорбується в кишечнику і знову надходить у кров. Такий некон'югований білірубін може абсорбуватися в кровотік, збільшуючи вміст ЗБС крові.

Загальний цикл обміну білірубину має назву цикл «ентерогапатичної циркуляції». Гіпербілірубінемія у новонароджених виникає як наслідок дисбалансу між продукцією білірубину, його кон'югацією та елімінацією.

Патофізіологічним механізмом гемолітичної жовтяниці є посилений гемолиз еритроцитів. Частіше за всею причиною гемолізу в ранньому неонатальному періоді є несумісність крові матері та дитини за еритроцитарними антигенами. Жовтяниця і анемія, в такому випадку має назву «Гемолітична хвороба новонародженого» (ГХН). Однак причиною гемолізу можуть бути також структурні й ферментні аномалії мембрани еритроцитів (мікросфероцитарна анемія Мінковського-Шоффера), дефіцит ферменту ГлбФД),

дефекти будови і синтезу гемоглобіну (α і β -таласемії), а також, деякі лікарські препарати (високі дози окситоцину). Гемоліз може виникнути і при ряді інфекційних захворювань (вроджені інфекції – ЦМВІ, герпес, краснуха, токсоплазмоз, лістеріоз, сифіліс, неонатальний сепсис), збудники і токсини яких мають гемолізу-ючі властивості [1, 22, 23, 24].

Кон'югаційні жовтяниці обумовлені переважно порушеннями кон'югації білірубину у гепатоцитах. До них відноситься жовтяниця умовно здорових недоношених новонароджених дітей, жовтяниця при діабетичній фетопатії і вродженому гіпотиреозі, жовтяниця за умов високої кишкової непрохідності тощо. Значні порушення кон'югації білірубину відмічаються при деяких спадкових хворобах, зокрема, сімейній транзиторній гіпербілірубінемії типу Аріаса-Люеца-Дрискола, синдромі Криглера-Найяра, синдромі Жильбера [25, 26, 27].

Гіпербілірубінемії, обумовлені первинним порушенням екскреції кон'югованого білірубину (механічні жовтяниці) зумовлені невідповідністю між підвищеною продукцією білірубину, жовчних кислот та інших компонентів жовчі та обмеженою здатністю до їх виведення з організму. Останнє пояснюється відносною незрілістю ферментних систем печінки, що забезпечують захват компонентів жовчі з крові, їх внутрішньоклітинний транспорт й екскрецію до внутрішньопечінкової жовчної системи; підвищеною проникливістю міжклітинних мембран, зниженою холекінетичною активністю жовчовивідної системи та підвищеною реабсорбцією компонентів жовчі в кишечнику. Порушення періоду ранньої адаптації, гостра та хронічна гіпоксія, важка перинатальна патологія значно подовжують терміни становлення жовчовивідної системи, що може призводити до підвищення вмісту компонентів жовчі в крові, збільшення розмірів печінки, зміни кольору стільця до ахолії та сечі. Причинами цього є різного ступеня транзиторні деструктивні зміни жовчовивідних протоків, порушення проникливості мембран гепатоцитів і міжклітинних сполучень, які носять переважно зворотній характер і мають назву транзиторного неонатального холестазу [2, 27].

Іншою причиною механічної жовтяниці у новонароджених є атрезія зовнішньопечінкових жовчних протоків. Рідше причинами є кисти, жовчні камені, жовчні пробки і здавлення загальної жовчної протоки пухлинами та іншими об'ємними утвореннями. Внутрішньопечінковий холестаз відмічається при синдромальній (синдром Алажиля) і несиндромальній формах гіпоплазії внутрішньопечінкових жовчних протоків, перинатальному склерозуючому холангіті, муковісцидозі. Крім того, аномалії розвитку жовчних шляхів, поряд з вадами розвитку інших органів, можуть спостерігатися при хромосомних захворюваннях – трисомії за 13, 18 та 21 парами хромосом.

Печінкові жовтяниці є наслідком дисфункції гепатоцитів з порушенням всіх етапів внутрішньоклітинного обміну. Основними причинами таких жовтяниць є інфекційні й токсичні ураження печінки, рідше зустрічаються метаболічні та ендокринні порушення.[2,14, 27]

Патоморфологія [1, 6, 15]

Морфологія надпечінкової жовтяниці: збільшення в крові фракції некон'югованого білірубину; збільшення вмісту уробіліну в сечі; забарвлення стільця в темний колір (плейохромія) за рахунок значної кількості стерко-

біліну; загальний гемосидероз; жовтяничне забарвлення шкіри, склер, слизових з лимонно-жовтим відтінком; блідість шкіри і збільшення селезінки (внаслідок анемії).

Морфологія паренхіматозної жовтяниці: порушення захоплення і кон'югації білірубину пошкодженими гепатоцитами, підвищення рівня кон'югованого і некон'югованого білірубину в крові; наявність уробіліну і білірубину в сечі; темне забарвлення стільця, хоча і менш інтенсивне, ніж при гемолітичній жовтяниці; жовтяниця з червонуватим відтінком; збільшення печінки, іноді збільшення селезінки.

Морфологія підпечінкової жовтяниці: порушення екскреції жовчі, різке збільшення в крові фракції кон'югованого білірубину; наявність білірубину в сечі;

ахолія калу через відсутність стеркобіліногену; жовтяниця зеленуватого відтінку;

холестаз (застій жовчі в печінці, осередки некрозу із склерозом - вторинний біліарний цироз; розширення і розрив жовчних протоків; холемія і холалемія; загальні явища інтоксикації; зниження синтезу факторів згортання в печінці; геморагічний синдром; аутоінтоксикація; ураження нирок; розвиток печінково-ниркової недостатності.

Морфологія білірубінової енцефалопатії: мозок набряклий; жовтяничне профарбовування звивини гіпокампу, ядер IV шлуночку, зорового бугра, оливи; гостре набухання нейронів, непрямий білірубін в не-

йронах і дрібних судинах.

Класифікація

З урахуванням різноманіття причин гіпербілірубінемії у немовлят є багато класифікацій НЖ. Зокрема, всі НЖ можна розділити на фізіологічні, які складають до 90% випадків та патологічні - до 10% випадків від загальної кількості жовтяниць. Відповідно за механізмами патогенезу всі жовтяниці поділяються на спадкові й неспадкові, вроджені й набуті. За лабораторними даними НЖ поділяються на гіпербілірубінемії з переважанням непрямого білірубину та гіпербілірубінемії з переважанням прямого білірубину.

Найбільш інформативною є патогенетична класифікація НЖ, яка базується на чотирьох основних механізмах розвитку патологічної гіпербілірубінемії:

1. Гіперпродукція білірубину (найчастіше за рахунок гемолізу еритроцитів)

2. Знижений кліренс білірубину за рахунок: дефекту захоплення білірубину гепатоцитами; порушення кон'югації білірубину в гепатоцитах; дефекту екскреції білірубину з гепатоцитів.

3. Порушення екскреції білірубину в кишечник (механічні жовтяниці).

4. Поєднані порушення кон'югації і екскреції білірубину.

Продовження огляду літератури за темою Жовтяниці неонатального періоду в наступному номері журналу.

Класифікація НЖ за механізмами патогенезу

| Спадкові | Набуті |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Підвищена продукція білірубину | |
| 1. Еритроцитарні мембранопатії (мікросфероцитоз, еліптоцитоз та ін.). 2. Еритроцитарні ферментопатії (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, піруваткінази, гексокінази, вроджена еритропоетична порфірія та ін.). 3. Гемоглобінопатії - дефекти структури (серповидно-клітинна анемія, М-гемоглобінемії та ін.) і синтезу гемоглобіну (α, β, E-β, γ-таласемія), гему (вроджені еритропорфірії). | 1. Гемолітична хвороба новонародженого як наслідок алоїмунного конфлікту плода і матері. 2. Секвестрація крові - крововиливи (кефалогематома, підапоневротичний крововилив у мозок, крововиливи у внутрішні органи, екхімози та ін.), гемангіоми. 3. Синдром крові, за заковтнута. 4. Поліцитемія. 5. Медикаментозний гемоліз (вітамін К, пеніцилін, сульфаніламід; окситоцин у матері та ін.). 6. Підвищена ентерогепатогенна циркуляція білірубину (пілоростеноз, жовтяниця грудного вигодовування, непрохідність кишечника та ін.). 7. Вітамін E-дефіцитна анемія і неонатальний пікноцитоз. 8. Імунопатологічні хвороби матері: автоімунна гемолітична анемія, червоний вовчак. |
| Понижений кліренс білірубину (печінкові жовтяниці) | |
| 1. Дефект захоплення білірубину гепатоцитами (хвороба Жильбера). 2. Дефекти кон'югації білірубину (синдром Криглар-Найяра 1-го і 2-го типу, синдром Люцей-Дріскола). 3. Дефекти екскреції білірубину з гепатоциту (синдром Дубіна-Джонсона, синдром Ротора). 4. Симптоматичні при гіпотиреозі, галактоземії, фруктоземії гіперметіонінемії, гіперамоніемії та ін. | 1. Дефіцит гормонів (гіпотиреоз, гіпопітуїтаризм) або їх надлишок (жовтяниця материнського молока). 2. Енергетична і водна депривація (жовтяниця грудного вигодовування). 3. Інфекційні гепатити. 4. Токсичні гепатити (медикаментозні, сепсис, отруєння). 5. Тривале повне парентеральне харчування. |
| Обструктивні (механічні) жовтяниці (Обструктивна дитяча холангіопатія) | |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Атрезія або гіпоплазія позапечінкових жовчовідних шляхів фетального типу - синдромальні аномалії жовчних шляхів в поєднанні з іншими вадами розвитку (синдром Алажиля, або «норвезький» холестаза, трисомією за 13-й, 18-й, 21-й парами аутосом, лепречаунізм).</p> <p>2. Сімейні, несиндромальні холестази (з лімфедомою «північноамериканських індіанців», синдром Байлера, синдром Мак-Елфреша).</p> <p>3. Симптоматичні холестази при спадкових хворобах - муковісцидозі, дефіциті альфа-1-антітрипсину, гемохроматозі, гістіоцитозі Х, хворобі Німана-Піка, глікогенній хворобі, печінково-церебральному синдромі (синдром Цельвегера), адреногенітальному синдромі внаслідок дефіциту 3β-гідроксистероїддегідрогенази.</p> <p>4. Холестаза з розширенням внутрішньопечінкових шляхів (хвороба Каролі, поліцистна хвороба, природжений фіброз печінки).</p> | <p>1. Атрезія або гіпоплазія позапечінкових жовчних шляхів внаслідок перинатального гепатиту А.</p> <p>2. Внутрішньопечінкові атрезії і гіпоплазії жовчних шляхів при перинатальному гепатиті різної етіології, а також перпервинному біліарному цирозі, первинному склерозуючому холангіті, реакції «Трансплантат проти господаря», відторгненні пересаженої печінки.</p> <p>3. Стеноз загальної жовчної протоки або її кіста.</p> <p>4. Холедохолітаз.</p> <p>5. Здавлення пухлинами та іншими утвореннями.</p> <p>6. Синдром згущення жовчі, синдром «Жовчної пробки».</p> <p>7. Транзиторний холестаза в структурі токсичного гепатиту та поліорганної недостатності при синдромі системної запальної відповіді; ятрогенний холестаза при переливанні препаратів крові, при тривалому парентеральному харчуванні і антибактеріальній терапії (і масивній!), катетеризації пупкової вени.</p> |
| <p style="text-align: center;">Жовтяниці змішаного генезу з домінуванням одного з компонентів:</p> <p>1. Транзиторна жовтяниця новонароджених.</p> <p>2. Неонатальна жовтяниця недоношених.</p> <p>3. Сепсис.</p> <p>4. Внутрішньоутробні інфекції (цитомегаловірус, токсоплазмоз, лістеріоз та ін.)</p> | |

Література

- Maisels MJ. Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. *CMAJ*. 2015;187(5):335-43. doi: 10.1503/cmaj.122117.
- Ramachandran A. Neonatal hyperbilirubinaemia. *Paediatrics and Child Health* 2016;26(4):162-8. doi: 10.1016/j.paed.2015.12.002
- Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinaemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventative measures and treatments: A narrative review article. *Iran J Public Health*. 2016;45(5):558-68.
- Queensland Clinical Guidelines. Routine newborn assessment (previously Examination of the newborn baby). *Maternity and Neonatal Clinical Guideline MN14.4.V4.R19*. [Internet]. State of Queensland (Queensland Health) [Internet]; 2014[cited 2017 July 04]. 17p. Available from: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0029/141689/g-newexam.pdf
- Harsha L, Priya J, Shah KK, Reshmi B. Systemic approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2015;8(8):1087-92. doi: 10.5958/0974-360X.2015.00189.4.
- Erlichman J, Loomes K. Causes of cholestasis in neonates and young infants [Internet]. 2017 [updated 2018 Jul 24; cited 2017 May 29]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-cholestasis-in-neonates-and-young-infants>
- Bhattacharyya N. Auditory brainstem response audiometry [Internet]. 2017 [update 2017 Mar 10; cited 2017 May 29]. *Medscape*. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/836277-overview>
- AAP Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001;108(3):763-5. doi: 10.1542/peds.108.3.763.
- Queensland Clinical Guidelines. Establishing breastfeeding. Guideline No. MN16.19-V3-R21 [Internet]. Queensland Health. 2016 [cited 2017 Feb 10]. Available from: <http://www.health.qld.gov.au>
- Harsha L, Priya J, Shah KK, Reshmi B. Systemic approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2015;8(8):1087-92. doi: 10.5958/0974-360X.2015.00189.4.
- Patient Blood Management Guidelines: Module 6-Neonatal and Paediatrics [Internet]. 2016 [cited 2017 May 5]. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-6>
- Agamanolis DP. Bilirubin encephalopathy. In: *Neuropathology* [Internet]. 2014[updated: 2014 Mar; cited 2017 May 26]. Chap.3 Perinatal ischemia and stroke. Available from: <http://neuropathology-web.org/chapter3/chapter3eBilirubinencephalopathy.html>
- Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC, Poland R, Gourley GR, Kazmierczak S, et al. PredischARGE screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *JPediatr*. 2013;162(3):477-82. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.022.
- Wells C, Ahmed A, Musser A. Strategies for neonatal hyperbilirubinaemia: A literature review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2013;38(6):377-82. doi: 10.1097/NMC.0b013e3182a1fb7a.
- Calhoun D. Postnatal diagnosis and management of hemolytic disease of the fetus and newborn. *UpToDate* [Internet]. 2016 [updated 2018 Apr 11; cited 2017 Oct 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/postnatal-diagnosis-and-management-of-hemolytic-disease-of-the-fetus-and-newborn>
- Bhandari V. Neonatal Jaundice [Internet]. 2017 [cited 2017 May 2]; Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>
- Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(6):461-6. doi: 10.1136/adc.2010.184416.
- Andre M, Day AS. Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre. *New Zealand Medical Journal*. 2016;129(1429):14-21.
- Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378-86. doi: 10.1038/pr.2015.247.
- Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into

molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1625-38. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.047.

21. Moyer V, Freese D, Whittington P, Olson A, Brewer F, Colletti R, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004;39(2):115-28.

22. Malwade US, Jardine LA. Home- versus hospital-based phototherapy for the treatment of non-haemolytic jaundice in infants at more than 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2014[cited 2018 May 26];6 CD010212. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010212.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD010212.pub2.

23. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378-86. doi: 10.1038/pr.2015.247.

24. Mesić I, Milas V, Međimurec M, Rimar Ž. Unconjugated pathological jaundice in newborns. *Coll Antropol*. 2014;38(1):173-8.

25. Neonatal jaundice. Clinical Guideline. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010. 525 p.

26. Ramachandran A, Owen L, Morris R. A jaundice community project. *Infant*. 2016;12(4):125-9.

27. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinaemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventative measures and treatments: A narrative review article. *Iran J Public Health*. 2016;45(5):558-68.

ЖЕЛТУХИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДА (ОБЗОР ЛІТЕРАТУРИ)

ГЛАВА І: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Ю. Д. Годованец, Ю. М. Волосивская, Л.В. Агафонова

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

Резюме. Данные литературы свидетельствуют о том, что страны с низким и средним уровнем дохода имеют наибольшую частоту тяжелых форм желтухи у новорожденных, характеризующихся непропорционально высокими показателями заболеваемости, смертности и расстройств неврологического развития в последующие годы жизни по сравнению со странами с высокими доходами населения. В I главе статьи представлены основные понятия, эпидемиологические данные и факторы риска развития неонатальной желтухи, рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза и патоморфологии гипербилирубинемии.

Желтуха - это синдром изменения цвета кожных покровов и слизистых, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина, то есть визуальное проявление гипербилирубинемии. Желтуха является одной из наиболее распространенных состояний, требующих медицинской помощи у новорожденных детей. Неонатальная желтуха является чрезвычайно распространенной - почти у каждого новорожденного отмечается повышение уровня неконъюгированного билирубина в сыворотке крови более чем на 30 мкмоль/л на протяжении первой недели жизни. Клинические проявления гипербилирубинемии развиваются примерно у 60% доношенных и 80% недоношенных детей. Особенности течения неонатальных желтух является то, что они могут быть физиологическими, встречаться у здоровых детей, однако могут быть проявлением целого ряда заболеваний. Поэтому неонатальные желтухи следует всегда рассматривать как симптом потенциальной опасности. Поступление неконъюгированного билирубина в мозг новорожденного может вызвать как кратковременные, так и длительные неврологические расстройства, является причиной билирубиновой энцефалопатии. Для обозначения клинических признаков острой или

JAUNDICE OF NEONATAL PERIOD (REVIEW) CHAPTER I: CONCEPT'S DEFINITION, EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENESIS AND PATHOMORPHOLOGY. CLASSIFICATION

Yu. Hodovanets, Yu. Volosivska, L. Agafonova

Higher state educational establishment of Ukraine
"Bukovinian state medical university"
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. Researches results shows that countries with low and average incomes level have the highest frequency of complex type of jaundice in newborns, characteristic features of which are unproportionally high indicators of morbidity, mortality and disorders of neurological development on the following years of life compared to countries with high incomes level of population. Chapter I of this article disclose main conception and definitions, epidemiological data and risk factors of neonatal jaundice, also here enlightens the issues of etiology, pathogenesis and pathomorphology of hyperbilirubinemia.

Jaundice it's a syndrome of color changes of skin layers and mucous membrane which develops as a result of accumulation of excessive bilirubin quantity in blood, i.e. it is visual express of hyperbilirubinemia. Jaundice is one of the most common conditions, which demand a medical help in newborn. Neonatal jaundice is a highly common - almost each newborn has the increasing of unconjugated bilirubin in blood serum for more than 30 mmol/l during first week of life. Clinical signs of hyperbilirubinemia develop approximately in 60% of mature and 80% of prematurely newborns. The peculiarities of neonatal jaundice clinic are the fact that it can be physiological and can appear in healthy babies and be at the same time the sign of the whole series of diseases. That's why, neonatal jaundice should be considered as a symptom of a potential danger. Getting of unconjugated bilirubin into the brain of newborn can cause both short terms and long terms neurological disorders, which is the cause of bilirubin encephalopathy. For indication of clinical signs of acute or chronic bilirubin encephalopathy of babies with very high bilirubin level and also jaundice tinge of brain related to suffered jaundice used the term "core jaundice". The core jaundice can appear at lower bilirubin level in newborns with the presence of risk factors, in particular in prematurely newborns.

According to the pathophysiological mechanisms

хронической билирубиновой энцефалопатии у детей с очень высоким уровнем билирубина, а также желтушного окрашивания мозга, связанного с перенесенной желтухой, используют термин «ядерная желтуха». Ядерная желтуха может возникать при более низких уровнях билирубина у новорожденных при наличии факторов риска, в частности у преждевременно родившихся детей.

С учетом патофизиологических механизмов развития у новорожденных детей выделяют гемолитические, конъюгационные, механические и паренхиматозные гипербилирубинемии. Патоморфологически при неонатальных желтухах наблюдается отложение неконъюгированного билирубина в различных органах и тканях - состояние, которое носит название билирубиновой интоксикации. Наибольшую опасность представляет связывание неконъюгированного билирубина липидами мозга, что подтверждается результатами патологоанатомических гистологических находок желтого пигмента в базальных ядрах центральной нервной системы. Подкожная жировая ткань несомненно связывает определенную часть билирубина. Этим объясняется меньшая степень выраженности физиологической желтухи у доношенных и даже ее отсутствие у перенесенных детей, в то время как у недоношенных она развивается чаще, а содержание билирубина в их крови намного выше. Патологические изменения, которые отмечаются при патологоанатомическом исследовании мозга недоношенных детей, могут больше напоминать неспецифические повреждения, чем действительную ядерную желтуху.

Ключевые слова: новорожденный; желтуха; гипербилирубинемия; этиология; патогенез; патоморфология; классификация.

Контактна інформація:

Годованець Юлія Дмитрівна - доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

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

Контактний телефон: +38 (050) 6189959.

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

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Контактная информация:

Годованец Юлия Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58000, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 6189959.

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

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Contact Information:

Hodovanets Yuliya – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +38 (050) 6189959.

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

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

of development of newborns hyperbilirubinemia can be hemolytic, conjugative, mechanical and parenchymal. Pathomorphological during the neonatal jaundice exist deposition of unconjugated bilirubin into a different organs and tissues – the condition which called bilirubin intoxication. The most dangerous is binding of unconjugated bilirubin by a brain lipids, which is confirmed by existence of yellow pigment in basal core of the central nervous system during the pathologoanatomical and histological research. Subcutaneous fatty tissue binds some part of bilirubin. It explains the lower level of expressiveness of physiological jaundice in mature newborns and even its absence in overmatured newborns, when its develops more frequenter in mature newborns with the consistence of bilirubin in their blood is much higher. Pathological changes, which exist during the pathoanatomical research of newborn's brain can resemble in more cases the nonspecific damage than real core jaundice.

Key words: Newborn; Jaundice; Hyperbilirubinemia; Etiology; Pathogenesis; Pathomorphology.

УДК 616.34-008.87-084-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.15

Т.М.Клименко

Харьковская медицинская академия
последипломного образования
(г. Харьков, Украина)

ТРИГГЕРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭФФЕКТОВ

Резюме: В данном обзоре представлен анализ современных исследований по изучению факторов и механизмов нарушения микробиоты у новорожденных, периодов становления и развития микрофлоры у детей. Приведены доказательства патогенетической роли микроорганизмов и этапы колонизации кишечника новорожденного, механизмов взаимовлияния микробиот младенца и матери. Показана связь динамики становления микробиоты ребенка с характером родоразрешения и патологии матери. Отмечена сано-генетическая роль грудного вскармливания и влияние антибиотиков в формировании микрофлоры новорожденных и детей, родившихся преждевременно. Представлены связи качественных и количественных характеристик микробиоты с отсроченными рисками развития различной патологии в детстве. Обоснована важность сано-генетического процесса по восстановлению баланса микрофлоры с включением пробиотиков. Обозначены перспективы разработки таргетных подходов в коррекции нарушений микрофлоры для повышения эффективности профилактики и лечения различных патологий детского возраста.

