



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

89773

# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

---

# NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

**T.XII, № 1(43), 2022**

**DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022**



# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ISSN 2226-1230 (PRINT)  
ISSN 2413-4260 (ONLINE)

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

Засновники: 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.

За наказом Міністерства освіти і науки України від 15.01.2018 р. за №32, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06.01.2018 р. за №18/31600, науковим фаховим виданням, включеним до Переліку наукових фахових видань України на день набрання чинності цим наказом, присвоєно категорію "В" строком на два роки.

Відповідно до Порядку формування Переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України, зареєстрованого в Мін'юсті України 06 лютого 2018 року за № 148/21600, згідно Наказу МОН України від 17.03.2020 р. № 409, видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, Категорія «Б».

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, CiteFactor.

## НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медицинский научно-практический журнал

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE  
medical scientific journal

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

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

**Бойчук Тарас Миколайович** – д.мед.н., професор, Голова Вченої Ради Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

### ШЕФ-РЕДАКТОР

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», Заслужений лікар України, спеціальність «Неонатологія» (м. Київ, Україна)

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

#### Заступники головного редактора:

**Годованець Юлія Дмитрівна** – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

**Юзько Олександр Михайлович** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

**Горбатьок Ольга Михайлівна** – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)

#### Наукові консультанти:

**Добрянський Д.О.** – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, спеціальність "Неонатологія" (м. Львів, Україна)

**Гречанина О.Я.** – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ "Харківський державний медичний університет МОЗ України", спеціальність "Медична генетика" (м. Харків, Україна)

**Дронова В.Л.** – д.мед.н., професор, перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», керівник відділення оперативної гінекології, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Київ, Україна)

**Похилько В.І.** - д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», спеціальність "Дитяча анестезіологія" (м. Полтава, Україна)

**Нечитайло Ю.М.** - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Педіатрія" (м. Чернівці, Україна)

**Македонський І.О.** - д.мед.н., професор, директор Медичного центру матері та дитини ім. Руднева, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені О.Гончара МОН України, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Дніпро, Україна)

#### Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – **Клименко Т.М.**, д.мед.н., професор (м. Харків, Україна)

медична генетика – **Горovenko Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор (м. Київ, Україна)

неонатальна хірургія – **Лосев О.О.**, д.мед.н., професор (м. Одеса, Україна)

педіатрія – **Сорокман Т.В.**, д.мед.н., професор (м. Чернівці, Україна)

акушерство та гінекологія – **Кравченко О.В.**, д.мед.н., професор (м. Чернівці, Україна)

перинатальна діагностика – **Лук'янова І.С.**, д.мед.н., професор (м. Київ, Україна)

#### Відповідальний редактор журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина"

**Бабінцева А.Г.** - д.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

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

**Годованець О.С.** - к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (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)  
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)  
Куріліна 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)  
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)  
Нікуліна Л.І. (м. Київ, Україна)  
Шунько Є.Є. (м. Київ, Україна)  
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)  
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)  
Гулів Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)  
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)  
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)  
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)  
Левецька С.А. (м. Чернівці, Україна)

Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)  
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)  
Микиєв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)  
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)  
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)  
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)  
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)  
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)  
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, Україна)  
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)  
Макарчук 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 Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)  
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)  
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)  
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)  
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

### ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)  
Борисова Т.П. (м. Дніпро, Україна)  
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)  
Боконбаєва 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)  
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)  
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)  
Починюк Т.В. (м. Київ, Україна)  
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)  
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)  
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)  
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)  
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)  
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

### МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради  
Буковинського державного медичного університету  
Протокол №4 від 24 березня 2022 року*

## НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна

Контактний телефон: +38 (0372) 52-39-63

e-mail: print@bsmu.edu.ua

## ВИДАВЕЦЬ

ТОВ «Редакція журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Адреса: 04053, м. Київ, пров. Бехтерівський, 4Б, оф. 47

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: Буковинський державний медичний університет МОЗ України,  
Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. Заступнику головного редактора  
журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" професору Годованець Юлії Дмитрівні.