Ключевые слова: микробиота; факторы нарушений; новорожденные; младенцы; пробиотики.

Динамическое развитие неонатологии и существование нескольких вариантов помощи ребенку с одним и тем же состоянием ставит нас перед непростым выбором наиболее эффективной тактики лечения в соответствии с новейшими медицинскими достижениями. В последнее время часто приходится слышать о том, что дисбактериоз – это миф. Об этом сообщают ведущие популярных телепередач и интернет-порталов: нет такого диагноза, а пробиотики – это абсолютно бесполезные биологические добавки. С первым положением дело обстоит просто – в действующей десятой Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) в списке заболеваний дисбактериоз не значится. Можно спорить о названии явления и отказываться от термина, но одно несомненно: баланс микрофлоры имеет большое значение в поддержании здоровья человека [2,4,18].

Изменения состава кишечной микробиоты ассоциированы с повышенным риском развития некоторых патологических состояний, приобретающих особую медико-социальную значимость: аллергических заболеваний, функциональных и воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, болезни Крона, бронхиальной астмы, атопического дерматита, ожирения, диабета 1-го и 2-го типа, аутоиммунных заболеваний, неоплазм толстого кишечника, расстройств аутистического спектра [2,4,20].

Важным и определяющим звеном в процессе формирования микробиоценоза является первичная колонизация бактериями новорожденного, так как в дальнейшем состоянии здоровья индивидуума и резистентность к целому ряду заболеваний во многом зависят от характера кишечной микрофлоры и ее активности [7,11,20]. Постнатальный период раннего возраста считается критическим для становления микробиоты у детей, а факторы формирования микрофлоры младенца остаются недостаточно изученными.

Известно, что организм человека колонизирован комбинированными микробными популяциями, различными в зависимости от локуса, при этом многие эффекты сложных взаимодействий между

организмом хозяина и микробными симбионтами еще не изучены полностью. Простая идентификация отдельных микробов или микробных генотипов часто не проясняет их фенотипическую экспрессию. Для расширения исследований микробиома применяются новые дисциплины – метатранскриптомика, мета-протеомика и метаболомика, что позволяет идентифицировать продукты экспрессии генов (мРНК), белков и метаболитов, продуцируемых в сложном микробном сообществе, например, в фекалиях [12,13,19].

До недавнего времени считалось, что формирование микробиоценоза начинается в момент рождения и обусловлено видовым составом микрофлоры родовых путей матери. Открытие «феномена бактериальной транслокации» установило закономерности формирования микробиоты кишечника детей в онтогенезе. Было показано, что в 94% дети рождаются с бактериальной флорой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем в первые 24 часа жизни преобладающей флорой являются микроаэрофильные микроорганизмы родов *Lactobacillus* и *Lactococcus*, а также факультативно-анаэробные микроорганизмы родов *Staphylococcus* и *Escherichia*. Условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) уже присутствуют в микрофлоре здоровых новорожденных в 8,1% случаев. Далее во время пребывания в родильном доме (1-7-е сутки) и в домашних условиях (от 7 суток до 1 года) происходит нарастание количества как лакто-, лактококков и бифидобактерий, так и *E. coli*, энтерококков, УПМ. Установлено, что с наибольшей частотой – в 92% случаев – УПМ в значимых количествах выделяются в группе здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 1 года. В результате проведенных исследований доказано, что наиболее рациональной и эффективной профилактикой нарушений формирования микрофлоры у новорожденных является своевременная профилактика и лечение дисбиоза влагалища и кишечника у женщин в период беременности [14,15,26].

В период беременности микробиота женщины подвергается существенным изменениям; характер микрофлоры может быть связан с отдаленными рисками метаболических нарушений. В эксперименте установлено, что микробиота кишечника беременной женщины в третьем триместре резко изменяется по

сравнению с первым и характеризуется снижением общего разнообразия и увеличением протео- и актинобактерий. Онтогенетический смысл изменений характера кишечной микробиоты во время беременности приспособительный - изменение направленности метаболизма в интересах внутриутробного ребенка [15]. Микробоассоциированные метаболиты неонатальной кишечной микробиоты могут представлять собой важный «драйвер» фенотипа иммунных клеток в раннем возрасте, связанный с отсроченным развитием болезни [1,19].

В течение многих десятилетий предполагали, что кишечник новорожденного стерилен. Эти предположения строились на основе результатов культуральных исследований. Использование молекулярно-генетических методов позволило обнаружить большое разнообразие микроорганизмов в меконии и преобладающие бактерии-Staphilococcus, Enterobacteria. Таким образом, меконий не стерилен в связи с внутриутробной микробной колонизацией ЖКТ [2,21,26]. Современные методики позволили обнаружить наличие микробов в амниотической жидкости (без разрыва оболочек плодного пузыря), способных колонизировать кишечник еще внутриутробно и доказаны корреляции между степенью микробной колонизации и продолжительностью гестации [1,20].

Т.е., общие характеристики микробиоты, обнаруженной в плаценте, амниотической жидкости и меконии, предполагают микробную передачу от матери к плоду, а колонизация кишечника человека может быть начата определенными микробными сообществами in utero- в плаценте и амниотической жидкости. В возрасте 3-4 суток кишечная микробиота новорожденного начинает напоминать микробиоту, обнаруженную в молозиве. Таким образом, ступенчатый процесс микробной колонизации кишечника, по-видимому, инициирован уже внутриутробно микробиотой, присутствующей в плаценте и амниотической жидкости. Бактериальный трансфер от матери к внутриутробному ребенку может представлять новую мишень для разработки мер, направленных на снижение риска неинфекционных заболеваний путем модуляции взаимодействия хозяин-микроб в раннем онтогенезе [2,4,24].

В последние годы установлена значимость способа родоразрешения в определении характера микробной колонизации младенца. Установлено, что 72% микробиоты младенца в раннем неонатальном периоде формируется под влиянием микробиоты кишечника матери, в т. ч. основных ее видов, таких как *Escherichia / Shigella*, *B. longum*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *Bilophila wadsworthia*. Лактобактерии влагалища матери транзитивно колонизируют кишечник новорожденного [7,26]. Передача микрофлоры от матери к младенцу при кесаревом сечении нарушается. У новорожденных после родов *per vias naturalis* кишечная микробиота сходна с микрофлорой влагалища матери - преобладает род *Bifidobacterium*-*B. longum* и *B. catenulatum* spp., тогда как после кесарева сечения кишечник колонизирован бактериями, выделяемыми из ротовой полости и с кожи медицинского персонала [6,27]. Было установлено, что по сравнению с детьми от вагинальных родов фекальный микробиом младенца после кесарева сечения имеет большее содержание таких ми-

кробов, как *Enterobacter hormaechei / E. cancerogenus*; *Haemophilus parainfluenzae/ H. aegyptius*, *H. influenzae*, *H. haemolyticus*; *Staphylococcus saprophyticus / S. lugdunensis*, *S. aureus*; *Streptococcus australis* и *Veillonella dispar/V. Parvula*. Т.е., у этих новорожденных первичная колонизация осуществлялась бактериями окружающей среды, в т. ч., с кожи и ротовой полости окружающих лиц. При вагинальных родах, напротив, кишечная флора новорожденных содержит больше микробов рода *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides*, *Escherichia / Shigella*, которые являются у них наиболее распространенными. Различия, связанные со способом родоразрешения, уменьшаются к 4 и 12 месяцам жизни, однако, микробиота младенцев после кесарева сечения остается более разнообразной. Таким образом, кесарево сечение связано с более низким общим микробным разнообразием, задержкой колонизации *Bacteroidetes* и снижением *Thl*-ответа в течение первых 2 лет жизни.

Теоретический и практический интерес вызывают поиски возможного частичного восстановления микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, с помощью микробного вагинального трансфера. Так, в случае протирания ребёнка, рожденного путем кесарева сечения, марлей, которую инкубировали в материнском влагалище за 30-60 мин. до операции, микробиота кишечника, ротовой полости и кожи имела сходство с вагинально рожденными детьми [2,10,23]. Таким образом, большинство микробов, колонизирующих кишечник новорожденного, происходят от матери; при этом способ родоразрешения - важный фактор формирования кишечной флоры у доношенных детей в раннем возрасте.

К настоящему времени сформулирован и достаточно полно обоснован постулат об определяющем влиянии характера питания младенца на его микробиоту, многократно подтверждена саногенетическая значимость грудного вскармливания и собственная микробиота грудного молока. Грудное молоко является важнейшим источником комменсальных бактерий для новорожденного и грудного ребенка. Показано, что грудное молоко, асептически собранное у здоровых матерей, содержит жизнеспособные разнообразные комменсальные бактерии в концентрации 10³КОЕ/мл. На сегодняшний день из человеческого молока было выделено более 200 видов бактерий. [18,20] Секвенирование MiSeq показало, что основными бактериальными группами в образцах молока были филумы *Proteobacteria*, *Firmicutes*. Представляет интерес тот факт, что бактериальная структура микробиоты грудного молока и фекалий ребенка совпадала на 70-88 %, подтверждая гипотезу вертикального переноса бактерий из молока в кишечник ребенка. Существует мнение, что бактерии, присутствующие в материнском молоке, выживают в пищеварительном тракте и выступают в качестве бактерий, формирующих микробиоту кишечника у детей. Авторы подчеркивают, что данное утверждение верно для факультативных анаэробов (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Rothia*, *Escherichia* и *Enterococcus*spp.) и, что более важно, облигатных анаэробов, ассоциированных со слизистой кишечника (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Blautia*, *Clostridium*, *Collinsella* и *Veillonella* spp.) [18].

На микробиоту грудного молока влияет спо-

соб родоразрешения. Так, в грудном молоке женщин после кесарева сечения отмечены выраженные композиционные изменения: уменьшено содержание *Leuconostocaceae* и увеличено *Corynebacteriaceae* по сравнению с женщинами, родившими естественным путем, причем это различие определяется в молозиве и сохраняется в 1 и 6 мес. лактации, что указывает на долгосрочный эффект. Отмечено, что грудное молоко женщин после экстренного кесарева сечения имеет микробиоту, сходную с молоком женщин после вагинальных родов. Предполагают, что гормональные изменения при физиологических родах влияют на состав микробиоты [17,19].

Микробиота грудного молока зависит от стадии лактации: так, в молозиве вначале преобладают *Weissella* и *Lactobacillus*, затем к ним присоединяются стафилококки, стрептококки и лактококки; в зрелом молоке преобладают молочнокислые бактерии, но постепенно увеличиваются бактерии, обычно выделяемые из полости рта-*Veillonella*, *Leptotrichia*, *Prevotella* [2]. Следует отметить, что состав микробиоты грудного молока отличается от микрофлоры других локусов и не является результатом контаминации. По всей вероятности, вертикальная передача бактерий от матери ребенку через грудное молоко является важнейшим механизмом, который способствует первоначальному становлению микробиоты в развивающемся кишечнике новорожденного [1]. Предполагаемые пути формирования микробиоты грудного молока- энтеро-молочный (через лимфоидную ткань кишечника) и эндоцитоз (повышенная проницаемость кишечника во время родового стресса с участием избирательного механизма в отношении определенных бактерий - лактобацилл) [1]. При грудном вскармливании имеет место не только прямой перенос микробиоты грудного молока к ребенку, но и опосредованное влияние на становление микробиоты кишечника других факторов грудного молока - пребиотиков, гормонов, факторов роста, лизоцима, жирнокислотных и белковых компонентов, иммуномодулирующих и противовоспалительных веществ. После прекращения грудного вскармливания «последствие» многих его факторов сохраняется, так, например, микробиота кишечника младенца приближается к таковой взрослого к возрасту от 1 года до 3 лет [11,16].

Грудное вскармливание ассоциируется с более низкой частотой возникновения некротизирующего энтероколита (НЭК), острых диарей в неонатальном и раннем периоде детства, с более низким риском развития воспалительных заболеваний кишечника, диабета 2-го типа и ожирения в более поздних возрастных периодах жизни [1,14,26].

После рождения микробиом кишечника младенца характеризуется низким видовым разнообразием и высокими темпами бактериального роста до достижения 2 или 3 лет [7]. Факультативные анаэробные бактерии, в т.ч. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* и *Enterobacteria*, как полагают, являются первыми бактериями, колонизирующими кишечник. Их функция состоит в потреблении кислорода и создании среды для заселения облигатными анаэробами [19]. Они позже сменяются на факультативные анаэробы, которые в дальнейшем доминируют в ЖКТ, в первую очередь *Actinobacteria* и *Firmicutes* [27]. Предположительно изменение доминирующего предста-

вительства таксонов может быть связано с первой диетой - кормлением грудным молоком или молочной смесью. На грудном вскармливании доминирующие *Actinobacteria* представлены видами *Bifidobacterium*, в частности *B. breve*, *B. longum*, *B. dentium*, *B. infantis* и *B. pseudocatenulatum* [4,5,6]. При изучении особенностей метаболитов и ферментов, производимых микроорганизмами, в зависимости от характера вскармливания было отмечено переизбыток бактерий, продуцирующих *ss*-агаразы, *ss*-порфираназы и пектацелиазы при искусственном вскармливании [19]. У младенцев на исключительно грудном вскармливании выявлено более высокое содержание микроорганизмов, которые участвуют в окислительном фосфорилировании и синтезе витаминов группы В (рибофлавин, тетрагидрофолат, биотин) [19]. Прекращение грудного вскармливания приводит к постепенному приближению состава микробиоты к «взрослому» типу (*Bacteroides*, *Bilophila*, *Roseburia*, *Clostridium* и *Anaerostipes*); если младенец до 12 мес. жизни получает грудное молоко, у него преобладают *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Collinsella*, *Megasphaera* и *Veillonella* — бактерии, которые были обнаружены в грудном молоке [20].

Таким образом, грудное вскармливание обеспечивает преемственность формирования микробных сообществ на первом году жизни с доминированием бифидо- и лактобактерий, при этом микробиом кишечника ребенка сохраняет функциональное сходство с таковым у матери и имеет большее разнообразие, чем при искусственном вскармливании.

Следует отметить результаты исследования, показывающих, что при использовании современных молочных смесей, обогащенных биологически активными компонентами, различия в микробиоте младенцев, получающих эти продукты или грудное молоко, не так существенны, особенно в период, когда начинается введение блюд прикорма [5]. Помимо этого, в становлении микробиоты младенца в этом возрасте прослеживается влияние материнских факторов, прежде всего способа родоразрешения и диеты женщины. Немаловажно обогащение современных молочных смесей пребиотиками, способствующими росту бифидобактерий [7,18].

Современные исследования позволили уточнить влияние различных факторов на становление микробиоты кишечника у недоношенных детей. Так, установлено, что микроорганизмы, обнаруженные в амниотической жидкости, могут не только колонизировать кишечник плода, но и способствовать его преждевременному рождению [1,26]. Медиаторы воспаления, попадающие в организм незрелого плода с околоплодными водами, могут уже внутриутробно вызывать воспалительные изменения в кишечнике. У недоношенных, родившихся в сроке 23-32 нед., меконий уже не является стерильным [1]. Выявлены различия в микрофлоре недоношенных младенцев в зависимости от факта приема антибиотиков (АБ) их матерями. Последние эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии связи между ранним применением АБ и фенотипом болезни взрослых. Установлено, что АБ могут вызывать как транзиторные, так и персистирующие повреждения кишечной микрофлоры, которые сопряжены с иммунными сдвигами (в т.ч. с нарушениями секреции иммуноглобулинов А, уменьшением барьерной функции слизис-

той оболочки, замедленным созреванием пейеровых бляшек и Т клеток), нарушениями метаболического гомеостаза, колонизацией условно-патогенными микробами. В отдаленной перспективе эти сдвиги в микробиоте могут быть связаны с развитием ожирения, бронхиальной астмы, атопии, диабета 1-го типа, рассеянного склероза; обсуждаются связи с повышением риска аутизма и онкопатологии [8,17].

Ведущими зарубежными микробиологами определено четыре основных типа антибиотиксвязанного дисбиоза, являющегося основой ряда дальнейших заболеваний: потеря ключевых микробных таксонов; снижение разнообразия микробиоты; «сдвиг» метаболической активности микробиоты; преобладание патогенных микроорганизмов. Исследования демонстрируют широкий диапазон снижения микробного разнообразия после воздействия АБ, при этом микробиота продолжительно восстанавливается до исходного уровня. В период восстановления ребенок наиболее уязвим в связи с низким содержанием индигенных микробов, необходимых для подавления потенциальных патогенных микроорганизмов и патобионтов [17].

Для преждевременно рожденных детей особенно важно обеспечение грудного вскармливания как фактора, снижающего риск развития НЭК, поскольку грудное молоко предотвращает аномальную колонизацию желудочно-кишечного тракта [1]. При этом частота тяжелого заболевания у недоношенных на грудном вскармливании снижается почти в 2 раза [1,21]. Антибиотики, вынужденно широко используемые при выхаживании недоношенных младенцев, могут существенно уменьшить разнообразие их микробиоты, что также способствует развитию НЭК. Установлено, что каждый день «эмпирического» лечения АБ повышает риск развития заболевания вплоть до летального исхода у недоношенных младенцев [1,11,17,26]. Таким образом, при выхаживании недоношенных детей и назначении терапии необходимо учитывать особую ранимость, хрупкое равновесие их кишечной микробиоты [7].

Применение пробиотиков для предупреждения неблагоприятных эффектов, ассоциированных с нарушением состояния микробиоты у детей-современная саногенетическая парадигма в профилактической медицине.

Серьезное изучение роли микрофлоры в организме человека началось вначале прошлого века в Институте Пастера и связано именем великого ученого И.И. Мечникова, лауреата Нобелевской премии за открытия в области иммунитета. Мечников предложил концепцию взаимоотношений человека и его микрофлоры и высказал идею о том, что можно модифицировать микрофлору кишечника, заменяя вредные микробы полезными. На основе этих бактерий И.И. Мечников создал первый пробиотик – знаменитую «мечниковскую простоквашу» – и предложил ее использование в лечебных целях. Французский педиатр А. Тиссье, немецкий ученый А. Ниссле, предложивший термин «дисбактериоз», французский микробиолог А. Булар, высказали научные теории относительно значения микрофлоры в организме.

В последнее десятилетие отмечается значительное увеличение научного интереса к пробиотикам, о чем свидетельствует увеличение публикаций в базе данных Medline, при этом существенную долю составляют рандомизированные контролируемые ис-

следования (РКИ). Согласно современным данным, пробиотики можно разделить на четыре группы: лактобактерии, бифидобактерии, прочие кисломолочные бактерии (энтерококки, стрептококки и др.) и различные некисломолочные микроорганизмы (кишечная палочка, бациллы, дрожжи и др.) [3,10]. Пробиотики способны оказывать многофакторное воздействие на систему пищеварения и организм в целом посредством иммунологических и неиммунологических механизмов. В настоящее время имеется серьезная доказательная база по эффективности пробиотиков в лечении и профилактике инфекционных заболеваний ЖКТ и некоторых аллергических заболеваний у детей [26]. Кроме того, имеются отдельные исследования, свидетельствующие в пользу эффективности пробиотиков при других состояниях: респираторных инфекциях, воспалительных заболеваниях кишечника и ряде других [9,22]. Однако оценка эффективности пробиотических средств серьезно затруднена в связи с их гетерогенностью и отсутствием единых протоколов исследования. Существуют значимые различия в эффективности отдельных пробиотиков, остаются нерешенными вопросы об оптимальных дозах пробиотиков, целесообразности использования их комбинаций, что требует проведения дальнейших клинических исследований.

На сегодняшний день имеются существенные доказательства необходимости применения пробиотиков у недоношенных новорожденных с целью профилактики НЭК. Кокрановский систематический обзор показал, что при назначении энтеральных пробиотиков уменьшается риск развития НЭК и летальности у недоношенных детей. Однако, по данным обзора, требовались дополнительные исследования для определения эффективности и безопасности пробиотиков у новорожденных с очень низкой массой тела (менее 1500 г) [1,5]. Результаты мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования перорального применения комбинированного пробиотика (*B. bifidum* и *L. acidophilus*) у новорожденных сочень низкой массой тела с целью профилактики НЭК, что в группе детей, получавших пробиотик, энтероколит наблюдался в 3,5 раза реже, а летальность была в 5 раз меньше [15].

В научной литературе представлено большое число работ, посвященных эффективности и безопасности применения различных пробиотиков в качестве средства для лечения и профилактики острых кишечных инфекций. Результаты Кокрановского систематического обзора говорят о том, что при инфекционной диарее у детей и взрослых помимо проведения регидратации целесообразно назначать пробиотики, поскольку на фоне их применения уменьшается риск сохранения диареи к третьему дню лечения и снижается длительность диареи на 30,5 ч [3,9].

Анализ обзоров свидетельствует о том, что применение пробиотиков перспективно для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у детей, однако необходимы дальнейшие исследования, поскольку до настоящего времени не установлено, какие пробиотики целесообразно использовать у детей в зависимости от возраста, и не определена оптимальная длительность терапии. Наибольшее число подтверждений эффективности предотвращения антибиотикоассоциированной диареи у детей в настоящее время имеется для *L. rhamnosus GG*, *L. Sporogen*, *S. boulardii* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB12®**

[8,14,15,16,22].

В настоящее время одной из наиболее исследованных пробиотических бактерий является *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, эффективность и безопасность клинического применения которой была подтверждена результатами более 300 исследований.

Данная пробиотическая бактерия входит в состав пробиотиков Линекс Беби® и Линекс® Детские капли (10⁹ КОЕ в 6 каплях), присутствующих на фармацевтическом рынке Украины. Пробиотики, созданные на основе данного пробиотического штамма имеют генетический паспорт и статус GRAS (Generally Regarded As Safe), используются в клинической практике на протяжении более 30 лет. Микроорганизм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* представляет собой каталазанегативную палочковидную бактерию, которая была зарегистрирована в банке клеточных культур Chr. Hansen в 1983 году. Продемонстрировано, что при приеме внутрь бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* не только хорошо выживают в пищеварительном тракте, но и транзитно колонизируют толстый кишечник. Прием пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, способствует увеличению общего количества бифидобактерий и подавлению патогенных бактерий в пищеварительном тракте. В частности, показано, что *in vitro* бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* ингибируют *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* type A, *Escherichia coli* ATCC 4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium*, *S. enterica* subsp. *Enterica* serovar *Typhi*, *Shigella sonnei* и *Candida albicans* [5,6,16].