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

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

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України,  
в рамках некомерційного проекту PublicKnowledge Project

### Електронна версія журналу представлена:

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

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

Буковинський державний медичний університет МОЗ України (м Чернівці, Україна),

web-сайт: [http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific\\_mags\\_bsmu/neonatal](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/>)



**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ**

- О.С. Яблонь, Т.В. Бондаренко, В.О. Власенко, Н.М. Бедрий, Н.А. Шовкопляс*  
УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ - ПАЦІЄНТІВ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....4
- Н.І. Ковтюк, О.С. Годованець*  
ПРАКТИЧНА ОРІЄНТОВАНІСТЬ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ З ПОЗИЦІЇ ІНТЕГРАЦІЇ В ЄДИНИЙ ОСВІТНІЙ ПРОСТІР.....9

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

- Г.А. Павлишин, І.М. Сарапук, У.В. Сатурська, Н.В. Скубенко, Т.Ю. Зайцева*  
ОЦІНКА МАТЕРИНСЬКОГО СТРЕСУ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....14
- О.В. Курик, Ю.Д. Годованець*  
АНАЛІЗ ЧИННИКІВ РИЗИКУ ТА КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ.....21

**ПЕДІАТРІЯ**

- Н.М. Бедрий*  
АДАПТОВАНА ШКАЛА ГРІФФІТС – СУЧАСНИЙ ДОСВІД ОЦІНКИ ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ.....26
- Н.І. Токарчук, А.А. Оверчук*  
ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ БРОНХІОЛІТІ У ДІТЕЙ МАЛЮКОВОГО ВІКУ.....31
- Д.Ю. Нечитайло, Т.М. Міхеєва, О.С. Годованець*  
ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ШКОЛЯРІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ПЕРЕДІПЕРТЕНЗИЄЮ.....37

**АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ**

- М.О. Шербина, А.О. Чехунова*  
СТАН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ.....43

**АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ**

- Т.К. Знаменська, О.В. Воробієва, О.О. Мельник, Ю.В. Марушко, І.Г. Самоїленко*  
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ SARS-CoV-2 ІНФЕКЦІЇ У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ»: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....50
- С.М. Цвіренко, Н.С. Артёмова, О.О. Калужка, Н.І. Гасюк, Л.А. Жук*  
НЕОНАТАЛЬНА ЛЕЙКЕМІЯ: ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ.....55
- С.О. Мокія-Сербіна*  
СУЧАСНА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ ПРИ ВИПИСЦІ З НЕОНАТАЛЬНОГО ВІДДІЛЕННЯ І В ДОМАШНІХ УМОВАХ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ.....60

**ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ**

- І.В. Ластівка, В.В. Анцупова, А.Г. Бабінцева, О.І. Юрків, Л.І. Бришева, І.О. Малєєва*  
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК НЕДОСКОНАЛОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ІІІ ТИПУ, СПРИЧИНЕНИЙ МУТАЦІЄЮ ГЕНА COL1A1 (p.Gly845Arg), У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДІВЧИНКИ.....67
- О. Шлемкевич, М. Кісельова*  
ПИТАННЯ, ЩО ПОСТАЮТЬ ПЕРЕД КОМАНДОЮ ЛІКАРІВ, ЗАДІЯНИХ У НАДАННІ ДОПОМОГИ ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНІЙ НОВОНАРОДЖЕНІЙ ДИТИНІ З ПРИРОДЖЕНИМ СКОЛІОЗОМ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК).....72

**НОВИНИ ПАЦІЄНТСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ**

- ДІТИ З ФЕТАЛЬНИМ АЛКОГОЛЬНИМ СИНДРОМОМ (ФАС) / ФЕТАЛЬНИМ АЛКОГОЛЬНИМ СПЕКТРОМ ПОРУШЕНЬ (FASD) – ЦЕ СТОСУЄТЬСЯ ВСІХ НАС.....77
- ОПІКА АНГЕЛА.....79
- ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА».....81

**CURRENT ISSUES OF NEONATOLOGY AND PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE**

- O.S. Yablon, T.B. Bondarenko, V.O. Vlasenko, N.M. Bedriy, N.A. Shovkoplyas*  
BRAIN INJURY IN PRETERM INFANTS - PATIENTS OF THE DEPARTMENT OF INTENSIVE THERAPY OF NEWBORN.....4
- N.I. Kovtyuk, O.S. Godovanets*  
PRACTICAL ORIENTATION OF STUDENTS' EDUCATION FROM THE POSITION OF INTEGRATION INTO THE SINGLE EDUCATIONAL EUROPEAN SPACE.....9