Клинические исследования назначения пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, продемонстрировали достоверное благоприятное их влияние на состояние здоровья детей. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, ежедневный прием йогурта с бактериями *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* способствует снижению частоты заболевания острыми инфекциями и повышению качества жизни у детей [22,23]. Дети, которые вскармливались искусственными смесями, подвержены частым респираторным и кишечным инфекциям, а назначение пробиотиков снижает риск повторных инфекций. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании установлено, что назначение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, снижает риск развития инфекционных заболеваний [23]. Также бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* улучшают функционирование кишечника, препятствуют развитию диареи и уменьшают побочные эффекты антибиотикотерапии [23]. Таким образом, бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* повышают устойчивость организма ребенка к респираторным и кишечным инфекциям.

Становление кишечной микробиоты в период раннего детства необходимо для обеспечения созревания иммунной системы и баланса эффекторных CD4+Т-лимфоцитов [24]. Нарушение состава микробиоты

ассоциировано с вероятностью развития Т-клеточного воспалительного процесса и ассоциированных с ним бронхиальной астмы и атопического дерматита [3]. Пробиотические бактерии обладают способностью изменять баланс Th-хелперных субпопуляций, направляя воспалительный процесс. Показано, что прием пробиотического препарата, содержащего бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, в перинатальный период приводит у детей в трехмесячном возрасте к снижению представительства Th22-клеток на фоне сохраненного содержания Treg, Th1-, Th2-, Th9- и Th17-клеток. Известно, что Th22-клетки играют ключевую роль в развитии бронхиальной астмы и атопического дерматита [23,24]. Прием пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, женщинами во время беременности способствует снижению риска развития атопического дерматита у детей в первые шесть лет жизни [26]. Таким образом, бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, ингибируя пролиферацию Th22-клеток, препятствуют развитию аллергических заболеваний, которые часто проявляются у детей, вскармливаемых искусственными смесями. Также показано, что применение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, у детей в раннем детском возрасте предупреждает развитие кариеса [6].

Это далеко не единственный мета-анализ эффективности пробиотиков, проведенный специалистами Кохрановской группы. Они рассмотрели исследования, посвященные использованию этих препаратов для лечения и предотвращения целого ряда заболеваний, таких, как острая инфекционная диарея, некротический энтероколит у недоношенных новорожденных младенцев, инфекции верхних дыхательных путей и другие. Во многих случаях результаты очень обнадеживающие: использование пробиотиков позволяет снизить риск некротического энтероколита и смерти от него у младенцев с массой тела от 1 до 1,5 кг, сократить продолжительность инфекционной диареи на 25, и даже снизить заболеваемость ОРВИ. Мета-аналитики однако считают, что требуются дополнительные и более основательные исследования эффективности пробиотиков в разных возрастных группах, а также изучение их эффекта при длительном применении.

Препараты-пробиотики считаются высоко безопасными, они редко вызывают негрубые побочные эффекты, чаще всего метеоризм [25]. Тем не менее у иммунокомпрометированных пациентов, в т.ч. у новорожденных детей, в редких случаях они могут быть этиологическим фактором инфекционно-воспалительных процессов. Рекомендуются с осторожностью использовать пробиотики у пациентов с иммунодефицитными состояниями, а также с функционирующим центральным венозным катетером: для таких детей необходима разработка модифицированных пробиотиков [4].

Заключение

Исследования последних лет демонстрируют важную роль становления кишечной микробиоты в адаптации как здорового, так и больного ребенка, в определении направленности патологических процессов на фоне интенсивного роста и развития всех органов и систем. Восстановление нарушенной какой-либо па-

тологией баланса микрофлоры это важный сано-генетический процесс, независимо от того, носит ли он спонтанный характер или индуцируется комплексной терапией с включением пробиотиков. Большинство микробов, колонизирующих кишечник новорожденного, происходят от матери, при этом способ родоразрешения является важным фактором формирования кишечной флоры у детей в раннем возрасте. Постнатальная физиологическая микробная колонизация пищеварительного тракта, ассоциированная с грудным вскармливанием, играет ключевую роль в морфофункциональном созревании кишечника и иммунной системы ребенка. При грудном вскармливании в кишечнике младенца преобладают бифидобактерии, при прекращении грудного вскармливания характер микробиоты приближается к таковой взрослого организма. Вертикальная передача бактерий от матери ребенку через грудное молоко является важнейшим механизмом, который способствует первоначальному становлению микробиоты в развивающемся кишечнике новорожденного. Вскармливание молочными смесями приводит к нарушению состояния микробиоты пищеварительного тракта и повышению риска

возникновения инфекционных, воспалительных и аллергических заболеваний. При выхаживании недоношенных детей и назначении терапии необходимо учитывать особую ранимость, хрупкое равновесие их кишечной микробиоты.

Первый год жизни является предпочтительным временем для проведения пробиотической терапии, т.к. способствует поддержанию общего состояния здоровья, предупреждению возникновения острых инфекционных заболеваний респираторного тракта и кишечника, профилактирует развитие хронических аллергических заболеваний: бронхиальной астмы и атопического дерматита. Одной из наиболее безопасных пробиотических бактерий, предназначенных для терапевтического использования у детей, является *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-12®**.

С учетом современных достижений медицинской генетики, вероятно, в рамках дальнейшего развития персонализированной медицины следует ожидать разработки таргетных подходов в коррекции нарушений микрофлоры, что позволит существенно повысить эффективность профилактики и лечения различных патологий детского возраста.

Література

1. Al Faleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014[citad 2018 Sep 24];(4):CD005496. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub4/full> doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4.
2. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*. 2012;12(5):611-22. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.012.
3. Bernaldo Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013[citad 2018 Sep 24];8:CD007401. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007401.pub3/full> doi:10.1002/14651858.CD007401.pub3.
4. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(5):303-10. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47.
5. Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B, Whorwell PJ, Muller-Lissner S, Morberg CM. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12(R), on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Br J Nutr*. 2015;114(10):1638-46. doi: 10.1017/S0007114515003347.
6. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for probiotic use - 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9):800. doi: 10.1097/MCG.0000000000000700.
7. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401-12. doi: 10.1093/jn/125.6.1401.
8. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015[cited 2018 Oct 15];12:CD004827. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004827.pub4/full> doi:10.1002/14651858.CD004827.pub4.
9. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
10. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
11. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):864-86. doi: 10.1111/apt.12460.
12. Iqbal S, Quigley EM. Progress in our understanding of the gut microbiome: implications for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(9):49. doi: 10.1007/s11894-016-0524-y.
13. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014;32(8):834-41. doi: 10.1038/nbt.2942.
14. Olsen R, Greisen G, Schroder M, Brok J. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology*. 2016;109(2):105-12. doi: 10.1159/000441274.
15. Pärtty A, Luoto R, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013;163(5):1272. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.035.
16. Qamar AA. Probiotics in nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 (1):S28-32. doi: 10.1097/MCG.0000000000000347.
17. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(1):207-22. doi:10.1016/j.gtc.2010.12.009.

18. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. [Internet]. 2017[cited 2018 Sep 26]. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>
19. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010;104(2):1-63. doi:10.1017/S0007114510003363.
20. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc.* 2016;56(6):680-6. doi: 10.1016/j.japh.2016.07.001.
21. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* [Internet]. 2016[cited 2018 Oct 15];14(8):e1002533. Available from: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002533> doi:10.1371/journal.pbio.1002533.
22. Smith TJ, Rigassio-Radler D, Denmark R, Haley T, Touger-Decker R. Effect of actobacillusrhamnosus LGG(R) and Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12(R) on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr.* 2013;109(11):1999-2007. doi: 10.1017/S0007114512004138.
23. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015[cited 2018 Oct 3];11:CD001176. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001176.pub3> doi: 10.1002/14651858.CD001176.pub3.
24. Savard P, Lamarche B, Paradis ME, Thiboutot H, Laurin E, Roy D. Impact of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and Lactobacillus acidophilus LA-5-containing yoghurt, on fecal bacterial counts of healthy adults. *Int J Food Microbiol.* 2011;149(1):50-7. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.12.026.
25. Taipale T, Pienihakkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011;105(3):409-16. doi: 10.1017/S0007114510003685.
26. Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg.* 2012;47(1):241-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.09.064.
27. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016[cited 2018 Oct 12];95(8):e2562. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/02230/Probiotics_for_Prevention_of_Atopy_and_Food.13.aspx doi:10.1097/MD.0000000000002562.

ТРИГГЕРНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОТИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ І ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕСПРИЯТЛИВИХ ЕФЕКТІВ

Т.М.Клименко

**Харківська медична академія
післядипломної освіти
(м. Харків, Україна)**

Резюме. В даному огляді представлений аналіз сучасних досліджень з вивчення факторів і механізмів порушення мікробіоти у новонароджених, періодів становлення та розвитку мікрофлори у дітей. Приведено докази патогенетичної ролі мікроорганізмів і етапи колонізації кишечника новонародженого, механізмів взаємовпливу мікробіоти немовляти і матері. Показано зв'язок динаміки становлення мікробіоти дитини з характером розродження і патології матері. Відзначено сано-генетична роль грудного вигодовування і вплив антибіотиків у формуванні мікрофлори новонароджених і дітей, що народилися передчасно. Представлені зв'язки якісних і кількісних характеристик мікробіоти з відстроченими ризиками розвитку різної патології в дитинстві. Обґрунтовано важливість сано-генетичного процесу по відновленню балансу мікрофлори з включенням пробіотиків. Окреслені перспективи розробки таргетних підходів в корекції порушень мікрофлори для підвищення ефективності профілактики і лікування різних патологій дитячого віку.

Ключові слова: мікробіота; фактори порушень; новонароджені; немовлята; пробіотики.

TRIGGER MECHANISMS OF MICROBIOTES VIOLATIONS IN NEWBORNS AND PREVENTION OF ADVERSE EFFECTS

T.M. Klymenko

**Kharkiv Medical Academy
Postgraduate education
(Kharkiv, Ukraine)**

Summary. This review presents an analysis of modern studies of the factors and mechanisms of microbiota disruption in newborns, the periods of formation and development of microflora in children. Evidence is given of the pathogenetic role of microorganisms and the stages of colonization of the intestine of a newborn, the mechanisms of interaction of the microbiota of the infant and mother. The connection of the dynamics of the formation of a child's microbiota with the nature of delivery and the pathology of the mother is shown. The sanogenetic role of breastfeeding and the influence of antibiotics in the formation of microflora in newborns and children born prematurely are noted. The relations of the qualitative and quantitative characteristics of the microbiota with the delayed risks of the development of various pathologies in childhood are presented. The importance of the sanogenetic process to restore the balance of microflora with the inclusion of probiotics is substantiated. The prospects for the development of targeted approaches in the correction of microflora disorders to improve the effectiveness of prevention and treatment of various pathologies of childhood are indicated.

Key words: Microbiota; Disturbance factors; Newborns; Babies; Probiotics.

Контактна інформація:

Клименко Татьяна Михайловна-доктор
медицинских наук, профессор, заведую-
щая кафедрой неонатологии Харьковской
медицинской академии последиplomного
образования, г. Харьков, Украина
Контактный адрес: ул.Амосова,58, ХМА-
ПО, г. Харьков, 61176, Украина
Контактный телефон: +380675703525
E-mail: klimenko57.@gmail.com;
klimenko.t@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0001-6936-8557
Researcher ID: H-3698-2017
Scopus Author ID: 6701325386

Контактная информация:

КлименкоТетянаМихайлівна-доктор-
медичних наук, професор, завідувача
кафедри неонатології Харківської ме-
дичної академії післядипломної освіти,
м.Харків, Україна
Контактна адреса: ул.Амосова,58,
ХМАПО, г.Харків, 61176, Україна
Контактний телефон: +380675703525
E-mail: klimenko57.@gmail.com;
klimenko.t@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0001-6936-8557
Researcher ID: H-3698-2017
Scopus Author ID: 6701325386

Contact Information:

Klymenko Tetiana - MD, Professor, Head
f of Neonatology Department of Kharkiv
Medical Academy of Postgraduate
Education, Kharkov, Ukraine
Контактный адрес: Amosova str. 58,
КМАРЕ, 61176, Kharkov, Ukraine
Контактный телефон: +380675703525
E-mail: klimenko57.@gmail.com
;klimenko.t@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0001-6936-8557
Researcher ID: H-3698-2017
Scopus Author ID: 6701325386

© Т.М. Клименко, 2018

© Т.М. Klymenko, 2018

Надійшло до редакції 14.09.2018
Підписано до друку 16.11.2018

* Торговый знак ВВ-12®принадлежит CHR.HANSEN A/S

Линекс® Детские капли являются диетической добавкой и не являются лекарственным средством. Линекс Беби® порошок для оральной суспензии, РС UA/14576/01/01.

Лекарственные средства имеют противопоказания и могут вызвать побочные реакции. Для более подробной информации смотрите инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства. Перед применением препарата необходимо проконсультироваться с врачом и обязательно ознакомиться с инструкцией по применению. Вы можете сообщить о побочных реакциях и/или отсутствие эффективности лекарственного средства представителя заявителя по телефону, электронной почте или с помощью сайта:

+380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ООО «Сандоз Украина» г. Киев, пр. С. Бандеры, 28-А (буква Г).

Информация для специалистов сферы здравоохранения
4-21-ЛИН-ОТС-1218

УДК: 616-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.16

**В.В. Кривошеева¹, И.Г. Самойленко¹,
В.Д. Брюханова²**

Донецкий национальный медицинский университет ¹,
КМУ ДТМО г. Краматорска ²
(г. Краматорск, Украина)

К ВОПРОСУ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Резюме: *Постнатальная адаптация недоношенных детей имеет ряд важных особенностей, одной из которых является высокое напряжение метаболических процессов. Сразу после рождения в ходе адаптации к условиям внеутробной жизни в организме недоношенного ребенка запускается ряд физиологических и метаболических процессов. Особенно выражены адаптационные изменения в физиологии метаболизма липидов, которые в свою очередь являются основным источником энергии. Причинами повышенного интереса к проблеме жирового обмена у новорожденных, особенно у недоношенных детей, являются большая роль липидов в обмене веществ, обеспечивающих более половины их энергетической потребности, участие в построении важных компонентов тканевых структур растущего организма.*

Переключение получения энергии из глюкозы плодом на извлечение ее из жиров грудного молока новорожденным ребенком сопровождается значительной перестройкой его обменных процессов, включающей этапы расщепления и всасывания жиров с помощью гидролитических ферментов. Определение липолитического ферментативного потенциала новорожденных детей, особенно преждевременно родившихся, заслуживает не только научно-познавательного интереса, но и внедрение его как метода характеристики собственного пищеварения недоношенного новорожденного при лактотрофии. Полученные данные позволят более дифференцированно подходить к оценке нутритивного статуса недоношенного ребенка по определению его потребностей в жирах как в количественном, так и в качественном аспектах.

Ключевые слова: *липидный обмен; липолитические ферменты; недоношенные новорожденные; адаптация.*

Введение

Постнатальная адаптация недоношенных детей имеет ряд важных особенностей, одной из которых является высокое напряжение метаболических процессов. В течение всего неонатального периода весьма интенсивно происходят морфологическое и функциональное созревание всех органов и систем, становление иммунитета, формирование микробиоты кишечника, активное физическое и нервно-психическое развитие ребенка [1,2]. Закономерно, что для полноценного осуществления этих процессов требуется большое количество энергии.

Доношенный ребенок к моменту своего рождения хорошо подготовлен к переходу от амниотрофного питания к лактотрофному. В то время как преждевременные роды прерывают поступление питательных веществ и энергии в момент, когда плод еще не готов к внеутробному существованию, соответствующих запасов нутриентов у недоношенных детей значительно меньше, чем у зрелых новорожденных [3].

Сразу после рождения в ходе адаптации к условиям внеутробной жизни в организме недоношенного ребенка запускается каскад физиологических и метаболических процессов. Быстрый темп роста, набор массы тела, высокий уровень основного обмена определяют высокие физиологические потребности преждевременно родившихся детей и значительную зависимость от пищевого обеспечения на фоне существенного недостатка антенатального депонирования нутриентов [4]. У незрелых детей особенно выражены адаптационные изменения в физиологии метаболизма липидов, которые в свою очередь являются основным источником энергии.

Морфо-функциональные возможности пищеварительного тракта плода нарастают с увеличением срока беременности: развиваются пищеварительные железы, повышается их секреторный потенциал в синтезе и экстружии ферментов, нарастает ферментативная ак-

тивность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), формируются и дифференцируются эпителиоциты слизистой оболочки пищеварительной системы. Удовлетворительная адаптация к постнатальной жизни ребенка в значительной мере зависит от функциональной зрелости ЖКТ относительно расщепления и всасывания липидов [1, 5]. Причинами повышенного интереса к проблеме жирового обмена у новорожденных, особенно у недоношенных детей, являются большая роль липидов в обмене веществ, обеспечивающих более половины их энергетической потребности, участие в построении важных компонентов тканевых структур всего растущего организма [4].

Липиды относятся к одному из трех важнейших классов пищевых веществ и, помимо присущей им и хорошо известной энергетической роли, выполняют еще целый ряд важнейших физиологических функций, а именно: служат важным источником энергии, сохраняя белки для их участия в построении быстрорастущих тканей, тем самым препятствуя развитию белково-энергетической недостаточности [6]. Липиды используются для построения клеточных мембран, поэтому от количества поступления, и особенно качества их усвоения зависят такие свойства клеточных оболочек, как текучесть и проницаемость для ионов. Они обеспечивают организм ребенка эссенциальными жирными кислотами – линолевой и альфа-линоленовой; определенные виды липидов – например, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) выполняют важнейшие физиологические функции, которые в свою очередь являются одним из наиболее важных звеньев в развитии головного мозга и зрительного анализатора [7]. Кроме того, жиры участвуют в синтезе гормонов и гормоноподобных веществ – эйкозаноидов, поэтому снижение усвоения липидов может отразиться на гормональном балансе новорожденного. Они участвуют в

транспорте жирорастворимых витаминов – А, D, Е и К, в связи с чем необходимо помнить, что липидное голодание может способствовать дефициту жирорастворимых витаминов [6, 8 - 11].

Переход от внутриутробного к внеутробному периоду жизни подразумевает смену углеводов, как основного энергетического источника, на липиды, которые, поступая с грудным молоком или молочной смесью, обеспечивают около 50% необходимой ребенку суточной калорийной потребности [12]. Плод получает липиды и другие питательные вещества трансплацентарно, в то время как новорожденный зависит от функциональной способности ЖКТ, где пища (грудное молоко или его заменители) переваривается и всасывается. После рождения изменяется и процесс передачи омега-6 и омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот ребенку. До родов отмечается более активный перенос арахидоновой (20:4) и докозагексаеновой (22:6) полиненасыщенных жирных кислот по сравнению с переносом их 18-карбоновых предшественников — линолевой (18:2) и линоленовой (18:3) соответственно. В свою очередь, после рождения, ребенок получает из грудного молока или искусственных смесей большее количество 18-карбоновых омега-6 и омега-3 жирных кислот по сравнению с арахидоновой и докозагексаеновой кислотой [13].

Жировая ткань интенсивно формируется преимущественно в последние 10 недель гестации и после рождения, особенно в ранний неонатальный период, она помогает в обеспечении ребенка не только энергией, но и омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК, необходимыми для удовлетворительного развития ЦНС. Недоношенные дети имеют ограниченные запасы жировой ткани, это существенно снижает их резервные энергетические запасы, а их органы и системы могут быть выражено функционально незрелыми [6, 13].

Потребность новорожденного ребенка в жирах полностью покрывается молоком матери. Грудное молоко – это продукт секреции грудных желез женщины. Количество молока от начала лактации увеличивается, достигая максимума к 8 – 9 неделям и остается относительно постоянным (1 – 1,5 л в сутки) [14]. В первые дни после родов молочные железы выделяют густую, вязкую жидкость – молозиво, которое значительно отличается от зрелого молока большим содержанием белка, незаменимыми аминокислотами, солями и жирами. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, около 50% энергии получают за счет триглицеридов, которые составляют почти 98% липидов грудного молока [6, 15], энергетическая ценность которых составляет 9 ккал/г, что более чем в 2 раза превышает энергетическую ценность белка и углеводов [16]. Содержание жиров в молозиве составляет в среднем 2,0 г в 100 мл и возрастает до 4,0 – 4,5 г в 100 мл в зрелом грудном молоке. Однако липидный состав грудного молока у разных женщин подвержен выраженным индивидуальным колебаниям. Жиры относятся к наиболее изменчивому компоненту женского молока. Отмечаются суточные колебания их содержания, где максимальный уровень приходится примерно на полдень или на поздние утренние часы. Вариабелен и состав жира в течение одного кормления: в «переднем» молоке его может оказаться в 4-5 раз меньше, чем в последних порциях – «заднем» молоке. Высказывается заслуживающее внимания мнение, что более высокое содержание жиров в конце кормления грудью служит своего рода «регулятором насыщения».

Поэтому, принимая во внимание то обстоятельство, что именно последние порции грудного молока вносят значительный вклад в общую калорийность отдельного кормления, время каждого кормления находящегося на грудном вскармливании ребенка не следует произвольно ограничивать. Все это свидетельствует о том, что у грудных детей существуют механизмы регуляции потребления энергии, конкретные особенности которых до сих пор нельзя считать окончательно изученными [17].

Переключение получения энергии из глюкозы плодом на извлечение ее из жиров грудного молока новорожденным ребенком сопровождается значительной перестройкой его обменных процессов, включающей этапы расщепления и всасывания жиров с помощью гидролитических ферментов [12]. В зависимости от происхождения гидролитических ферментов, участвующих в осуществлении процесса пищеварения, выделяют собственное (СП) и аутолитическое пищеварение (АП). СП осуществляется непосредственно гидролазами пищеварительных желез и тонкой кишкой ребенка, АП – осуществляется гидролазами, которые содержатся непосредственно в съеденной пище. [5, 18, 19] У взрослых процесс гидролиза жиров происходит в двенадцатиперстной и тонкой кишке под влиянием панкреатической липазы. Продукты липолиза эмульгируются и становятся доступными для всасывания под воздействием солей желчных кислот. Несмотря на то, что жиры обеспечивают примерно половину суточной энергетической потребности ребенка, находящегося на грудном вскармливании, экзокринная функция поджелудочной железы также, как и желчевыделительная функция печени у детей, родившихся в срок и тем более преждевременно, развиты недостаточно. Активность панкреатической липазы у доношенных детей составляет 85%, а у недоношенных 60 – 70% от функциональной активности взрослых. В печени новорожденного имеет место дефицит синтеза и секреции желчных кислот: у недоношенных – 15%, у доношенных – 40% от количества, которое образуется при полном развитии желчеобразовательной функции [20]. Эти два обстоятельства СП (ограничение функциональных возможностей поджелудочной железы и желчеобразования) могут ограничивать переваривание и всасывание достаточного количества пищевого жира. Тем не менее, результаты многих исследований свидетельствуют о том, что новорожденные дети хорошо усваивают липиды, особенно из грудного молока. У новорожденных липолитические пищеварительные ферменты формируются позже, чем кишечные энзимы, принимающие участие в белковом и углеводном обмене, в связи с этим у недоношенных детей нередко отмечается повышенная экскреция жиров с фекалиями [21]. У глубоко недоношенных детей имеют место меньший процент усвояемости жира и более высокое его выделение с калом, связанные с недостатком синтеза солей желчных кислот и низкой активностью панкреатической липазы [2]. В условиях дефицита панкреатической липазы компенсаторно в расщеплении и всасывании жиров у новорожденных детей участвуют лингвальная и желудочная липазы. В ответ на сосательные и глотательные движения при кормлении грудью железы, расположенные у корня языка и примыкающей к нему области глотки ребенка, продуцируют лингвальную липазу. Активность лингвальной липазы в полном объеме не успевает проявиться в полости рта, основным местом ее действия является желудок. Она не утрачивает своей активности под влиянием кислой среды желудка, так как

оптимальное значение pH для лингвальной липазы составляет 4,0-4,5, что близко к величине pH желудочного сока у новорожденных детей. Лингвальная липаза наиболее активно действует на триглицериды, содержащие жирные кислоты с короткой и средней длиной цепи [22]. Желудочный сок у новорожденных также обладает липолитической активностью. Свойства липазы желудочного сока отличаются от свойств панкреатической липазы. Липолитическая активность желудочного сока появляется при pH 2 и достигает оптимума действия при pH 4 - pH 6. Желудочная липаза расщепляет триглицериды с длинной цепью медленнее, чем с цепью средней длины. Желчные кислоты не являются необходимыми для проявления ее активности по отношению к триглицеридам молока [23]. Желудочная липаза имеет большое значение для новорожденных, у которых триглицериды со средней длиной цепи являются основными поставщиками энергии. Липаза желудка гидролизует в основном эмульгированные жиры, поэтому очень важно наличие этого фермента у детей грудного возраста, получающих в основном грудное молоко, жир которого находится преимущественно в эмульгированном состоянии.

При грудном вскармливании в дополнение к этому существует еще один очень важный физиологический компенсаторный механизм – липаза женского молока, которая является непосредственным представителем в системе АП [24]. Аутолиполиз важен еще и потому, что он происходит у детей при низкой липолитической активности пищеварительного тракта. Этот фермент трансформируется в активную форму под влиянием желчных солей в двенадцатиперстной кишке, поэтому полное название фермента – липаза, стимулируемая солями желчных кислот (bile salt stimulated lipase). Способность этого фермента расщеплять эфирные связи также усиливают усвоение витамина А, который находится в молоке в виде эфиров ретинола [25]. Аутолизис липидов молока его же липазой в полости желудка и тонкой кишки в широком диапазоне pH среды требует усиление данного процесса лингвальной и гастральной липазами в липидной глобуле, куда они проникают из – за их гидрофобности. При этом в результате гидролиза триглицеридов образуются диглицериды и жирные кислоты, панкреатическая липаза образует моноглицериды и жирные кислоты, а липаза грудного молока – жирные кислоты и глицерол [26]. Именно при грудном вскармливании создается уникальная ситуация, когда продукт питания содержит не только субстрат для усвоения, но и фермент для его расщепления. Из всех млекопитающих это свойство обнаружено только у человека и гориллы [24]. За счет липазы грудного молока в первые 2 часа после кормления обеспечивается гидролиз 30-40% триглицеридов грудного молока. Этот физиологический феномен важен для новорожденных, родившихся в срок, но в еще большей степени важен для недоношенных детей, у которых и активность панкреатической липазы, и синтез желчных солей еще более ограничены [27]. Однако этими свойствами обладает только нативное грудное молоко, так как фермент разрушается при нагревании. Следует добавить, что липаза грудного молока – это не единичный

пример ферментативной активности материнского молока, поскольку существует и ряд других энзимов с пищеварительными функциями, присутствующих в грудном молоке (в частности, амилаза и протеазы) [28]. Таким образом, лактотрофия у детей грудного возраста, которые получают естественное вскармливание, расщепление липидов реализуется в комплексе собственного и индуцированного аутолитического пищеварения под действием четырех липаз: лингвальной, гастральной, липазы женского молока, и в меньшей степени липазой поджелудочной железы.

На активность липазы существенно влияют характер питания и тяжесть сопутствующей патологии новорожденного. При искусственном вскармливании активность панкреатической липазы в 1,8 раза выше, чем при кормлении женским молоком. Показано, что при тяжёлом гипоксическом поражении ЦНС у новорождённых липазная активность снижается в 1,5 раза. К возрасту 30–40 дней происходит лишь частичное восстановление активности данного фермента [29, 30, 33]. При низком содержании жира в рационе активность панкреатической липазы снижается, а при высоких жировых нагрузках — повышается [28, 31, 32].

Быстрое снижение липолитической ферментативной активности грудного молока может стать причиной неудовлетворительной лактотрофии у незрелого ребенка, нуждающейся в напряженной компенсации собственным пищеварением, то есть усилением секреторной деятельности пищеварительных желез новорожденного. В тоже время усиление функциональной активности в ходе морфо – функционального созревания ребенка может быть причиной снижения содержания липолитических ферментов в грудном молоке матери. Следовательно, темп снижения ферментативной активности молока корреляционно зависит от темпа секреторного нарастания ферментовыделительной деятельности пищеварительных желез ребенка. Достоверность данной корреляционной зависимости требует дальнейших клинических наблюдений.

Выводы

Определение липолитического ферментативного потенциала новорожденных детей, особенно преждевременно родившихся, заслуживает не только научно - познавательного интереса, но и внедрения его как метода характеристики собственного пищеварения у недоношенного новорожденного при лактотрофии. Полученные данные позволяют более дифференцированно подходить к оценке нутритивного статуса недоношенного ребенка по определению его потребностей в жирах как в количественном, так и в качественном аспектах. Недоношенные новорожденные, находящиеся на искусственном или смешанном вскармливании, представляют особый интерес в вопросах определения стартового пищеварительного ферментативного потенциала с целью возможного введения липолитических ферментов или молочных смесей с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов для лучшего усвоения пищевого жира.

Література

1. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок/ В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 448 с.
2. Ширина Л. И., Мазо В. К. Система пищеварения ребенка, ее созревание. Тутелян В. А., Конь И. Я. Детское питание.
3. Руководство для врачей, 2009; ч. I, гл. 3: 25-50.
4. Гераськина В. П., Думова С.В. Недоношенные дети / Н.Н. Володин (гл. ред.). Неонатология. Национальное руководство.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 117–123.
5. Нетребенко О. К. Потребности недоношенных детей в основных макронутриентах. М.: ООО «НЕСТЛЕ ФУД». — 2013.
6. Уголев, А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма / А. М. Уголев. Л.: Наука, 1985. 544 с.
7. Липиды и жирные кислоты. В кн.: Руководство по детскому питанию. Под ред. В.А.Тутельяна, И.Я. Коня. М., МИА, 2004, с. 70-88.
8. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S.E et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr.*, 2010, V. 90, p.460-464.
9. Mickaelsen K., Weaver L., Branca F. et al. Feeding and nutrition of infants and young children. WHO Regional Publications, European Series No. 87, 2009, 288 p.
10. Fleddermann M, Demmelmair H, Grote V, Nikolic T, Trisic B, Koletzko B. Infant formula composition affects energetic efficiency for growth: the BeMIM study, a randomized controlled trial. *Clinical nutrition.* 2014;33:588–595.
11. FAO/WHO. Lipids in early development. In: *Fats and oils in human nutrition. Report of a Joint Expert Consultation FAO/WHO, Rome, 1994, p. 49-55.*
12. Tomarelli R.M., Meyer B.W., Weaber J.R. et al. Effect of positional distribution on the absorption of the fatty acids of human milk and infant formulas. *J. Nutr.*, 1968, vol. 95, p. 583 - 590.
13. Simopoulos AP. The importance of ratio of omega- 6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56: 365–379.
14. Dallas DC, Murray NM, Gan J. Proteolytic systems in milk: perspectives on the evolutionary function within the mammary gland and the infant. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2015 Dec; 20(3-4): 133-147.
15. Rodriguez M., Kozlowski B., Kunz C. et al. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part II. Lipids, micronutrients and bioactive factors. *Clinics in Perinatology*, 1999, vol. 26, p. 335-359.
16. Состав и свойства женского молока. В кн.: Руководство по детскому питанию. Под ред. В.А.Тутельяна, И.Я. Коня. М., МИА, 2004, с. 261-287.
17. Butte N.E. Energy requirements of infants. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1996, Vol. 50 (Suppl. 1), 24-36.
18. Makrides M, Uauy R. LCPUFAs as conditionally essential nutrients for very low birth weight and low birth weight infants: metabolic, functional, and clinical outcomes-how much is enough? *Clinics in perinatology.* 2014: 41:451–61.
19. Коротько Г.Ф. Типы пищеварения при грудном вскармливании детей: возвращение к проблеме. *Вопросы питания.* 2016; 1(85): 19-28.
20. Holton TA, Vijaykumar V, Dallas DC, Guerrero A, Borghese RA, Lebrilla CB, et al. Following the digestion of milk proteins from mother to baby. *J Proteome Res.* 2014; 13(12): 577-583.
21. Ладодо К.С. (ред.). Руководство по лечебному питанию детей. — М.: Медицина, 2000. — 384 с.
22. Садырбаева З.С. Особенности липидного обмена у недоношенных детей при различных видах вскармливания: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1982. — 23 с.
23. Ширина Л.И., Мазо В.К. Система пищеварения ребенка, ее созревание // Тутелян В.А., Конь И.Я. Детское питание. Руководство для врачей. – 2009. Ч. I (3) – С. 25–50.
24. Ryan A. S., Astwood J. D., Gautier S., Kuratko C. N., Nelson E. B., Salem N.Jr. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010; 82 (4–6): 305–14.
25. Carey M.C., Hernell O. Digestion and absorption of fat. *Seminars in Gastrointestinal Disease*, 1992, Vol. 3, p. 189-208.
26. Marttorell R., Stein A.D., Schroeder D.G. Early nutrition and later adiposity. *J. Nutr.*, 2001, vol. 131 (Suppl.), p. 874-880.
27. Shekhtman M.M., Korotko G.F., Burkov S.G. Physiology and pathology of digestive organs in pregnant women. Tashkent: Meditsina, 1989. 160 p.
28. Hernell O., Blackberg L. Digestion and absorption of human milk lipids. In: *Encyclopedia of human biology*, (Dulbecco R., ed.), Academic Press, New York, 2nd ed., 2015, Vol 3, p. 319 - 328.
29. Namosh M. Bioactive Components in Human Milk. *Pediatric Basics.* 2002; 99: 2-11.
30. Харьковская Р. М. Особенности функции пищеварения у детей первого года жизни при различном вскармливании // *Вопросы питания и воспитания детей.* – 1968. – С.17–27.
31. Джумбаева А.А. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у недоношенных детей при различных видах вскармливания: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1984. — 24 с.
32. Hay W.W. Nutritional requirements of extremely low birth weight infants // *Acta Paediatr. Scand.* — 1994. — V. 402. — P. 94–99.
33. Адамкин Д.Х. Раннее общее парентеральное питание у детей с очень низким весом при рождении: безопасно ли это? Стоит ли оно того? *J Pediatr.* 2013; 163(3): 622-624.

ДО ПИТАННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ: ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

*V.V. Krivosheeva¹, I.G. Samoylenko¹,
V.D. Briukhanova²*

Донецький національний медичний університет¹,
КМУ ДТМО м. Краматорськ²
(м. Краматорськ, Україна)

Резюме. Постнатальна адаптація недоношених дітей має ланку важливих особливостей, однією з яких є висока напруга метаболічних процесів. Відразу після народження протягом адаптації до умов позаутробного життя в організмі недоношеної дитини запускається ланка фізіологічних та метаболічних процесів. Особливо вони виражені в фізіології метаболізму ліпідів, які в свою чергу, є основним джерелом енергії. Чинниками підвищеного інтересу до проблеми жирового обміну у новонароджених, особливо у недоношених дітей, є провідна роль ліпідів в обміні речовин, що забезпечують більше половини їх енергетичної потреби, участь у побудові важливих компонентів тканинних структур організму, що розвивається.

Зміна отримання енергії з глюкози плодом до жирів грудного молока новонародженою дитиною супроводжується значною перебудовою його обмінних процесів, що включає етапи розщеплення і всмоктування жирів за допомогою гідролітичних ферментів.

Визначення ліполітичного ферментативного потенціалу новонароджених, особливо передчасно народжених, заслуговує не тільки науково - пізнавального інтересу, але й впровадження його як методу характеристики власного травлення недоношеної дитини при лактотрофії. Отримані дані дозволять більш диференційовано підходити до оцінки нутритивного статусу передчасно народженої дитини за визначенням його потреб в жирах як в кількісному, так і в якісному аспектах.

Ключові слова: ліпідний обмін; ліполітичні ферменти; недоношені новонароджені; адаптація.

TO THE QUESTION
OF LIPID EXCHANGE
IN PREMATURE NEWBORNS: REVIEW

*V.V. Krivosheeva¹, I.G. Samoylenko¹,
V.D. Briukhanova²*

Donetsk National
Medical University¹,
PMI CMTA Kramatorsk city²

Summary. Postnatal adaptation of premature infants has a number of important features, one of which is the high stress of metabolic processes. Immediately after the birth, during adaptation to the conditions of extrauterine life, a number of physiological and metabolic processes are triggered in the body of a premature baby. Adaptive changes are especially expressed in the physiology of lipid metabolism which, in turn are the main source of energy. Causes of increased interest in the problem of fat metabolism in newborns, especially in premature infants, are the big part of lipids in metabolism, providing more than half of their energy needs, participating in the important components' construction of the tissue structures of a growing organism.

Switching energy from fetal glucose to extracting it from the fats of breast milk from a newborn child is accompanied by a significant rearrangement of its' metabolic processes, including the stages of fats splitting and absorption with the help of hydrolytic enzymes.

The determination of the lipolytic enzymatic potential of newborn children, especially prematurely born, deserves not only scientific and cognitive interest but also its introduction as a method of characterizing one's own digestion of a premature newborn in lactotrophy. The data obtained will allow for a more differentiated approach to assessing the nutritional status of a premature baby in determining its fat needs, both quantitatively and qualitatively.

Key words: Lipid Metabolism; Lipolytic Enzymes; Premature Neonates; Adaptation.

Контактна інформація:

Кривошеєва Віра Вікторівна - асистент кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій Донецького національного медичного університету (м. Лиман, Україна)

Контактна адреса: вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, 84404, Донецька область, Україна.

Контактний телефон: +38 (066) 7950377.
e-mail: miramia3009@gmail.com

Контактная информация:

Кривошеєва Вера Викторовна - асистент кафедри гедіатрії, неонатології и детских инфекций Донецького національного медичинського університета (г. Лиман, Україна)

Контактний адрес: ул. Привокзальная 27, г. Лиман, 84404, Донецкая область, Украина.

Контактний телефон: +38 (066) 7950377

e-mail: miramia3009@gmail.com

Contact Information:

Vera Kryvosheieva - assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections Donetsk National Medical University (Lyman, Ukraine)

Contact Address: Privokzalnaya str., 27, Lyman, 84404, Donetsk region, Ukraine.

Contact Phone: +38 (066) 7950377
e-mail: miramia3009@gmail.com

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616.71-007.157-071-079.4:612.63/65
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.17*І.В. Ластівка, А.Г. Бабінцева,
Л.В. Агафонова, В.В. Анцупова*ЛЕТАЛЬНИЙ ВИПАДОК
АХОНДРОПЛАЗІЇ ПАРРО
У НОВОНАРОДЖЕНОГО
ХЛОПЧИКАВищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)

Резюме: Ахондроплазія – спадкове моногенне захворювання з групи остеохондродисплазій з дефектами трубчастих кісток та аксіального скелета, для якого характерно аутосомно-домінантний тип успадкування з повною пенетрантністю. Поширеність даного захворювання у світі складає 0,4:10000, а в європейській популяції – 2:10000 новонароджених. Ахондроплазія у 99% випадків обумовлена мутацією G380R гена FGFR3, який розташований на короткому плечі четвертої хромосоми (локус 4p16.3). Найбільш частою з мутацій є місенс-мутація в гені FGFR3, що супроводжується заміною гліцину на аргінін у білку, який кодує рецептор чинника зростання фібробластів, відповідальний за проліферацію хрящів у суглобах довгих кісток.

У статті представлено власний випадок спостереження за дитиною з ахондроплазією, який закінчився летальним виходом. Хлопчик народився передчасно на 35-му тижні вагітності з масою тіла 2460 г, довжиною тіла – 36 см. При зовнішньому огляді у дитини виявлено фенотипічні ознаки ахондроплазії Парро. Стан хлопчика при народженні та впродовж усього життя розцінено як тяжкий за рахунок проявів синдрому поліорганної недостатності на тлі гіпоплазії легенів та гідроцефалії з поступовою декомпенсацією життєво важливих функцій, що призвело до летального виходу у віці 1 місяця 24 днів. При пренатальному скринінгу у матері встановлено знижені рівні β-хоріонічного гонадотропіну людини на 10-му тижні вагітності та α-фетопроєїну – на 17 тижні вагітності; при ультразвуковому дослідженні діагностовано множинні уроджені вади розвитку опорно-рухової системи. Вагітна від проведення інвазивного обстеження та переривання вагітності на усіх етапах обстеження та консультування відмовилася. Медико-генетичне дослідження дитини не проведено у зв'язку зі значною тяжкістю порушень загального стану. Обговорено необхідність надання неонатальної паліативної допомоги новонародженим дітям з критичними уродженими вадами розвитку.

Ключові слова: ахондроплазія Парро; уроджені вади розвитку; опорно-рухова система; паліативна допомога.

Уроджені вади розвитку (УВР) опорно-рухової системи (ОРС) об'єднують більше 300 етіологічно, патогенетично та клінічно різних нозологічних форм уражень скелету. Частота УВР ОРС у популяції невелика, проте ці захворювання можуть мати серйозний прогноз для життя, здоров'я та соціальної адаптації. Усе це визначає важливість пренатальної діагностики та диференціальної діагностики конкретного виду ВПР ОРС [1].

Ахондроплазія – спадкове моногенне захворювання, яке є остеохондродисплазією з дефектами трубчастих кісток та аксіального скелета (OMIM – 100800; група 1 за INCGSD-2015). Для неї характерний аутосомно-домінантний тип успадкування з повною пенетрантністю. Ахондроплазія зустрічається лише у гетерозиготній формі, оскільки гомозиготність за цією ознакою летальна. За даними Orphanet Report, Rare diseases (2016), поширеність даного захворювання у світі складає 0,4:10 000, а в європейській популяції – 2:10 000 новонароджених [2,3].

Ахондроплазія є однією з найбільш частих форм скелетної дисплазії, про яке відомо декілька тисяч років посіпіль. Термін "ахондроплазія" уперше був використаний у 1878 р. французьким лікарем М.І. Parrot при описі пацієнтів із характерними клінічними ознаками: низький ріст, великий череп, потилиця і лоб, що виступають, сидлоподібний ніс, гіпоплазія середньої частини обличчя, укорочення кінцівок за рахунок стегнового і плечового сегментів [1].

Ахондроплазія у 99% випадків обумовлена мутацією G380R гена FGFR3, який розташований на ко-

роткому плечі четвертої хромосоми (локус 4p16.3). Найбільш частою з мутацій є місенс-мутація в гені FGFR3, що супроводжується заміною гліцину на аргінін у білку, який кодує рецептор чинника зростання фібробластів, відповідальний за проліферацію хрящів у суглобах довгих кісток. Гуанін у позиції 1138 в гені FGFR3 є одним з нуклеотидів, який найбільш часто мутує серед усіх ідентифікованих генів людини. Мутація цього нуклеотиду зустрічається майже у 100% випадків ахондроплазії. Близько 80% випадків є наслідком мутації de novo. Вважається, що нові мутації гуаніну в 1138 положенні гена FGFR3 відбуваються виключно у батьківських статевих клітинах, а їх частота збільшується з віком батька (>35 років). Внутрішньоутробна затримка розвитку кісток плода, що викликається мутацією даного гена, призводить до зниження проліферації та зростання хрящової тканини, мікроцефалії, вкорочення довгих трубчастих кісток, що найбільш виражене в стегновому сегменті нижніх кінцівок [4-6].

Патогенез ахондроплазії реалізується через FGFR3 трансмембранний рецептор тирозинкінази, що зв'язується з FGF. Зв'язок FGF з позаклітинною ділянкою FGFR3 активізує внутрішньоклітинний домен рецептора і запускає сигнальну послідовність. Пов'язані з ахондроплазією мутації FGFR3 – це мутації посилення функції, що викликають ліганднезалежну активацію білка FGFR3. Така постійна активація білка FGFR3 неправильно гальмує проліферацію хондроцитів в ростовій пластинці та призводить до вкорочення довгих трубчастих кісток, а також аномального

формування інших кісток. Вражаються лише кістки, що ростуть за енхдральним типом: трубчасті кістки, кістки основи черепа та ін. Кістки склепіння черепа, що формуються зі сполучної тканини, досягають нормального розміру, що призводить до невідповідності пропорцій між головою і тілом, а також стає причиною характерної зміни форми черепа. Особливий фенотип виділяє таких хворих вже при народженні [4-6].

У новонароджених при ахондроплазії відмічають ризомелічне вкорочення рук і ніг, порівняно довгий і вузький тулуб, кисті рук у формі тризуба, макроцефалію з гіпоплазією середньої третини обличчя та чолом, що виступає. Довжина тіла у межах нижньої межі норми або дещо нижче від норми. З віком ріст таких дітей прогресивно відстає від нормальних величин [7,8].