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

- H. A. Pavlyshyn, I. M. Sarapuk, U. V. Satsurska, N. V. Skubenko, T. Yu. Zaitseva*  
MATERNAL STRESS ASSESSMENT IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT.....14
- O.V.Kuryk, Yu.D.Hodovanets*  
ANALYSIS OF RISK FACTORS AND CLINICAL AND PARACLINICAL MANIFESTATIONS OF GASTROINTESTINAL DYSFUNCTION IN NEWBORNS IN PERINATAL PATHOLOGY.....21

**PEDIATRIC**

- N.M. Bedrii*  
ADAPTED GRIFFITHS SCALE AS A CURRENT EXPERIENCE OF EVALUATION OF PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF PRESCHOOL CHILDREN.....26
- N.I. Tokarchuk, A.A. Overchuk*  
THE DIAGNOSTIC VALUE OF ALLERGIC INFLAMMATION MARKERS IN INFANTS WITH BRONCHIOLITIS.....31
- D.Yu. Nechytailo, T.M. Mikheeva, O.S. Hodovanets*  
CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF ARTERIAL PRESSURE LEVEL IN SCHOOLCHILDREN WITH ARTERIAL PREHYPERTENSION.....37

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

- M.O. Shcherbina, A.O. Chekhunova*  
STATE OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS.....43

**ANALYTICAL REVIEWS**

- T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova, O. O. Melnik, Yu. V. Marushko, I. G. Samoilenko*  
THE FEATURES OF THE COURSE OF SARS-CoV-2 INFECTION IN THE SYSTEM "MOTHER-FETUS-NEWBORN": LITERATURE REVIEW.....50
- S.N. Tsvirenko, N.S. Artomova, E.A. Kaliuzhka, N.I. Hasiuk, L.A. Zhuk*  
NEONATAL LEUKEMIA: ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.....55
- S.A. Mokiya-Serbina*  
MODERN TACTICS OF MANAGING PREMATURE CHILDREN WITH BRONCHO-PULMONARY DYSPLASIA DURING DISCHARGE FROM THE NEONATAL DEPARTMENT AND AT HOME AT THE AMBULATORY STAGE.....60

**CASES FROM PRACTICE**

- I.V. Lastivka, V.V. Antsupova, A.G. Babintseva, O.I. Yurkiv, L.I. Brisevac, I.O. Malieieva*  
A CLINICAL CASE OF OSTEOGENESIS IMPERFECT TYPE III, DETERMINED BY COL1A1 (p.Gly845Arg) GENE MUTATION IN A NEWBORN GIRL.....67
- O. Shlemkevich, M. Kiselova*  
ISSUES OF THE TEAM OF DOCTORS INVOLVED IN ASSISTANCE AN EXTREMELY PREMATURE INFANT WITH CONGENITAL SCOLIOSIS (CLINICAL CASE).....72

**NEWS OF PATIENT ORGANIZATIONS**

- CHILDREN WITH PRENATAL ALCOHOL SYNDROME (PAS) / FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDER (FASD) - THIS APPLIES TO EVERYONE.....77
- ANGEL'S CARE.....79
- REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE».....81

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ / TOPICAL ISSUES OF NEONATOLOGY ORGANIZATION AND PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE

УДК: 616-053.32:616.831

DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1

О.С. Яблонь<sup>1</sup>, Т.В. Бондаренко<sup>1</sup>,  
В.О. Власенко<sup>1</sup>, Н.М. Бедрій<sup>1</sup>,  
Н.А. Шовкопляс<sup>2</sup>

УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ  
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ  
ДІТЕЙ - ПАЦІЄНТІВ ВІДДІЛЕННЯ  
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Вінницький національний медичний університет  
імені М.І. Пирогова<sup>1</sup>  
Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька  
міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини»<sup>2</sup>  
(м. Вінниця, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Прогрес репродуктивних і перинатальних технологій призвів не лише до зростання кількості передчасно народжених дітей та збільшення показників виживання, але й до збільшення частоти ускладнень. Захворювання нервової системи займають провідну роль у структурі захворювань передчасно народжених немовлят. Ранній початок позаутробного життя сприяє порушенню фізіологічних процесів дозрівання головного мозку, збільшуючи ризик неврологічних ускладнень.