Постнатальний прогноз у таких новонароджених у першу чергу визначається ступенем гіпоплазії легенів. Спостерігаються рецидивуючі та хронічні запальні захворювання дихальних шляхів, апное обструктивного характеру. У пацієнтів з ахондроплазією частіше спостерігаються неврологічні та легеневі ускладнення. У більшості відзначається затримка моторного розвитку, викликана поєднанням м'язової гіпотонії з гіперрухливістю суглобів, причому, ліктьові суглоби обмежені у розгинанні та обертанні, механічними утрудненнями при утриманні голови дещо великих розмірів. Неврологічні ускладнення виникають у зв'язку зі стенозом великого потиличного отвору та спинального каналу. Можливі порушення слуху, гідроцефалія, апное центрального генезу, парализованість та тетраплегія. При вираженому стенозі великого потиличного отвору зі стисненням стовбура мозку можливі летальні випадки на першому році життя [1,9,10].

Використання сучасних алгоритмів пренатальної діагностики дозволяє виявити УВР ОРС ще до народження дитини, на етапі її внутрішньоутробного розвитку. Вважається, що пренатальна ультразвукова діагностика УВР ОРС можлива не раніше 22 тижня вагітності, проте деякі зміни скелета можна запідозрити на більш ранніх термінах [11].

Характерні ультразвукові ознаки ахондроплазії: макроцефалія у поєднанні з гіпертелоризмом та макрофтальмом; висока зхогенність кісток черепа; чоло та потилиця, що виступають; сідлоподібне перенісся, мікромелія, зазвичай, за ризомелічним типом; симетричне вкорочення з візуальним потовщенням трубчастих кісток; поперековий лордоз, розширення люмбального відділу спинномозкового каналу; кисть у формі тризуба; брахідактилія [12,13].

Диференційну діагностику ахондроплазії Парро необхідно проводити з ахондрогенезом та танатофорною дисплазією. Важливим критерієм для підтвердження ахондрогенезу є зниження або відсутність осифікації кісток черепа та тіл хребців, а також виражена мікромелія та значне багатоводдя. Танатофорна дисплазія, як і ахондроплазія, супроводжується аномальною формою голови з виступаючим лобом, але завжди характеризується різким вкороченням трубчастих кісток з викривленням стегнової кістки у вигляді «телефонної слухавки» та різко вираженим багатоводдям [9,14].

У статті представлено власний випадок спостереження за дитиною з ахондроплазією, який закінчився летальним виходом.

Новонароджена дитина Т. від II бажаної планованої вагітності, яка перебігала на тлі багатоводдя; гній-

ного отиту у матері, прооперованого на 7-му тижні вагітності; II пологів, на 35-му тижні вагітності шляхом кесарського розтину на тлі дистресу плода, що загрожував його життю.

Батьки дитини у зареєстрованому шлюбі. Матері 26 років, освіта середня-спеціальна, майстер манікюру. Шкідливі звички заперечує. Акушерсько-гінекологічний анамнез: менструації – з 13 років, нерегулярні, по 7 днів; статеве життя – з 16 років. У 17 років виявлено та проліковано кісту яєчника. Дитина від першої вагітності, яка народилася у віці матері 23 роки, здорова. Мати нормальної статури, зріст 160 см, на шкірі тулуба висипання у вигляді елементів фотодерматозу. Батькові 34 роки, освіта вища, військовий. Палить. Об'єктивно: нормальної статури, зріст 175 см. Спадковість по лінії матері та батька на захворювання ОРС не обтяжена.

Результати дослідження біохімічних маркерів вродженої та спадкової патології у сироватці крові матері на 10-му тижні вагітності свідчили про фізіологічний рівень РАРР-А – плацентарного білка А, асоційованого з вагітністю, (0,6 МоМ) та знижений рівень β -ХГЛ – β -хоріонічного гонадотропіну людини (0,4 МоМ). На 17-му тижні вагітності встановлено низький рівень АФП – α -фетопротеїну (0,6874 МоМ) та ХГЛ – хоріонічного гонадотропіну людини (0,3995 МоМ). При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) стану плода на 16-му тижні вагітності запідозрені множинні УВР ОРС, на 22-му тижні та 27-28 тижнях вагітності встановлено ахондрогенез II типу, помірна кардіомегалія, гіперехогенні вклучення у лівому шлуночку. Вагітна від проведення інвазивного обстеження та переривання вагітності на усіх етапах обстеження та консультування відмовилася.

Дитина народилася передчасно, на 35-му тижні вагітності. Маса тіла дитини при народженні склала 2460 г, довжина тіла – 36 см, обвід голови – 37,5 см, обвід грудної клітки – 28 см. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці першої хвилини життя склала 4 бали, наприкінці п'ятої хвилини життя – 6 балів. Проведено комплекс реанімаційних заходів, у тому числі, штучна вентиляція легенів (ШВЛ) за допомогою маски та мішка Амбу з подальшим проведенням інтубації трахеї, ШВЛ через інтубаційну трубку.

Стан дитини при народженні, поступленні/виходженні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених пологового будинку розцінено як тяжкий за рахунок проявів основного захворювання (множинні УВР: ахондроплазія, зовнішня гідроцефалія, гіпоплазія легенів) з розвитком синдрому поліорганної недостатності з ураженням дихальної системи (дихальна недостатність III ступеня тяжкості на тлі вродженої гіпоплазії легенів), нервової системи (синдроми пригнічення та вегето-вісцеральних розладів на фоні зовнішньої гідроцефалії), зниженої толерантності до їжі.

Фенотип дитини: порушення пропорцій тіла; чоло випинає, мозкова частина черепа збільшена, потиличні та тім'яні горби випинають; очі широко розставлені, глибоко в орбітах, епікант; ніс плаский, перенісся сідлоподібне, з широкою верхньою частиною; прогнатія; високе піднебіння, язик широкий короткий; верхні та нижні кінцівки рівномірно вкорочені за рахунок проксимальних сегментів (стегон і плечей); верхні кінцівки – до пупка; стопи широкі та короткі; долоні широкі, у формі тризуба, II-V пальці короткі, середній палець і мізинець практично однакової довжини, між ними значна відстань, I палець довший за інші; на кінцівках жирові подушки та

шкірні складки; тулуб нормальної подовженої форми; грудна клітка дещо асиметрична; крипторхізм (рис. 1-3).



Під час виходжування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених пологового будинку дитині надана кваліфікаційна допомога з дотриманням усіх вимог надання неонатологічної допомоги новонародженим дітям згідно діючих міжнародних, національних та локальних клінічних протоколів. Дитина виходжувалася в умовах відкритої реанімаційної системи, проводилася інвазивна тригерна вентиляційна підтримка, комплексна інфузійна терапія та парентеральне живлення, антибіотикотерапія, мінімальне трофічне живлення зцідженим грудним молоком. До виходжування дитини постійно залучалася мати. На 10-ту добу життя дитина транспортована та госпіталізована у відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених дитячої клінічної лікарні, де продовжено адекватне лікування та проведено додаткове обстеження та консультування пацієнта. Стан дитини за весь період виходжування у реанімаційному відділенні залишався важким з поступовою декомпенсацією життєво важливих функцій, незважаючи на прове-

дене комплексне лікування. У віці 1 місяця та 24 днів констатовано смерть дитини. За наполяганням батьків патологоанатомічний розтин дитини не проводився.

У відділеннях інтенсивної терапії новонароджених пологового будинку та дитячої лікарні проведено повний клініко-лабораторний моніторинг (загальні аналізи крові та сечі, розгорнуті біохімічні аналізи крові та сечі, бактеріальні засіви біологічних середовищ при поступленні та у динаміці), інструментальні обстеження (ехокардіографія, УЗД внутрішніх органів та головного мозку, рентгенографія, електрокардіографія), огляд вузькими спеціалістами (лікарем-генетиком, неврологом, нейрохірургом, пульмонологом, окулістом).

Результати рентгенографії скелету: диспропорція між мозковою та лицевою частиною черепа, звуження потиличного отвору; вкорочення та потовщення метафізів довгих трубчастих кісток, розгорнуті крила клубової кістки, сплюснення вертлюжної западини; сколіоз грудного відділу хребта; звуження відстані між коріннями дужок поперекових хребців, що зростає у каудальному напрямку. Змін осифікації черепа та тіл хребців не виявлено.

На оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки у прямій проекції виявлено об'ємне зменшення обох легень, посилення легеневого малюнку з множинними вогнищевими тінями (кісти) в обох легневих полях, відсутність диференціації куполу діафрагми, зміщеня ліво середостіння та тіні серця. При рентгенологічному огляді органів черевної порожнини встановлено збільшення тіні печінки. Заключення: ахондроплазія, деформація грудної клітки, гіпоплазія легенів.

Результати ехокардіографії: відкритий овальний отвір, гіперехогенні включення на папілярному м'язі лівого шлуночка; нейросонографії: ознаки вродженої змішаної гідроцефалії, дифузного посилення щільності паренхіми головного мозку.

Дитина обстежена хірургом (даних за гостру хірургічну патологію не виявлено), неврологом (множинні УВР: уроджена вада розвитку центральної нервової системи: гідроцефалія; ахондроплазія; асфіксія при народженні; гіпоксично-шемічне ушкодження центральної нервової системи, гострий період, синдром вегето-вісцеральних розладів); нейрохірургом (множинні УВР: зовнішня гідроцефалія; гіпоплазія легенів; ахондрогенез), окулістом (видимої патології не виявлено).

Дитина консультована лікарем-генетиком, яким запідозрено ахондроплазію Парро, що необхідно диференціювати з танатофорною дисплазією та ахондрогенезом.

Молекулярно-генетичне обстеження для виявлення мутації G380R гена FGFR3 не проводилося у зв'язку з критичним станом дитини та відсутністю можливості транспортування до національних медико-генетичних центрів.

Враховуючи результати клінічного та лабораторно-інструментального обстеження (при відсутності можливості проведення молекулярно-генетичного обстеження) дитині встановлено основний клінічний діагноз: антенатальне ураження плода: множинні УВР (ахондроплазія Парро, гідроцефалія, гіпоплазія легенів та грудної клітки); ускладнення основного діагнозу: синдром поліорганної недостатності з ураженням дихальної системи (дихальна недостатність III ступеня), серцево-судинної системи (серцево-судинна недостатність), нервової системи (синдром пригнічення), сечовидільної системи (синдром олігоанурії), шлунко-

во-кишкового тракту (знижена толерантність до їжі), системи крові (геморагічний та анемічний синдроми); супутній діагноз: недоношеність 35 тижнів, постконцептуальний вік 42–43 тижня.

При обговоренні представлено клінічного випадку необхідно акцентувати увагу на медико-етичних проблемах, які супроводжували ведення вагітності, народження та виходження дитини з критично тяжкою формою генетичного захворювання. Даний пацієнт відділення інтенсивної терапії новонароджених та його сім'я потребувала проведення складного комплексу неонатальної паліативної допомоги (ПД), яка ґрунтується на засадах педіатричної ПД, але має включати в себе і перинатальну складову. У випадках встановлення у плода діагнозу, при якому народжена дитина буде нежиттєздатною або буде мати значні порушення життєвоважливих функцій, слід розпочинати психологічну роботу з жінкою/батьками та їх родинним середовищем, у тому числі, доводити інформацію про можливість отримання дитиною ПД. Особливої психологічної та соціальної підтримки такі сім'ї потребують під час пологів, коли рекомендованим є

присутність та співпраця з психологом або медичним персоналом, який пройшов навчання з психологічної підтримки таких родин. Надання ПД безпосередньо новонародженій дитині має бути обговорено ще до народження з залученням мультидисциплінарної команди фахівців за участю майбутніх батьків з визначенням місця кінця життя (end of life) дитини. ПД у постнатальному періоді спрямована на забезпечення догляду за шкірою, годування, підтримку температурного режиму, полегшення болю, тощо. Необхідним є психологічна підтримка батьків під час проведення ПД та після смерті дитини, сприяння контактів сімей з іншими батьками, які втратили своїх малюків [15,16]. Вище наведене зумовлює необхідність впровадження в практику українських відділень інтенсивної терапії новонароджених міжнародних протоколів з ПД та проведення спеціальної підготовки міждисциплінарної команди фахівців (психологів, неонатологів, неонатальних медичних сестер), що надасть змогу зменшити страждання новонароджених дітей з критичними вадами розвитку, полегшити відчуття «болю» у батьків/сім'ї, зменшити економічні витрати держави.

Література

1. Козлова СИ, Демикова НС. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Москва; 2007. 448 с.
2. Pauli RM, Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, editors. Gene Reviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2018 [cited 2018 Sep 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>
3. Chen H. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. New York: Springer; 2015. Achondroplasia; p. 1-18. doi: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-6430-3_3-2.
4. Sanjeeva GN, Meenakshi B. Achondroplasia and other FGFR3-related short limbed dysplasia: molecular heterogeneity and therapeutic approaches. Colloquium Series on Genomic and Molecular Medicine [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 15];7(1):i-52. Available from: <https://www.morganclaypool.com/doi/pdf/10.4199/C00163ED1V01Y201805GMM009> doi: <https://doi.org/10.4199/C00163ED1V01Y201805GMM009>.
5. Вассерман НН, Щагина ОА, Поляков АВ. Результаты использования новой медицинской технологии «Система детекции наиболее частых мутаций гена FGFR3, ответственного за ахондроплазию и гипохондроплазию» в ДНК-диагностике. Медицинская генетика. 2016;15(2):37-41. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-2-37-41.
6. Дмитрук ІМ, Макух ГВ, Тиркус МЯ, Шуварська ВІ, Маркевич НВ, Лялюк ОВ. Молекулярно-генетична діагностика мутацій гена FGFR3 при ахондроплазії та гіпохондроплазії. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2015;16:197-200.
7. Ходжаева ФС, Урманова ЮМ, Рихсиева НТ. Случай сочетания гипоплазии гипофиза и ахондроплазии у шестилетнего мальчика. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;1:127-30.
8. Simmons K, Hashmi SS, Scheuerle A, Canfield M, Hecht JT. Mortality in babies with achondroplasia: revisited. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 10];100(4):247-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bdra.23210> doi: 10.1002/bdra.23210.
9. Аранович АМ, Дьячкова ГВ, Климов ОВ, Дьячков КА. Клиническая дифференциальная диагностика некоторых системных дисплазий скелета. Гений ортопедии. 2014;4:63-6.
10. Shelmerdine SC, Brittain H, Athurs OJ, Calder AD. Achondroplasia: really rhizomelic? Am J Med Genet A. 2016;170(8):2039-43. doi: 10.1002/ajmg.a.37776.
11. Шумаков ЮА, Мещеряков РЮ, Захаров ВВ. Ахондроплазия: случай пренатальной диагностики во II триместре беременности и дифференциальная диагностика. Пренатальная диагностика. 2007;6(4):297-302.
12. Dhungel K, Gupta MK, Ahmad K, Ansari S, Rauniyar RK. Antenatal diagnosis of achondroplasia. Bangladesh Journal of Medical Science. 2014;13(1):84-7. doi: <http://dx.doi.org/10.3329/bjms.v13i1.17443>.
13. Fagen KE, Blask AR, Rubio EL, Bulas DI. Achondroplasia in the premature infant: an elusive diagnosis in the neonatal intensive care unit. AJP Rep [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 10];7(1):e8-e12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310945/> doi: 10.1055/s-0036-1592188.
14. Рябов ИИ, Николаев ЛТ. Пренатальная ультразвуковая диагностика танатоформной дисплазии у плода. Описание случая. SonoAce International. 2000;6:57-9.
15. Piga OO, Ковальова ОМ, Коробка ОВ, Гончарь МО, Похилько ВІ, Артёмова НС. Паліативна допомога у новонароджених: медико-етичні та фінансово-економічні аспекти. Економіка і право охорони здоров'я. 2015;1:31-5.
16. Шунько ЄС, Лакша ОТ, Кончаковська ТВ, Краснова ЮЮ, Сіренко ОІ. Паліативна допомога в неонатології: проблемні питання. Реабілітація та паліативна медицина. 2015;2:98-101.

ЛЕТАЛЬНИЙ СЛУЧАЙ АХОНДРОПЛАЗИИ ПАРРО У НОВОРОЖДЕННОГО МАЛЬЧИКА

*И.В. Ластивка, А.Г. Бабинцева,
Л.В. Агафонова, В.В. Анцупова*

Высшего государственного учебного учреждения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г.Черновцы, Украина)

Резюме. Ахондроплазия – наследственное моно-

LETHAL CASE OF PARROT ACHONDROPLASIA IN A NEWBORN BOY

*I.V. Lastivka, A.G. Babintseva,
L.V. Agafonova, V.V. Antsupova*

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

Summary. Achondroplasia is an inherited

генное заболевание из группы остеохондродисплазий с дефектами трубчатых костей и аксиального скелета, для которого характерно аутосомно-доминантный тип наследования с полной пенетрантностью. Распространение данного заболевания в мире составляет 0,4:10000, а в европейской популяции – 2:10000 новорожденных. Ахондроплазия в 99% случаев обусловлена мутацией G380R гена FGFR3, который расположен на коротком плече четвертой хромосомы (локус 4p16.3). Наиболее частой мутацией является мисенс-мутация в гене FGFR3, что сопровождается заменой глицина на аргинин в белке, который кодирует рецептор фактора роста фибробластов, ответственного за пролиферацию хряща в суставах длинных трубчатых костей.

В статье представлен собственный случай наблюдения за ребенком с ахондроплазией, который закончился летальным исходом. Мальчик родился преждевременно на 35-ой неделе гестации с массой тела 2460 г, длиной тела – 36 см. При внешнем осмотре у ребенка определены фенотипические признаки ахондроплазии Парро. Состояние мальчика при рождении и на протяжении всей жизни расценивалось как тяжелое за счет проявления синдрома полиорганной недостаточности на фоне гипоплазии легких и гидроцефалии с постепенной декомпенсацией жизненно важных функций, что привело к летальному исходу в возрасте 1 месяца 24 дней. При пренатальном скрининге у матери установлены сниженные уровни β -хорионического гонадотропина человека на 10-ой неделе беременности и α -фетопротеина – на 17-ой неделе беременности; при ультразвуковом исследовании диагностированы множественные пороки развития опорно-двигательной системы. Беременная от проведения инвазивного исследования и прерывания беременности на всех этапах обследования и консультирования отказалась. Медико-генетическое обследование ребенка не проведено в связи со значительным нарушением общего состояния. Обсуждена необходимость оказания неонатальной паллиативной помощи новорожденным детям с критическими врожденными пороками развития.

Ключевые слова; ахондроплазия Парро; врожденные пороки развития; опорно-двигательная система; паллиативная помощь.

monogenic disease from the group of osteochondroplasia with defects of tubular bones and axial skeleton characterized by autosomal-dominant type of heredity with complete penetrance. Occurrence of the disease in the world is 0,4:10000, and in European population – 2:10000 of neonates. In 99% cases achondroplasia is caused by mutations of G380R gene FGFR3, located on a short arm of the fourth chromosome (locus 4p16.3). Missense mutations in FGFR3 gene are the most frequent associated with changes of glycine into arginine in the protein coding the receptor of fibroblast growth factor responsible for proliferation of cartilages in joints of the long bones.

The article presents the original case of observation of a child with achondroplasia with lethal outcome. The boy was born preterm on the 35th week of pregnancy with 2460 g of body weight, and body length was 36 cm. Physical examination determined the phenotypic signs of Parrot achondroplasia. The boy's condition at birth and during his life was assessed as severe due to manifestation of multiple organ failure syndrome against the ground of lung hypoplasia and hydrocephaly with gradual decompensation of vital functions resulting in lethal outcome at the age of 1 month and 24 days. Prenatal screening determined maternal decreased levels of β -chorial human gonadotropin on the 10th week of gestation and α -fetoprotein – on the 17th week of gestation; ultrasound examination diagnosed multiple developmental defects of the muscular-skeletal system. The woman refused from invasive examination and interruption of pregnancy at all the stages of examination and consulting. Medical-genetic examination of the child was not performed due to considerable severity of disorders of his general condition. The necessity to give neonatal palliative care to neonates with critical congenital developmental defects has been discussed.

Key words: Parrot Achondroplasia; Congenital Developmental Defects; Muscular-Skeletal System; Palliative Care.

Контактна інформація:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна - кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Контактний телефон: +38 (050) 6662230.

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

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

Контактная информация:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Контактный телефон: +38 (050) 6662230.

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

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

Contact Information:

Anastasiya Babintseva – PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +38 (050) 6662230.

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО РЕБЕНКА

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160>Е.Г. Макарова¹, О.К. Нетребенко^{1,2}, С.Е. Украинцев¹

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА: ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, СТРУКТУРА И ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ

¹ООО «Нестле Россия», ²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

В статье представлен обзор литературы по олигосахаридам грудного молока (ОГМ). Согласно современным данным, ОГМ обладают важными защитными свойствами: препятствуют адгезии патогенов и токсинов, снижают уровень провоспалительных цитокинов, улучшают целостность стенки кишечника. Важным фактором защиты является иммуномодулирующее действие ОГМ, которое осуществляется посредством связи ОГМ с рецепторами – лектинами. Представлены данные о механизмах связи галектинов с ОГМ и действия галектинов на состояние иммунных клеток и функций.

Ключевые слова: грудное молоко, олигосахариды, структура, защитные функции, кишечная микрофлора, различные виды вскармливания младенцев.

Цит.: Е.Г. Макарова, О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 152–160.

E.G. Makarova¹, O.K. Netrebenko^{1,2}, S.E. Ukraintsev¹

BREAST MILK OLIGOSACCHARIDES: THE HISTORY OF DISCOVERY, STRUCTURE AND PROTECTIVE FUNCTIONS

¹Nestle-Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article provides a literature review on breast milk oligosaccharides (BMO). According to modern data, BMO have important protective properties: they prevent the adhesion of pathogens and toxins, reduce the level of pro-inflammatory cytokines, improve the intestinal wall integrity. An important factor of protection is the immunomodulatory effect of BMO, which is performed through the connection of BMO with receptors – lectins. The article presents data on association of galectins with BMO mechanisms, and the action of galectins on the state of immune cells and functions.

Keywords: breast milk, oligosaccharides, structure, protective functions, intestinal microbiota, different kinds of infants feeding.

Quote: E.G. Makarova, O.K. Netrebenko, S.E. Ukraintsev. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 152–160.

Факт наличия в грудном молоке (ГМ) – продукте, состав которого формировался в ходе многовековой эволюции – неперевариваемых компонентов, не несущих nutritивной функции, является парадоксальным и уже много лет привлекает внимание ученых и исследователей.

Многочисленные позитивные эффекты олигосахаридов ГМ (ОГМ) в отношении здоровья ребенка включают в себя поддержание процессов становления иммунного ответа, барьерной функции кишечника, защиту от патогенов – о них и пойдет речь в данной публикации.

Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 1 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, руководитель Института питания Нестле (Россия)
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (495) 725-70-67,
E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com
Статья поступила 10.07.18,
принята к печати 23.07.18.

Contact Information:

Netrebenko Olga Konstantinovna – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Nestle Nutrition Institute (Russia)
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (495) 725-70-67,
E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com
Received on Jul. 10, 2018,
submitted for publication on Jul. 23, 2018

История открытия и изучения ОГМ

Открытие ОГМ произошло, благодаря как работам клиницистов, которые пытались объяснить влияние грудного вскармливания (ГВ) на здоровье младенцев, так и трудам химиков, которые работали над расшифровкой уникальной углеводной фракции ГМ. Несмотря на то, что еще в 1886 г., когда смертность детей, лишенных ГМ, достигала 30%, известный врач и микробиолог Теодор Эшерих (Theodor Escherich) впервые обнаружил взаимосвязь между физиологической пищеварения у детей и кишечными бактериями, а несколькими годами позднее, в 1900 г., его бывший студент Эрнст Моро (Ernst Moro) описал различия бактериальной композиции стула у младенцев на грудном и искусственном вскармливании (ИВ), компонент, определяющий состав кишечной микрофлоры (КМБ), оставался неизвестным [1, 2].

Исследования химиков шли параллельно наблюдениям педиатров и микробиологов. Их внимание к данной проблеме привлекли первые работы о том, что грудное и коровье молоко имеют различия в углеводном составе. Так, еще в конце XIX века Жорж Денижес (Georges Denigès) обнаружил, что, помимо лактозы, женское молоко, в отличие от коровьего, содержит неизвестную фракцию углеводов. Спустя 40 лет, в 1929–1933 гг., Майкл Полоновски и Альберт Леспagnol (Michel Polonowski, Albert Lespagnol) изобрели методику, которая позволила выделить компоненты этой фракции, названной ими «gynolactose». В 1954 г. ученые совместно с Жаном Монтрей (Jean Montreuil) при помощи хроматографии выделили из этой фракции первые олигосахариды (2-фукозиллактозу и 3-фукозиллактозу). Однако структура остальных ОГМ и их потенциальные функции все еще оставались неизученными [2, 3].

Настоящий прорыв в изучении ОГМ произошел в результате совместной работы химика Ричарда Куна (Richard Kuhn) и педиатра Пола Гьеджи (Paul György), который был учеником Эрнста Моро. В 1926 г. Герберт Шонфельд (Herbert Schönfeld) выдвинул теорию о том, что ГМ содержит фактор роста для *Lactobacillus bifidus* (позднее этот штамм отнесен к *Bifidobacterium bifidus*). Природа «бифидус-фактора» была неизвестна в то время, сам Шонфельд предполагал, что это может быть какой-либо витамин. Ричард Кун и Пол Гьеджи, вдохновленные работами Э. Моро о микрофлоре и М. Полоновски о фракции «gynolactose», смогли доказать, что «бифидус-фактор» ГМ состоит из олигосахаридов, содержащих N-ацетилглюкозамин. В последующие годы как группой Ричарда Куна, так и группой Жана Монтрея были идентифицированы и описаны еще десятки отдельных ОГМ. Но дальнейшая расшифровка фракции ОГМ стала возможной с внедрением новых методов исследования. Хайнц Эгг (Heinz Egge), один из учеников Ричарда Куна, внедрил метод масс-спектрометрии, который отличался

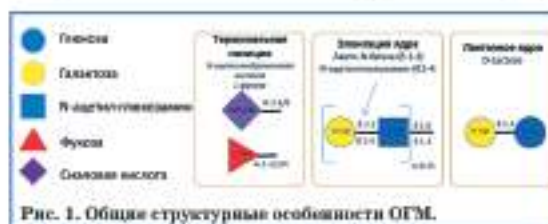
от предшествующих методик большей чувствительностью и надежностью. Это позволило описать и дать характеристику большому количеству ОГМ и установить данный метод основным для картирования и секвенирования ОГМ [2, 3].

Все эти ученые вошли в историю науки как «пионеры» изучения ОГМ, чьи открытия привели к нашему настоящему представлению об ОГМ.

Структура ОГМ

Углеводная составляющая ГМ представлена лактозой и ОГМ. ОГМ являются неконъюгированными гликанами, которые не перевариваются и не имеют nutritивной ценности. Известно, что фракция ОГМ – это третий по величине компонент ГМ после лактозы и жиров. Ее содержание варьирует от 20–25 г/л в молозиве до 10–15 г/л в зрелом молоке. ГМ человека – самый богатый источник олигосахаридов среди всех млекопитающих – например, их содержание в коровьем молоке примерно в 1000 раз ниже. Если из 500 калорий, которые лактирующая женщина расходует ежедневно для секреции молока, 10% затрачиваются на синтез большого количества олигосахаридов, которые не имеют nutritивной роли, то эти соединения, по-видимому, должны играть важную роль для здоровья ребенка [3, 4].

Основу ОГМ составляют 5 моносахаров: глюкоза (Glc), галактоза (Gal), N-ацетил-глюкозамин (GlcNAc), фукоза (Fuc), сиаловая кислота (Sia) (N-ацетил-нейраминовая кислота (Neu5Ac)). Биосинтез этих соединений происходит по определенной схеме (рис. 1). Все ОГМ содержат лактозное ядро, которое элонгируется одним или несколькими моносахаридами. Лактоза может быть фукозиллирована в области галактозы по $\alpha 1-2$ связи с образованием 2-фукозил-лактозы (2-FL) или в области глюкозы по $\alpha 1-3$ связи с образованием 3-фукозил-лактозы (3-FL). В случае присоединения сиаловой кислоты по $\alpha 2-3$ или $\alpha 2-6$ связям происходит образование 3-сиалиллактозы (3-SL) или 6-сиалиллактозы (6-SL) соответственно. Кроме того, лактоза может элонгироваться лакто-N-биозой или N-ацетил-глюкозамин по $\alpha 1-3$ или $\alpha 1-6$ связи. В ГМ идентифицированы сложные ОГМ, в которых наблюдается 10 и более таких дисахаридных повторов. Кроме того, основная цепь ОГМ может быть дополнена одним или несколькими остатками фукозы по $\alpha 1-2$, $\alpha 1-3$ или $\alpha 1-4$ связи, либо одним или несколькими остатками сиаловой кислоты (N-ацетил-нейраминовая кислота) по $\alpha 2-3$ или $\alpha 2-6$ связи [5]. Подобное раз-



нообразии позволяет предположить, что функции ОГМ являются структурно-специфичными – олигосахариды разных групп выполняют разные функции либо взаимно дополняют друг друга. Количество разных ОГМ потенциально может исчисляться тысячами, к настоящему времени описана структура более 200 из них.

Все ОГМ соответственно их химической структуре можно разделить на три группы: нейтральные фуколизированные (например, 2-FL), нейтральные нефуколизированные (например, лакто-N-неотетраоза (LNnT)), кислые сialизированные (например, 3-SL). Пропорции содержания нейтральных фуколизированных, нейтральных нефуколизированных и сialизированных ОГМ в зрелом молоке при доношенной беременности составляют 35–50%, 42–55% и 12–14% соответственно. Таким образом, нейтральные ОГМ составляют около 75% от всех олигосахаридов [6]. Несмотря на большое разнообразие, 80% всех ОГМ представлены 12 наиболее часто встречающимися олигосахаридами. Среди них 2-FL является наиболее распространенным, его доля составляет около 30%. LNnT входит в десятку наиболее распространенных и составляет 2–3% от всех ОГМ, в связи с чем именно эти два олигосахарида являются наиболее привлекательными с точки зрения введения их в состав детских молочных смесей, а также учитывая разную направленность и механизмы их благоприятного действия [6, 7].

Коровье молоко содержит фактически следовые количества олигосахаридов, представленных в основном кислыми и нейтральными нефуколизированными олигосахаридами, которые отличаются отсутствием N-ацетилглюкозамина, входящего в состав структуры многих ОГМ [8]. Это является еще одной причиной, по которой применение коровьего молока в питании детей первых месяцев жизни является недопустимым.

Галакто-олигосахариды (GOS) и фрукто-олигосахариды (FOS), традиционно применяемые в качестве пребиотиков в детских молочных смесях, не являются структурными аналогами ОГМ и, соответственно, не могут полностью повторять функции последних (рис. 2). GOS и FOS имеют простую структуру (FOS – цепочки фруктозы с молекулой глюкозы на терминальном окончании, GOS – цепочки галактозы с молекулой глюкозы на терминальном окончании), при этом возможность наличия различных пространственных конформаций GOS не делает их аналогичными ОГМ, поскольку биоактивные эффекты ОГМ связаны не только с их стереоскопической изомеризацией, но и с наличием в их соста-

ве фукозы, сialовой кислоты или N-ацетилглюкозамина, которые в GOS отсутствуют [9].

Вариабельность содержания ОГМ

Состав и разнообразие ОГМ у разных матерей варьируют и зависят от гестационного возраста, продолжительности лактации, нутритивного статуса матери, приема медикаментов и других факторов. Молоко женщин, родивших преждевременно, отличается более высоким уровнем ОГМ в сравнении с женщинами, родившими в срок [10]. На протяжении лактации отмечается изменение содержания ОГМ в сторону снижения. Концентрации ОГМ в молозиве существенно выше, чем в зрелом молоке, в первые месяцы лактации их содержание в зрелом молоке выше, чем в последующие. Так, в работе Austin (2016) был проведен анализ 446 образцов ГМ женщины из трех разных городов Китая. Медиана уровня 2'FL в первый месяц лактации составила 2 г/л, далее отмечалось снижение до 1,3 г/л в 2–4 месяца и 1,2 г/л в 4–8 месяцев лактации. Медиана уровня LNnT составила в первый месяц 110–210 мг/л и снижалась в дальнейшем до 50–100 мг/л к 4 месяцам лактации [11]. Таким образом, минимальное содержание 2'FL в ГМ составляет около 1 г на литр, а минимальное содержание LNnT – около 0,05 г в литре.

Наиболее значимые вариации в составе ОГМ связаны с секреторным статусом матери и группами крови по системе Льюиса (Lewis). Фермент фукозилтрансфераза 2 (FUT2) отвечает за присоединение фукозы в положении α 1–2, как в ОГМ FUT2 активно экспрессируется более чем у 70% женщин в европейской популяции (их относят к секреторному типу). В молоке этих женщин отмечается высокое содержание α 1–2-фукозильированных ОГМ, например, 2'-фукозиллактозы (2-FL). Несекреторный тип характеризуется отсутствием экспрессии фермента FUT2, в ГМ у таких женщин отмечается сниженное содержание либо отсутствие α 1–2-фукозиллактозы (2-FL).

Другой фермент, фукозилтрансфераза 3 (FUT3), катализирующий присоединение фукозы по связи α 1–3/4, также может быть неактивен у части популяции (Льюис негативный тип) [3]. В ГМ этих женщин снижено содержание α 1–3/4-фукозильированных ОГМ (3-FL). В зависимости от активности экспрессии ферментов FUT2 и FUT3 женщины могут быть разделены на 4 группы, имеющие существенные различия в содержании и композиции ОГМ: Льюис позитивный секреторный тип (FUT2 активен, FUT3 активен), Льюис негативный секреторный тип (FUT2 активен, FUT3 инактивирован), Льюис позитивный несекреторный тип (FUT2 инактивирован, FUT3 активен), Льюис негативный несекреторный тип (FUT2 инактивирован, FUT3 инактивирован).

В процесс образования кислых ОГМ вовлечено несколько сialилтрансфераз, катализирующих



присоединение слюнявой кислоты. Полного отсутствия ферментов или кислых ОГМ в настоящее время не описано. Однако вариации в композиции кислых ОГМ у разных женщин позволяют предположить существенные индивидуальные отличия в активности экспрессии этих ферментов [5].

Метаболизм ОГМ

Устойчивость ОГМ к низким значениям pH желудка, панкреатическим и кишечным ферментам первоначально была установлена еще *in vitro* [12, 13]. В дальнейшем эта гипотеза получила подтверждение на основании данных клинических исследований, проведенных в 1980–1990 гг., в которых было показано, что ОГМ достигают дистальных отделов кишечника и обнаруживаются в стуле младенцев в интактном виде [17].

Более поздние работы, с применением более новых и точных методов исследования, позволили, с одной стороны, подтвердить, а, с другой стороны, уточнить эти данные. Была выдвинута теория о многоэтапном процессинге ОГМ, который зависит от возраста ребенка, группы крови и режима вскармливания [18–20]. На первом этапе, который наблюдается от рождения до 2 месяцев жизни, в стуле ребенка обнаруживаются как специализированные, так и неспециализированные ОГМ, которые сходны, но не идентичны тем, что есть в ГМ в это время. Это, вероятно, говорит о том, что ОГМ в этот период утилизируются КМБ в минимальном объеме, а основной функцией ОГМ является защитная. На втором этапе стул младенцев содержит большое количество продуктов деградации ОГМ, которые значительно отличаются от олигосахаров в образцах ГМ этого периода, что может свидетельствовать о высокой степени процессинга и деградации ОГМ представителями микробиоты. На третьем этапе, который начинается с момента введения прикорма, ОГМ не обнаруживаются в стуле детей, что, по-видимому, связано с их полной утилизацией [20].

Еще более интересные данные были получены в 2016 г. в работе Dotx et al. Авторы изучали профиль нейтральных олигосахаридов в стуле у младенцев на различных видах вскармливания (ГВ, ИВ, смешанное вскармливание – СВ) в возрасте 2 и 7 месяцев. В возрасте 2 месяцев в зависимости от представленности ОГМ и их метаболитов в стуле детей на ГВ были выделены 3 группы: 1) высокое разнообразие с присутствием до 30 ОГМ-подобных структур; 2) доминирование одного или нескольких ОГМ и их метаболитов; 3) отсутствие ОГМ и метаболитов. Наиболее многочисленной была первая группа. В возрасте 7 месяцев ОГМ-подобные структуры не обнаруживались в стуле у детей как на ИВ, так и на ГВ [21]. Вероятно, наблюдаемые паттерны экскреции ОГМ и их метаболитов отражают процесс утилизации этих соединений представителями микробного сообщества кишечника и,

соответственно, сам процесс становления КМБ в индивидуальном аспекте.

Однако особый интерес исследователей вызвала публикация Rudloff et al. (1996), которыми впервые было показано наличие интактных ОГМ в моче недоношенных детей, находящихся на ГВ. Эти результаты позволили предположить, что ОГМ могут абсорбироваться из кишечника и поступать в системный кровоток. Эта гипотеза была подтверждена в ходе дальнейших исследований. Кормящим матерям орально вводился большое 13С-меченной галактозой, которая включалась в биосинтез ОГМ. В дальнейшем 1% введенной меченой галактозы обнаруживался в моче младенцев [22–24].

Таким образом, результаты проведенных клинических исследований позволяют предположить наличие у ОГМ, помимо местных (на уровне кишечника), системных эффектов, которые еще только предстоит изучить.

Защитные функции ОГМ

К настоящему времени появилось много доказательств влияния ОГМ на иммунные функции. Влияние ОГМ может быть непрямым – посредством улучшения состава КМБ; также есть многочисленные данные о прямом влиянии ОГМ на иммунитет.

Известно, что у детей, находящихся на ГВ, в КМБ доминируют бифидобактерии (БФ). Доминирование БФ в кишечнике младенца, получающего ГМ, устанавливается в течение первых дней/недель после рождения и важную роль в этом процессе играют ОГМ, которые способствуют росту БФ [25]. БФ обладают ферментами гликозид-гидролазами для наиболее полной утилизации ОГМ: α-фукозидазы, α-сиалидазы, β-галактозидазы, β-N-гексозаминадазы.

БФ влияют на иммунные функции несколькими способами: способствуют продукции противовоспалительных цитокинов, сохраняют целостность кишечной стенки, продуцируют бактериоцины и метаболиты, снижающие pH и влияющие на экспрессию генов [26]. В отличие от патогенов и других комменсальных бактерий именно БФ наиболее активны в переключении поляризации Th-клеток из направления Th2, характерного для внутриутробного периода, в направление Th1, обеспечивающего «сбалансированность» иммунного ответа [27].

Прямое действие ОГМ включает несколько направлений, обеспечивающих максимальную защиту новорожденного:

- антиадгезивные и антимикробные свойства в отношении целого ряда патогенов;
- сохранение целостности кишечного барьера;
- снижение продукции провоспалительных цитокинов;
- прямое иммуномодулирующее влияние;
- действие на иммунные клетки посредством лиганд;
- влияние на экспрессию генов.

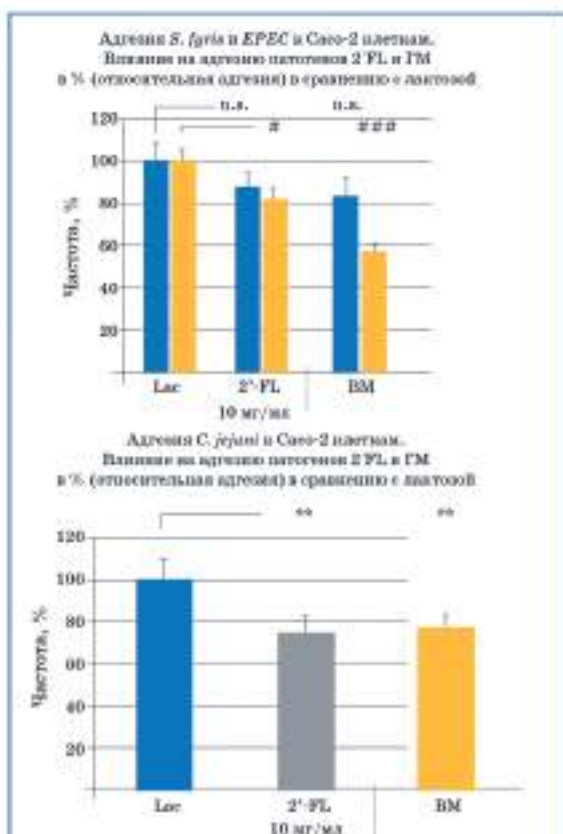


Рис. 3. 2'FL ингибирует адгезию патогенов к клеткам кишечника *in vitro*.

По данным Weichert et al. Nutr. Rev., 2013; BM—human milk; Caco-2 cells—human intestinal cell line; Lac—lactose; *S.* (*Salmonella*) *typhi*, *EPEC* (*Enteropathogenic E. coli*), *C.* (*Campylobacter*) *jejuni*; 2'FL ингибирует адгезию *Campylobacter* (*C.*) *jejuni*, enteropathogenic *Escherichia coli* (*EPEC*) и *Salmonella typhi* к клеткам кишечника (связывание на 26, 18 и 12% соответственно), первый шаг к колонизации и последующей инфекционной диарее; ■ — *Salmonella typhi*, ■ — *EPEC*.



Рис. 4. Способность последующих штаммов к адгезии при наличии или отсутствии ОГМ. По данным S. Muzilova, 2017; ■ — наличие ОГМ, ■ — отсутствие ОГМ.

Антиадгезивное и антимикробное действие

ОГМ, особенно фукозиллированные, близки по структуре к клеточным рецепторам и могут предупреждать адгезию патогенов. ОГМ могут связываться с клеточным рецептором на поверхности эпителиоцитов, и в результате это место будет защищено от адгезии патогенов. Второй механизм действия ОГМ состоит в соединении ОГМ с рецепторами на самих бактериях или вирусах [28]. К настоящему времени дока-

зано ингибирующее действие ОГМ на целый ряд патогенов: *E. coli*, *Vibrio cholera*, *Salmonella typhi* [29] (рис. 3). Частота инфекционных гастроэнтеритов достоверно ниже у детей на ГВ, более того, снижение уровня ОГМ увеличивает частоту заболеваемости грудных детей – в частности острыми кишечными инфекциями [30]. ОИ ингибируют рост стрептококка группы В и адгезию *Campylobacter jejuni* [9]. Появились данные экспериментальных исследований по противовирусному действию ОГМ. В работах S. Nesher (2015) было показано, что ОГМ снижают экспрессию вирусной репликазы (белок NSP4) таким образом останавливают развитие вирусной инфекции [31]. Противомикробное действие ОГМ касается, в основном, условно-патогенных микробов и патогенов. На рис. 4 показан рост I разных штаммов в сравнении с ростом кластеров *S. Weichert* и соавт., ОИ ингибируют адгезию *Ps. aeruginosa* и кишечных патогенов к кишечным и респираторным клеткам [33]. Важно отметить, что использование ОГМ или смесей, включающих в свой состав отдельные олигосахариды – 2-фукозиллактос (2FL) и лактоN-неотетраозу (LNuT), снижает частоту и риск развития инфекционных заболеваний у детей грудного возраста (см. таблицу) также снижают частоту использования различных медикаментов, в т.ч. антибиотиков (рис. [34].

Антимикробное действие ОГМ обусловлено особенностями их строения – как структурной, так и благодаря наличию в их составе фукозильной кислоты или N-ацетилглюкозамина.

ОГМ и барьерная функция кишечника

У новорожденных детей, получающих ГВ более полноценно формируется целостность кишечного барьера по сравнению с детьми, получающими ГМ. Во многом это явление связано с характером КМБ, так как комменсальная микробиота и, в частности, БФ увеличивают экспрессию генов, ответственных за продукцию белков плотных сочленений. ГВ обеспечивает бла-

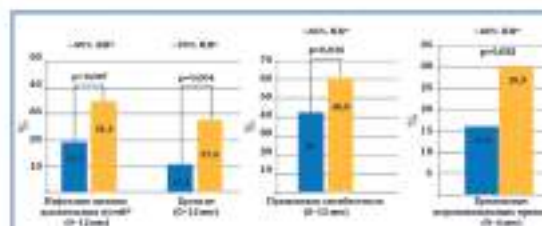


Рис. 5. Заболеваемость и применение медикаментов. Дети, получающие смесь с ОГМ (в сравнении с CF), по данным отчета, достоверно реже страдали бронхитом, инфекциями нижних дыхательных путей, реже использовали антибиотики до 12 месяцев жизни и жаропонижающие препараты в первые 4 месяца жизни. Это демонстрирует положительный эффект смеси с двумя ОГМ (2'FL и LNNT) после 6-месячного приема смеси. По данным Puccio et al., 2011. ■ — смесь Nestlé с 2'FL и LNNT, ■ — смесь Nestlé без 2'FL LNNT; *RR – снижение риска; *AE (абсолютное значение) – кластер.

приятный состав КМБ с доминированием БФ. В ГМ много компонентов, влияющих на состав КМБ, и одним из важнейших являются ОГМ.

Экспериментальные исследования действия ОГМ на созревание кишечной стенки проводились на культуре клеток кишечника. Инкубирование клеток кишечника с отдельными олигосахаридами (2FL) и/или LNT) увеличивало дифференциацию клеток кишечника, активность ферментов (сахаразы) [35]. Активность каспазы (показатель апоптоза) в этом исследовании также увеличивалась, что свидетельствует об активности процессов роста и обновления энтероцитов. Параметры транскрипционной резистентности при инкубации клеток с лактоN-неотетраозой показали большую плотность кишечного барьера (меньшую проницаемость кишечного барьера). Высокие дозы отдельных олигосахаридов или комбинации различных ОГМ увеличивали дифференциацию клеток кишечника [36]. Дополнительным фактором созревания кишечной стенки является наличие транскрипционной активности у ОГМ [37]. Этот процесс изучался на культуре клеток кишечника, где транскриптом оценивался до и после инкубации клеток с ОГМ. Выявлено изменение экспрессии генов нескольких биологических процессов, включая ответ клеток на стимулы, клеточные сигналы, а также созревание кишечной стенки и сигналы иммунной системы. Транскрипционная активность ОГМ также влияет на экспрессию генов гликопротеинов эпителиальных клеток. Модуляция гликанов клетки хозяина может быть одним из механизмов для предотвращения адгезии патогенов к клетке-хозяину, повышения устойчивости к инфекции. Это эффект является структурно-специфичным и не показан для других видов олигосахаридов, таких как GOS/FOS.

Изменение продукции про- и противовоспалительных цитокинов

Говоря об изменении продукции цитокинов под действием ОГМ, следует отметить благоприятное влияние увеличения числа БФ, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, бутират, пропионат). Эти кислоты влияют на экспрессию генов и способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов и снижать активность воспаления [38]. Есть прямые доказательства влияния БФ на экспрессию генов. В экспериментальном исследовании на культуре клеток кишечника изучался транскриптом клеток при инкубации с БФ. В работе было показано, что действие БФ зависит от среды, на которой они росли. Максимальное действие отмечено при использовании БФ, выращенных на ОГМ. Транскриптом клеток, инкубируемых с этими БФ, отличался от транскриптома клеток, инкубируемых с БФ, выращенных на других средах [39]. Были продемонстрированы снижение активности генов, связанных с про-

дукцией хемокинов, миграции лейкоцитов, а также повышение экспрессии генов, влияющих на клеточные процессы, апоптоза.

Интерес представляют исследование цитокинов у детей, получающих разные виды вскармливания с использованием отдельных пребиотиков или ОГМ. В работе K. Goehring под наблюдением были 3 группы детей: дети находились на ГВ или получали смесь с добавлением GOS (контроль) или экспериментальную смесь с добавлением 2FL. Результаты исследования показали, что ГВ и смесь с 2FL на 28% снижали уровень провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNF α) в плазме крови по сравнению с контролем. В исследовании лимфоцитов после стимуляции клеток с RSV *in vitro* значения цитокинов детей, получавших ГВ, не отличались от детей, получавших смесь с 2FL, при этом уровень TNF α был на 31%, IFN γ – на 54% ниже по сравнению с контролем [40]. В этой работе выявлен дозозависимый эффект: действие 2FL появлялось после увеличения его концентрации не менее 50 мг/мл.

Механизмы действия ОГМ анализируются в работе Y. He. По данным исследования, ОГМ снижают экспрессию CD14, а также экспрессию генов, контролирующего ядерный фактор κ B, ответственный за продукцию провоспалительных цитокинов [41].

Иммуномодулирующая роль ОГМ

Иммуномодулирующие свойства ОГМ реализуются посредством их связи с лигандами – лектинами.

Лектины обладают способностью высоко-специфично связывать остатки углеводов на поверхности клеток, в частности, вызывая их агглютинацию. Лектины нередко участвуют в клеточном распознавании, например, некоторые патогенные микроорганизмы используют лектины для прикрепления к клеткам пораженного организма. В зависимости от их связи с молекулами углеводов они делятся на несколько видов:

- С-лектины (селектины) – их рецепторы расположены на поверхности дендритных клеток, определяют индукцию толерантности или активацию лимфоцитов, имеют CRD (углевод-распознающий домен), специфичный для фукозы. Экспрессируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) младенцев;

- Siglecs – лектины, связывающие сиаловую кислоту, находятся на поверхности иммунных клеток (16 видов);

- галектины – β -галактозид связывающие лектины (15 галектинов), экспрессируются в эпителиальных клетках кишечника;

- F-типе лектины – специфичны для фукозы. Не все виды лектинов описаны и изучены, но для нас особый интерес представляют галектины. Галектины являются рецепторами ОГМ, так они обладают тропностью к β -галактоза-содержащим ОГМ. Галектины продуцируются эпителиальными клетками кишечника и имеют

1, 2 или несколько углевод-распознающих доменов (рис. 6). Оценка связи различных галектинов с ОГМ проводилась в оригинальном исследовании А. Noll (2016). Практически все галектины способны связываться с ОГМ в разных отделах ЖКТ ребенка, причем галектины экспрессируются анатомически в тех участках ЖКТ, где они могут лучше контактировать с ОГМ [42].

Каждый галектин выполняет свою функцию и имеет свое влияние на иммунную систему. Галектин 1 влияет на врожденный и приобретенный иммунитет:

- индуцирует толерогенные дендритные клетки;
- подавляет процессы воспаления;
- ингибирует дегрануляцию тучных клеток;
- снижает активность макрофагов;
- индуцирует апоптоз Т-клеток;
- ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов;
- селективно удаляет Th1/Th17.

Таким образом, галектин 1 обладает способностью снижать активность воспаления и формировать толерогенное направление иммунного ответа. Галектин 1 стимулирует секрецию факторов роста и противовоспалительных цитокинов клетками эпителия [43].

Галектин 3 также влияет на врожденный и приобретенный иммунитет, но действие его противоположно действию галектина 1 [44]. Галектин 3 увеличивает процессы воспаления, активирует транспорт нейтрофилов и дегрануляцию тучных клеток, а также увеличивает секрецию провоспалительных цитокинов. Есть галектины, выполняющие разные роли при связи с различными олигосахарами, однако в настоящее время нет возможности оценить все свойства галектинов и направлять их действие в нужную сторону.

Учитывая важную роль ОГМ в создании здоровой КМБ и модуляции иммунитета, в 80-х годах прошлого века были созданы пребиотики (GOS и FOS), которые, как предполагалось, способны селективно стимулировать рост БФ и, возможно, влиять на иммунные функции.

Возникает закономерный вопрос: могут ли пребиотики (GOS/FOS) в детских смесях полностью имитировать защитные свойства ОГМ? Пребиотики, как и ОГМ, стимулируют рост БФ, однако, в отличие от ОГМ, пребиотики способны стимулировать рост и других бактерий [45]. В частности, GOS/FOS стимулируют рост различных бактерий из семейства фирмикутов, бактероидов, также кластридий IV и XVI кластеров. Сравнение защитного действия пребиотиков и ОГМ в отношении вирусной инфекции в экспериментальных условиях показало, что 2*FL достоверно снижает вирусную нагрузку Respiratory Syncytial Virus (RSV) в эпителиальных клетках дыхательных путей при концентрации 50 g/mL, но GOS таким действием не обладает. По-видимому, GOS/FOS имеют относительно простую структуру, мало способны выполнять роль рецепторов, защищающих эпителий кишечника, а их селективность в отношении стимуляции

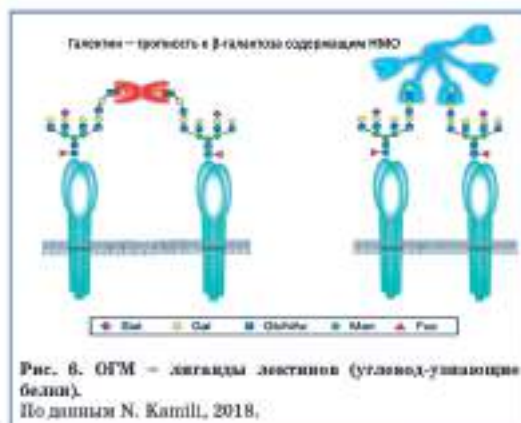


Рис. 6. ОГМ – лиганды лектинов (углевод-узнающие белки). По данным N. Kamil, 2018.



Рис. 7. Экспрессия mRNA про- и противовоспалительных цитокинов. По данным Xiao, 2018; ■ – контроль, ■ – 0,5% 2FL, ■ – 1% 2FL.

роста БФ выражена в сравнении с ОГМ в гораздо меньшей степени [46].

ОГМ представляют собой еще один уникальный компонент ГМ. Разные группы ОГМ, благодаря особенностям строения, оказывают различное влияние на формирование здоровья ребенка. ОГМ являются тонкими модуляторами иммунного ответа, способными стимулировать иммунную систему ребенка, улучшать состояние КМБ, защищать от бактериальных и вирусных инфекций, снижать уровень провоспалительных цитокинов. Следует особо отметить наличие дозозависимого действия ОГМ: более высокая дозировка увеличивала благоприятное действие ОГМ (2FL) [47] (рис. 7). Сложность строения, вариабельность состава и структурное разнообразие не позволяют на сегодняшний день полностью воспроизвести состав ОГМ в детских молочных смесях. Тем не менее достигнутые успехи в области технологии производства ингредиентов позволили создать два ОГМ, структурно полностью идентичные тем, что есть в ГМ. Включение в состав современной детской молочной смеси комплекса из двух олигосахаридов (2-фукозиллактоза и лакто-N-неотераза) – представителей двух разных групп этих компонентов ГМ, в концентрациях, приближенных к их реальному содержанию в ГМ – можно расценивать как реальный шаг вперед на пути дальнейшего совершенствования состава смесей для ИВ детей – шаг, преследующий цель обеспечения формирования здоровья ребенка в условиях отсутствия ГМ.

Конфликт интересов: авторы статьи являются сотрудниками компании Нестле.

Література

1. Weirich A, Hoffmann GF, Ernst Moro (1874–1951) – A great pediatric career started at the rise of university-based pediatric research but was curtailed in the shadows of Nazi laws. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164: 599–606. DOI: 10.1007/s00431-005-1703-2.
2. Clemens Kuzs. Historical Aspects of Human Milk Oligosaccharides. *Adv. Nutr.* 2012; 3 (3): 4308–4398. doi: 10.3945/an.111.001776.
3. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012; 22 (9): 1147–1162. doi: 10.1093/glycob/cwr074.
4. Kuzs C, Kuntz S, Radloff S. Bioactivity of human milk oligosaccharides. In: Moreno FM, Sanz ML, eds. *Food Oligosaccharides: Production, Analysis and Bioactivity*. 1st ed. John Wiley & Sons, Ltd., 2014.
5. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum. Dev.* 2015; 91 (11): 619–622. doi: 10.1016/j.earhdev.2015.09.001.
6. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Frezza SL. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 143–169. doi: 10.1146/annurev-nutr-071813-105721.
7. Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann. Nutr. Metab.* 2016; 69 (Suppl. 2): 42–51. doi: 10.1159/000452818.
8. Urushima T, Saito T, Nakamura T, Meezer M. Oligosaccharides of milk and colostrum in non-human mammals. *Glycoconj. J.* 2001; 18 (5): 357–371. PMID: 11925504.
9. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr. Rev.* 2009; 67 (Suppl. 2): S183–191. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00239.x.
10. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Pella C, Giullini F, Bertic E, Fabris C, Coppa GV. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics.* 2011; 128: e1520–1531. doi: 10.1542/peds.2011-1306.
11. Sun Anxin, Carlin A, De Castro, Thierry Bant, Yangfeng Hou, Henan Sas, Sagar K. Thakkar, Gerard Vlayes-Pares, Yumei Zhang, Peiyu Wang. Temporal Change of the Content of 10 Oligosaccharides in the Milk of Chinese Urban Mothers. *Nutrients.* 2016; 8: 346. doi: 10.3390/nu8060346.
12. Gnotz MJ, Kuzs C, Künne-Saffran E, Radloff S. Human milk oligosaccharides are minimally digested in vitro. *J. Nutr.* 2009; 139: 3014–3020. DOI: 10.1093/jn/139.12.3014.
13. Engler MB, Stahl B, Fische B, Sawatzki G, Daniel H. Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 71: 1588–1596. DOI: 10.1093/ajcn/71.6.1588.
14. Sabharwal H, Nilsson B, Grunberg G, Chester MA, Dafoer J, Sjöblad S, Lundblad A. Oligosaccharides from feces of preterm infants fed on breast milk. *Arch. Biochem. Biophys.* 1988; 265: 390–406. doi: 10.1016/0003-9861(88)90142-7.
15. Sabharwal H, Sjöblad S, Lundblad A. Sialylated Oligosaccharides in Human Milk and Feces of Preterm, Full-Term, and Weaning Infants. Article in *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 1991; 12 (4): 480–484. DOI: 10.1097/00005176-199105000-00012.
16. Chaturvedi P, Warren CD, Basscher CR, Pickering LK, Newburg DS. Survival of human milk oligosaccharides in the intestines of infants. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001; 501: 315–323. PMID: 11787697.
17. Coppa GV, Pierani P, Zampini L, Brani S, Carlotti J, Gabrielli O. Characterization of oligosaccharides in milk and feces of breast-fed infants by high-performance anion-exchange chromatography. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001; 501: 307–314. PMID: 11787695.
18. Abbrecht S, Schols HA, van den Heuvel EG, Voragen AG, Gruppen H. CE-LIF-MS n profiling of oligosaccharides in human milk and feces of breast-fed babies. *Electrophoresis.* 2010; 31: 1264–1273. doi: 10.1002/elps.200900546.
19. Abbrecht S, Schols HA, van den Heuvel EG, Voragen AG, Gruppen H. Occurrence of oligosaccharides in feces of breast-fed babies in their first six months of life and the corresponding breast milk. *Carbohydr. Res.* 2011; 346: 2540–2550. doi: 10.1016/j.carres.2011.08.009.
20. Abbrecht S, Schols HA, van Zeeven D, van Lingen RA, Groot Jebbink LJ, van den Heuvel EG, Voragen AG, Gruppen H. Oligosaccharides in feces of breast- and formula-fed babies. *Carbohydr. Res.* 2011; 346: 2173–2181. doi: 10.1016/j.carres.2011.06.034.
21. Dots V, Adam B, Lockhart G, Schroten H, Kuzs C. Neutral oligosaccharides in feces of breastfed and formula-fed infants at different ages. *Glycobiology.* 2016; 26 (12): 1308–1316. DOI: 10.1093/glycob/cwv087.
22. Obermeier S, Radloff S, Pohlentz G, Lentze MJ, Kuzs C. Secretion of 13C-labelled oligosaccharides into human milk and infant's urine after an oral [13C] galactose load. *Isotopes Environ Health Stud.* 1999; 35: 119–125. DOI: 10.1080/10256019908234664.
23. Radloff S, Obermeier S, Borsch C, Pohlentz G, Hartmann R, Brosside H, Lentze MJ, Kuzs C. Incorporation of orally applied (13)C-galactose into milk lactose and oligosaccharides. *Glycobiology.* 2006; 16: 477–487. doi.org/10.1093/glycob/cwj092.
24. Radloff S, Pohlentz G, Borsch C, Lentze MJ, Kuzs C. Urinary excretion of in vivo 18C-labelled milk oligosaccharides in breastfed infants. *Br. J. Nutr.* 2011; 107: 957–963. doi: 10.3945/an.111.001594.
25. Sjögren Y, Tomicic S, Lundberg A, Botchev M, Björkstén B, Sverrmark Ekstrom E, Jenmalm M. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clinical and Experimental Allergy.* 2009; 39: 1842–1851. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x
26. Sarkar A, Mandal S. *Bifidobacteria* – Insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiological. Res.* 2016; 192: 150–171. doi: 10.1016/j.micres.2016.07.001
27. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippen LM, Knof J, Garssen. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial. Microbes.* 2010; 1 (4): 367–382. DOI: 10.3929/BM2010.0027
28. Le Douarin K, Halder B, Bassett A, Panaraj P. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of infant microbiota and immunity. *Frontiers in Immunology.* 2018; 9: article 261. DOI: 3889/immu.2018.00361
29. Coppa G, Zampini L, Galeazzi T, Paoletti B, Ferrante L, Carpetti R, Grazzi G. Human milk oligosaccharides inhibit the adhesion to Caco-2 cells of diarrheal pathogens: *E. coli*, *V. cholerae*, and *Salmonella typhi*. *Ped. Res.* 2006; 59 (3): 377–381. doi: 10.1203/01.pdr.000020080.45593.17
30. Morrow A, Ruiz-Palacios G, Jiang X, Newburg D. Human milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J. Nutr.* 2005; 135: 1304–1307.
31. Hester S, Chen X, Li M, Mpano M, Comstock S, Kahlenbach M, Donovan S. Human milk oligosaccharides inhibit rotavirus infectivity in vitro and in acutely infected piglets. *Br. J. of Nutrition.* 2015; 110: 1233–1242. doi: 10.1017/S0007114513000639
32. Musilovs S, Medvedkova N, Doshkoi I, Svecil R. Influence of human milk oligosaccharides on adherence of bifidobacteria and clostridia to cell lines. *Acta Microbiol. And Immunologica Hungaria.* 2017; 64 (4): 415–422. doi: 10.1556/030.64.2017.029
33. Weichert S, Jennewien S, Hafner E, Weiss C, Barkowski J, Putze J, Schroten H. Bioengineered 2-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell line. *Nutr. Res.* 2013; 33(10): 831–838. doi: 10.1016/j.nutr.2013.07.009
34. Paoletti G, Alliet P, Cajozzo C, Janaszek E, Covarello G, Sprenger N, Wernimont S, Egli D, Gosoni L, Steinhilber P. Effect of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *JPGN.* 2017; 64 (4): 624–630. doi: 10.1097/mpg.0000000000001520
35. Holscher H, Diaz S, Tappenden A. Human milk oligosaccharides influence maturation of human intestinal Caco-2Bbe and HT-29 cell lines. *J. of Nutrition.* 2014; 144: 586–591. doi: 10.3945/n.113.189704
36. Holscher H, Bode L, Tappenden A. Human milk oligosaccharides influence intestinal epithelia: cell maturation in vitro. *JPGN.* 2017; 64 (2): 296–301. doi: 10.1097/MPG.0000000000001274
37. Lane J, O'Callaghan J, Carrington S, Hickey R. Transcriptional response of HT-29 intestinal epithelial cells to human and bovine milk oligosaccharides. *Br. J. of Nutrition.* 2013; 110: 2127–2137. doi: 10.1017/S0007114513001591.
38. Hsu T, Suzuki T. Short-chain fatty acids suppress inflammatory reaction in Caco-2 cells and mouse colons. *J. Agric. Food Chem.* 2018; 66: 108–117. DOI: 10.1021/acs.jaf.7b04233
39. Wickramasinghe S, Paschke A, Lemay D, Mills D. Bifidobacteria grown on human milk oligosaccharides downregulate the expression of inflammation-related genes in Caco-2 cells. *BMC Microbiology.* 2015; 15: 172–184. DOI: 10.1186/s12866-015-0508-3
40. Goering K, Matilage B, Oliver J, Wilder J, Barrett E.

Buck R. Stillier to those who breastfed infants fed a formula containing 2-Fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in randomized controlled trial. *J. of Nutr.* 2016; 146: 2559–2564. Doi: 10.3945/jn.116.236919

41. He Y, Liu S, Kling D, Leone S, Lavelle N, Huang Y, Feisberg S, Hill D, Neuberg D. The human milk oligosaccharide 2-fucosyllactose modulate CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut.* 2016; 55: 33–46. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307544

42. Noll A, Courdiac J, Yu Y, Lasaajak Y, Smith D, Camarero R. Galectins are human milk glycan receptors. *Glycobiology.* 2016; 26: 656–669. doi: 10.1093/glycob/cwv002

43. De Leita S, Sundblad Y, Cerliani J, Guardia C, Estrin D, Vasta G, Rabinovich G. When galectins recognize glycans: from biochemistry to physiology and back again. *Biochemistry.* 2011; 50 (27): 7842–7857. Doi: 10.1021/bi201121m

44. Sundblad Y, Quintanar A, Merozi L, Niveleni S, Cabanne A, Smecuol E, Masoero E, Marino K, Bai J, Maidonado C, Rabinovich G. Galectines in intestinal inflammation: Galectin-1 expression delineates response to treatment in colitis disease

patients. *Frontier in Immunology.* 2018; 9: article 379.

45. Desulf E, Coni P, Sandrine P Cibus, Susana Fuentes, Philippe GB Puylaert, Audrey M Neyrich, Laure B Bindels, Willem M de Vos, Glenn R Gibson, Jean-Paul Thissen, Nathalie M Delzenne. Insight into the probiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2013; 62 (8): 1112–1121. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303304

46. Kulnitsch A, Liu L. Human milk oligosaccharides: the role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carboh. Res.* 2016; 432: 62–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2016.07.009>

47. Ling Xiao, Thea Louisa-Muis, Nienke Keteizarij, Ingrid van Ark, Bernadet Blijenberg, Nienke A. Hees, Bernd Stahl, Saskia A. Overbeek, Johan Garssen, Gert Folkerts, Belinda van't Land. Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose Improves Innate and Adaptive Immunity in an Influenza-Specific Murine Vaccination Model. *Front. Immunol.* 2018; 9: 452. Published online 2018 Mar 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.00452

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-160-167
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-160-167>

О.Л. Лукоянова¹, Т.Э. Боровик^{1,2}, В.А. Скворцова¹, И.А. Беляева¹, Т.В. Бушуева¹,
Н.Г. Звонкова^{1,2}, Г.В. Яцык¹

СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА И ПИТАНИЕ МАТЕРИ: ЕСТЬ СВЯЗЬ?

¹Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, РФ



В статье приведены данные систематического обзора наблюдательных и интервенционных исследований по обнаружению возможных ассоциаций между уровнем потребления кормящими матерями микро- и макроэлементов и составом их грудного молока. Авторы приводят результаты 3-недельного проспективного медицинского наблюдения по оценке переносимости кормящими матерями специализированных продуктов, а также динамики физического развития их детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании.

Ключевые слова: грудное молоко, кормящие женщины, витамины, минеральные вещества, специализированные продукты питания для беременных и кормящих, дети.

Цит.: О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, И.А. Беляева, Т.В. Бушуева, Н.Г. Звонкова, Г.В. Яцык. Состав грудного молока и питание матери: есть связь? *Педиатрия.* 2018; 97 (4): 160–167.

O.L. Lukoyanova¹, T.E. Borovik^{1,2}, V.A. Skvortsova¹, I.A. Belyaeva¹, T.V. Bushueva¹,
N.G. Zvonkova^{1,2}, G.V. Yatsyk¹

BREAST MILK COMPOSITION AND MOTHER'S NUTRITION: IS THERE A CONNECTION?

¹National Medical Research Center of Children's Health;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article presents data of a systematic review of observational and interventional studies on possible associations between the level of macro- and micronutrients consumption by lactating

Контактная информация:

Лукоянова Ольга Леонидовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ НМИЦ Здоровья детей МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991 Москва, Ломоносовский пр-кт, 2
Тел.: (495) 132-26-00, E-mail: anlouk@yandex.ru
Статья поступила 20.06.18, принята к печати 20.07.18.

Contact Information:

Lukoyanova Olga Leonidovna – MD., leading researcher of the Laboratory of Nutrition of a Healthy and Sick Child, National Medical Research Center of Children's Health
Address: Russia, 119991 Moscow, Lomonosovskiy prospect, 2
Tel.: (495) 132-26-00, E-mail: anlouk@yandex.ru
Received on Jun. 20, 2018, submitted for publication on Jul. 20, 2018.

НОВИНИ / NEWS

17 ЛИСТОПАДА УКРАЇНА ВІДЗНАЧИЛА 10-ИЙ ВСЕСВІТНІЙ
ДЕНЬ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ

Щойно відгриміли заходи до Міжнародного дня передчасно народженої дитини по Україні: пройшли конференції, дитячі свята, пресс-зустрічі, виставки. Заходи відбулися за підтримки Міністерства охорони здоров'я та ВГО «Асоціація неонатологів України» у 17 містах України - Києві, Полтаві, Харкові, Житомирі, Львові, Сумах, Рівному, Вінниці, Івано-Франківську, Чернівцях, Дніпрі, Покровську, Чернігові, Маріуполі, Кропивницькому, Черкасах та Одесі. Тож вітаємо усіх медиків - лікарів-неонатологів, анестезіологів, медичних сестер, а також, батьків передчасно народжених дітей, самих поспішайок із цим Днем та успішним проведенням заходів!

Цей рік був ювілейним, а саме десятим, з моменту заснування Дня передчасно народженої дитини і майже усі медичні заклади України не лишаться осторонь і підтримують інформаційну хвилю для підняття рівня інформованості населення про проблематику передчасних пологів - для відзначання великих і маленьких перемог, а головне, задля підтримки батьків, які у цей час перебувають у відділеннях виходжування зі своїми малятами. Адже саме день передчасно народженої дитини 17 листопада є одним з найважливіших днів що року, який дає можливість підвищити обізнаність суспільства про проблеми та наслідки передчасних пологів.

Цей день був започаткований EFCNI (European Foundation of Care of Newborn Babies) та партнерськими європейськими батьківськими організаціями у 2008 році, які з часом перейменували щорічний захід у Всесвітній день передчасно народженої дитини. Численні організації та окремі особи з більш ніж 100 країн світу об'єднують зусилля у реалізації заходів, спрямованих на вирішення проблем передчасних пологів та поліпшення умов виходжування передчасно народжених дітей та підтримки їх сімей: підсвічують архітектурні будівлі фіолетовим кольором, проводять інформаційні кампанії, дитячі свята та наукові конференції.

В усьому світі одна дитина з десяти народжується передчасно, тобто це щорічно близько 15 мільйонів дітей. В Україні щорічно передчасно народжується до 20 тисяч малят і це є найчисельнішою групою дітей, які потребують медичної допомоги та догляду. Передчасні пологи - це не проблема окремої родини, а проблема соціального характеру для всіх країн і суспільства в цілому, яка долається спільними зусиллями батьків, лікарів, представників органів влади.

Сучасне перинатальне забезпечення відділень дає змогу лікарям рятувати найменших поспішайок. Важливу роль відіграє командна робота лікарів акушерів і неонатологів з іншими лікарями та фахівцями на місцях, технічне забезпечення відділень, наявність медикаментозного забезпечення, позитивний настрій батьків. Лікарі інколи не завдяки, а всупереч обставинам рятують передчасно народжених дітей, і пам'ятають кожну складну дитинку, підтримують з родинами зв'язок, віддають часточку свого життя для того, щоб кожна така дитинка була врятована.

EFCNI ініціювала перше засідання Європейських Батьківських Організацій у Римі, Італії. Під час цієї зустрічі представники вирішили створити окремий день для передчасно народжених дітей та їх сімей. Ця дата була обрана тому, що має дуже особливий та емоційний зміст для одного із засновників EFCNI - після втрати передчасно народженої трійни у грудні 2006 року він став батьком здорової доньки 17 листопада 2008 року. В той

же час американська благодійна організація March of Dimes оголосила листопад місяцем підтримки передчасно народжених дітей.

Цього року до 17 листопада вперше були ініційовані Свята та урочисті заходи у таких містах України, як Суми, Чернігів, Житомир, Маріуполь і Покровськ. І ми тішимся, що традиція відзначання цього дня стає дедалі популярнішою. Вітаємо організаторів - як батьків «ранніх пташенят», так і лікарів-неонатологів із закладенням традиції у цих містах!

У Вінниці активна мама передчасно народженої дитини Катерина Шрамко спільно із фотографом Алісою Пироговою організували зворушливий фото-проект «Турботливий дотик» для висловлення слів вдячності тим лікарям, які щоденно виходжують «поспішайок». На фотографіях, які були надруковані та подаровані у відділення історія великого лікарського дива і людської віри, яка має надихнути тих, хто проходить цей нелегкий шлях. Головним героєм знімального процесу став маленький Антоша, який народився на 25 тижні вагітності.

У Києві 17 листопада відбулося відкриття фото-виставки «Татусі у фокусі» - ніжного та зворушливого проекту про роль батька у родині, про роль родини, підтримки та про золотий стандарт виходжування передчасно народжених дітей за методом «Кенгуру». Фотопроект має на меті стимулювати раннє залучення татусів до виходжування передчасно народжених дітей, адже таке залучення зміцнює психоемоційний та фізичний зв'язок між батьком та дитиною, чоловіки раніше починають відчувати відповідальність за дитину та сім'ю в цілому; спільний догляд за дитиною покращує та зміцнює подружні стосунки, тато стає більш компетентним в догляді за малюком, а мама стає психоемоційно спокійнішою, відчуваючи підтримку чоловіка. Тато в ролі «батька-кенгуру» краще розуміє свою дитину і потреби, малюк при цьому отримує необхідну мікрофлору батька, участь тата у догляді за методом «кенгуру» формує стійку прихильність між ним та дитиною, яка проявляється протягом довгих років. Практично усі роботи зроблені фотографами, які самі стали батьками поспішайок: Дмитро Бондар, Ганна Гінда, Анастасія Решавська, самі мають досвід виходжування немовлят із застосуванням методу «Кенгуру». Всього у проекті взяли участь 6 фотографів та було запрошено 8 родин.

Також до ювілейного дня передчасно народженої дитини в Україні було встановлено 2 рекорди України: найменший малюк, який народився передчасно і малятко, яке народилося найраніше. Сертифікати були вручені рекордсменам: Захарі Подопрігорі, який народився із вагою 470 грамів у Перинатальному центрі м. Дніпра та Василькову Максиму, який народився на 23 тижні вагітності у Перинатальному центрі м. Києва. Вітаємо колективи медичних установ, лікарів із такою подією, а також рекордсменів і їхні родини! Головне - здоров'я та сил малюкам і терпіння батькам, бо лише вони знають скільки праці, часу, зусиль покладено за тими рекордами. Варто відзначити, що встановлені рекорди є дуже знаковими не лише для України, а й для світу, світовий мінімальний показник за тижнем гестації для виходжування є 22 тижні.

До всесвітнього дня передчасно народженої дитини було приурочене вручення нових міжпрофільних Європейських стандартів охорони здоров'я для новонароджених. Це - перші міждисциплінарні протоколи, які протягом останніх п'яти років розробили 220 фахівців

з 35 країн. Вони дозволять гармонізувати лікування недоношених та хвори хворонароджених в Європі. Ініціаторами є EFCNI – світова спільнота батьків передчасно народжених дітей, в якій Ранні пташки мають честь представляти Україну. Стандарти представили в Брюсселі в Європейському парламенті 28 листопада 2018 року, після чого передадуть Україні, як учасниці цього проєкту. Також вони будуть доступні на сайті <https://newborn-health-standards.org/>. Ці стандарти стануть основою для розробки і реалізації стандартів і клінічних рекомендацій на національному рівні. Участь усіх дотичних професійних спільнот є запорукою успішного втілення стандартів в Україні. До участі були запрошені усі Асоціації, зокрема Асоціація неонатологів, Асоціація педіатрів, Асоціація акушерів-гінекологів України,

Ми, як спільнота батьків впередчасно народжених дітей, вітаємо усіх лікарів-неонатологів, батьків «поспіша-

йок» із успішно проведеними заходами, які покращують взаємодію лікарів та пацієнтів, є командо створюючими активностями для лікарень, адже підготовка до свята – це є прекрасний привід взаємодії для всіх відділень, підвищують обізнаність широкого загалу про проблематику, з якою ми з вами працюємо щоденно, покращують залученість засобів масової інформації та місцевої влади, без якої вирішення системних питань не можливе.

Матеріал підготувала:

Балясна Олександра Валеріївна,
 Голова ГО Асоціація батьків передчасно народжених дітей «Ранні пташки»,
 Засновниці ТМ «Раненько»
 E-mail: O.balyasna@gmail.com
 Контактний телефон: +380503353797





**Доктор медичних наук, професор
Ткаченко Світлана Кузьмівна**



**Доктор медичних наук, професор
Коржинський Юрій Степанович**

ПАМ'ЯТІ ВЧИТЕЛІВ...

«Подвижники потрібні як сонце... Складаючи найбільш поетичну і життєрадісну частину людства, вони збуджують, втішають і ушляхетнюють. Їх особи - живий приклад, який вказує суспільству, що крім людей, які сперечаються про оптимізм і песимізм, пишуть від нудоти посередні твори і дешеві дисертації, складають непотрібні проекти, займаються розпусною в ім'я заперечення життя, обманюють і зраджують заради шматка хліба, є ще люди іншого порядку, люди подвигу, віри й ясно визначеної цілі.»

Ці слова, які прийшли до нас з минулого століття, ніби призначені для нашого сьогодення. А, можливо, вони були і будуть актуальними завжди, оскільки стосуються людської природи і людської суті...

Цієї осені педіатрична та неонатологічна спільноти, Львівський національний медичний університет втратили двох відомих професорів – учителя, доктора медичних наук, професора Світлану Кузьмівну Ткаченко - на 89 році життя та одного з її учнів – доктора медичних наук, професора Коржинського Юрія Степановича - на 73 році життя.

Кажуть, що професором не народжуються... Першою сходинкою до цього високого звання у Світлани Кузьмівни Ткаченко було закінчення з медаллю середньої школи. А потім була Одеса... У 1954 році Сталінський стипендіат Світлана Ткаченко з відзнакою закінчує педіатричний факультет Одеського медичного інституту. Крім того, з легкої руки декана цього факультету, професора Окса, вона паралельно отримує 4-річну освіту у класі вокалу Одеської державної консерваторії. Слід додати, що в тому далекому 1954 році Світлана Кузьмівна вже має не лише червоний лікарський диплом, але й чоловіка і сина. Відразу після закінчення інституту вона успішно складає іспити і зараховується до очної аспірантури за спеціальністю педіатрія. У цей період розпочинається робота над кандидатською дисертацією. Незважаючи на відносно коротку тривалість післядипломного навчання в Одеському медичному інституті, саме Одеська медична наукова школа і її найяскравіші представники тих років формують Світлану Кузьмівну як науковця і майбутнього професора.

Після закінчення аспірантури у 1957 році сім'я Ткаченків залишає перлину біля моря і перебирається на Західну Україну, до м. Івано-Франківська, де Світлана Кузьмівна продовжує роботу над кандидатською дисертацією. Протягом 3-х років вона за сумісництвом працює практичним неонатологом і асистентом кафедри патофізіології Івано-Франківського державного медичного інституту. Пізніше С.К.Ткаченко стає асистентом, а з 1966 року - доцентом кафедри педіатрії того ж інституту. Працюючи в Івано-Франківську у 1964 р. вона захищає кандидатську дисертацію на тему: «Про деякі структурно-біохімічні порушення при гострих вогнищевих неспецифічних пневмоніях у дітей».

За час перебування на посадах асистента і доцента Івано-Франківського медінституту Світлані Кузьмівні доводиться працювати у відділеннях раннього дитинства, фтизіатричному, кишковому, гастроентерологічному, неврологічному тощо. Протягом 17 років вона проводить консультативну роботу в пологовому будинку. Саме у цей період у неї формується винятковий інтерес до неонатології загалом і передчасно народжених дітей зокрема, з проблемами яких пов'язується тема майбутньої докторської дисертації «Деякі показники обміну мікроелементів (Fe, Cu, Co, Zn) і активності металомістких ферментів у недоношених дітей».

Після успішного захисту докторської дисертації, який відбувся в Одесі у 1973 році, протягом трьох років Світлана Кузьмівна працює радником міністра охорони здоров'я Монгольської НР з питань педіатрії. Після повернення з Монголії, з 1975 по 1977 рік очолює кафедру педіатрії у Полтавському державному стоматологічному інституті. У 1976 році отримує звання професора і з грудня 1977 року розпочинає свою роботу на посаді завідуючої кафедрою шпитальної педіатрії Львівського державного медичного інституту.

Під керівництвом професора С.Ткаченко колектив кафедри продовжує вивчати різноманітні аспекти фізіології й патології новонароджених і недоношених дітей; розпочинаються дослідження особливостей впливу перинатальної патології на формування імунологічної реактивності дітей раннього віку, а також факторів ризику розвитку гіпоімунних станів у дітей і можливостей їх корекції. Володіючи високим почуттям обов'язку, принциповістю, чесністю, порядністю, скромністю,

вимогливістю і добротою, Світлана Кузьмівна створила власну, властиво Львівську педіатричну школу, згуртований колектив однодумців, педагогів і лікарів. Сьогодні представники цієї школи відомі в Україні своїми розробками в галузях соціальної педіатрії, імунології й алергології дитячого віку, неонатології та інтенсивної терапії, дитячої кардіології, гастроентерології, дитячого харчування тощо.

Під керівництвом професора С.К. Ткаченко захищені 5 докторських і 22 кандидатських дисертацій. Вона була також «хрещеною мамою» (офіційним опонентом) численних дисертацій, виконаних в багатьох куточках України. Сьогодні вихованці Світлани Кузьмівни очолюють 2 кафедри педіатрії у Львівському державному медичному університеті, обіймають відповідальні посади в керівних органах охорони здоров'я України, працюють лікарями у сотнях медичних установ нашої Батьківщини і за її межами.

Перу Світлани Кузьмівни належать понад 280 опублікованих наукових праць, з яких 9 монографій; пріоритет наукових розробок підтверджений 1 авторським свідоцтвом і численними раціоналізаторськими пропозиціями. За редакцією проф. С.К.Ткаченко побачили світ 2 видання підручника «Дитячі хвороби»/ «Педіатрія» для студентів медичних училищ; вона є також співавтором усіх національних фахових навчально-методичних видань з педіатрії, - енциклопедичної монографії «Медицина дитинства», підручника «Дитячі хвороби» для студентів вищих навчальних медичних закладів; Світлана Кузьмівна є також співавтором Великої і малої медичних енциклопедій.

Ткаченко Світлана Кузьмівна протягом багатьох років була секретарем Івано-Франківського обласного наукового товариства педіатрів; є головою Львівської асоціації педіатрів, членом Правління Асоціації педіатрів України, членом редколегій багатьох провідних фахових видань України, дійсним членом Академії медичних і біологічних наук України (1995 рік), членом Міжнародної секції Американської Академії Педіатрії (1997 рік).

Де б не працювала професор С.К. Ткаченко, вона завжди надзвичайну увагу приділяла проблемам практичної охорони здоров'я, здійснюючи велику консультативну й організаційну роботу, постійно залучаючи до розв'язання цих проблем своїх кафедральних працівників. З її іменем пов'язані розбудова дитячої клініки обласної лікарні, відкриття міської дитячої лікарні, численні організаційні нововведення у роботі педіатричної служби м. Львова та області тощо.

Багаторічна сумлінна праця на педіатричній ниві, високий професіоналізм та інтелектуальний потенціал, велика працездатність, мудрість у вирішенні виробничих і життєвих проблем, непересічний талант науковця і педагога здобули Світлані Кузьмівні широке визнання.

У 2018 році шановна професор Світлана Кузьмівна Ткаченко відійшла у вічність.

Одним з найбільш успішних учнів д.мед.н., професора Світлани Кузьмівни Ткаченко був д.мед.н., професор Юрій Степанович Коржинський.

Народився Юрій Степанович 5 серпня 1946 року у Львові в сім'ї інтелігентів. Батько, Степан Коржинський - професор, завідувач кафедри педіатрії Львівського медичного інституту. Мати, Надія Коржинська - викладач кафедри іноземних мов Львівської політехніки. Після закінчення із золотою медаллю школи навчався у Львівському державному медінституті, який закінчив з відзнакою в 1970 році. Був аспірантом, молодшим науковим співробітником інституту кібернетики АН УРСР.

Науково-дослідна діяльність була пов'язана з роботою у неврологічному відділенні – лікування хворих з руховими порушеннями. Кандидат медичних наук (1975), доцент (1992), доктор медичних наук (1992), професор (2001).

З 1976 р.- молодший науковий співробітник КНДІ педіатрії, акушерства і гінекології (у відділенні дитячої неврології та відділенні новонароджених). З 1978 р. працював доцентом кафедри шпитальної педіатрії Львівського державного медінституту. З 1991р. очолював кафедру педіатрії і неонатології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Напрями наукових досліджень: біоелектричне управління рухами у відновлювальному лікуванні хворих з паралічами та парезами; вивчення впливу інфекційних, токсичних та імунопатогенних чинників на центральну нервову систему дитини; діагностика і лікування захворювань новонароджених, зокрема, недоношених дітей.

Професор Ю.С. Коржинський є автором більш як 200 публікацій, численних наукових та навчально-методичних праць. Автор підручників та навчальних посібників з педіатрії і неонатології. Під його керівництвом захищені дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Проводив щоденну лікувальну роботу, найбільше - у Львівській МДКЛ, у т.ч. у відділенні реанімації новонароджених, Львівському перинатальному центрі. Ю.С.Коржинський був Головою Львівської обласної Асоціації неонатологів, Львівського відділення асоціації неонатологів України; членом Правління Асоціації неонатологів України, членом редакційної ради журналу «Acta Medica Leopoliensia» (м. Львів); членом редакційної ради журналу «Сучасна педіатрія» (м. Київ); членом редакційної ради журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» (м. Київ – м. Чернівці), членом редакційної ради журналу «Endokrynologia Pediatryczna» (м. Люблін, Польща).

Професор Ю.С.Коржинський був учасником багатьох міжнародних програм та співорганізатором заходів:

- Член семінару Міністерства охорони здоров'я для створення протоколів з неонатології (в рамках Міжнародної програми «Здоров'я матері і дитини»)
- Учасник міжнародної українсько-шведської освітньої програми «Здоров'я матері і дитини»
- Робота в українсько-американській програмі запобігання вроджених вад
- Участь в проєкті телеконсультацій через OMNI-мережу
- Організація семінару «Епідеміологія вроджених вад розвитку», у співпраці з українсько-американською програмою запобігання вроджених вад
- Організація семінару по дитячій нефрології у співпраці з Львівською міською дитячою лікарнею, Міжнародною асоціацією дитячих нефрологів та Європейською асоціацією дитячих нефрологів
- Член європейського товариства неонатологів.
- Участь в гуманітарній діяльності Rotary International щодо поставок вакцин у Львівській області, 1990.
- Член правління некомерційної організації «OMNI- мережа для дітей»

Ю.С. Коржинський вільно володів англійською, польською, російською та німецькою мовами. Крім суто викладацької роботи, був автором численних доповідей на вітчизняних і міжнародних конференціях.

Професор Ю.С. Коржинський завжди був патріотом вітчизни і займав активну громадянську позицію.

9 жовтня 2018 р. Юрій Степанович відійшов у вічність.

Ваші наступники, дорогі професори, будуть сумлінно працювати над розвитком і удосконаленням допомоги дітям, неонатології й педіатрії в нашій державі і за її межами.

*Правління Асоціації неонатологів України висловлює щире співчуття
колективу кафедри педіатрії і неонатології
Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького, рідним, близьким, друзям і колегам
доктора медичних наук, професора Світлани Кузьмівни Ткаченко,
доктора медичних наук, професора Юрія Степановича Коржинського
Вічна пам'ять...*

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ 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.slovnuk.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 (СІ). 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.slovyuk.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-

нює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

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 поштовою 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

МІЖНАРОДНІ ПРАВИЛА ЦИТУВАННЯ ТА ПОСИЛАННЯ В НАУКОВИХ РОБОТАХ

ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

Сфера застосування – медицина та фізичні науки

Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

Парафраз. Не береться в лапки.

Цитата всередині рядка. Береться в лапки.

Блокова цитата (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).

Подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

- 1) порядковий номер у круглих дужках: (1);
- 2) порядковий номер у квадратних дужках: [1];
- 3) порядковий надрядковий цифровий індекс: ¹.

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс¹

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(с23)}

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...

УПОРЯДУВАННЯ 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:

- англомовні: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>²¹
- україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf

| | Схема | Приклад |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стаття з журналу (1-6 авторів) | Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. | Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61. |
| Стаття з журналу (7 і більше авторів) | Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. | Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ільченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilja. 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 Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.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: Politekhnika; 1992. 552 s. |

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федореч; 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. Vlastyivisti rozv'язkiv skholastychnykh dyferentsialno-funktsionalnykh rivnyan z neskinchenoiu pisljadiieu [dysertatsiia]. Chernivtsi: Cherniv. nats. un-t; 2014. 68 s. |
| Автореферат дисертації (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; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД. | Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nouu.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. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні 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. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні 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; Donetsky botanichnyy sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnogenykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10. |

Автор-укладач: Марія Федорець

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»
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, юбилей) - 2-3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

К статье прилагаются:

- 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.slovník.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.slovnuk.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 биотической 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 отчёта 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.slovnky.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.

Коректор літературного тексту - Стахова Т.С.
Редагування бібліографічних посилань - Ширенкова А.О.
Редагування англійського тексту – Пятчанин Ю.С.
Дизайн та комп'ютерна верстка – Вашуленко Н.П.

Усі статті рецензовані.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників

Підписано до друку 25.06.2018. 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.