**Мета дослідження.** Встановити частоту та структуру ураження головного мозку у передчасно народжених дітей – пацієнтів відділення інтенсивної терапії.

**Матеріали і методи дослідження.** Оцінено показники летальності та захворюваності передчасно народжених дітей – пацієнтів відділення інтенсивної терапії, які народилися у 2019-2020 та перших 3 кварталах 2021 року. Встановлено частоту уражень нервової системи у передчасно народжених немовлят, а саме наявність внутрішньошлуночкових крововиливів різних ступенів важкості, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, перивентрикулярної лейкомаляції, гідроцефалії. Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою системи програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (14.0.6024.1000) SP 1 MSO (14.0.6023.1000).

**Результати дослідження.** У 2021 році зросла кількість передчасно народжених дітей з масою тіла < 1500 г порівняно з 2019 роком. Виявлено зменшення показників летальності передчасно народжених дітей – пацієнтів відділення інтенсивної терапії. Найбільш поширеними патологіями передчасно народжених дітей залишаються респіраторний дистрес синдром та ураження нервової системи. Аналіз отриманих даних показав, що у структурі неврологічної патології у передчасно народжених дітей домінують гіпоксично-ішемічна енцефалопатія та внутрішньошлуночкові крововиливи.

**Висновки.** На тлі зменшення показників летальності зростають кількість та важкість внутрішньошлуночкових крововиливів у передчасно народжених дітей.

**Ключові слова:** передчасно народжені діти; неонатальне ураження головного мозку; внутрішньошлуночкові крововиливи; перивентрикулярна лейкомаляція.

### Вступ

Кількість передчасно народжених дітей щороку має тенденцію до зростання [13]. Останні досягнення в сфері інтенсивної терапії новонароджених (ІТН) значно покращили виживання серед передчасно народжених немовлят. Розвиток перинатальної медицини та прогрес репродуктивних технологій призвів не лише до зростання кількості передчасно народжених дітей та збільшення показників виживання, але і до збільшення частоти ускладнень.

Проблема перинатального ураження головного мозку серед немовлят залишається актуальною впродовж багатьох років, адже і досі відсутній єдиний підхід щодо діагностики та лікування даної патології у передчасно народжених дітей. При цьому останні дослідження, присвячені вивченню неврологічних розладів у дітей, які народились передчасно демонструють високі показники за-

хворюваності та смертності. 15–35 % смертельних випадків серед передчасно народжених дітей спричинені ураженням головного мозку [9, 11]. Частота перивентрикулярного (ПВК) та внутрішньошлуночкового крововиливу (ВШК), як прояву неонатального ураження головного мозку у передчасно народжених, зростає пропорційно до зменшення терміну гестації та маси тіла дитини про народженні. Більше половини новонароджених з екстремально малою масою тіла (ЕММТ) мають внутрішньошлуночкові крововиливи II-IV ступеня [14]. Ранній початок позаутробного розвитку сприяє порушенню фізіологічних процесів дозрівання головного мозку, збільшуючи ризик неврологічних ускладнень, навіть за відсутності задокументованих органічних уражень центральної нервової системи. Так, немовлята, народжені у терміні гестації < 28 тижнів, мають у 8 разів вищий показник інвалідності, ніж інші передчасно народжені

діти. Серед дітей з надзвичайно малою масою тіла переважна більшість вже у ранньому дитячому віці страждають на стійкі нейро-моторні та сенсорні дефіцити. Окрім того, вони достовірно частіше потребують неврологічної реабілітації та мають нижчі показники нервово-психічного розвитку [8].

**Мета дослідження** – встановити частоту та структуру ураження головного мозку у передчасно народжених дітей, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії.

### Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучено 306 дітей, які народилися у 2019-2020 та перших 3 кварталах 2021 років та перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та виходжування недоношених та хворих новонароджених КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр Матері та Дитини» (ВІТВНХН). Лікарня є перинатальним центром II рівня.

Ми оцінили показники летальності та захворюваності передчасно народжених дітей-пацієнтів ВІТВНХН. Провели ретроспективний аналіз час-

оти уражень нервової системи у недоношених немовлят, а саме наявність ВШК різних ступенів важкості, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ), гідроцефалії та інших порушень церебрального кровообігу.

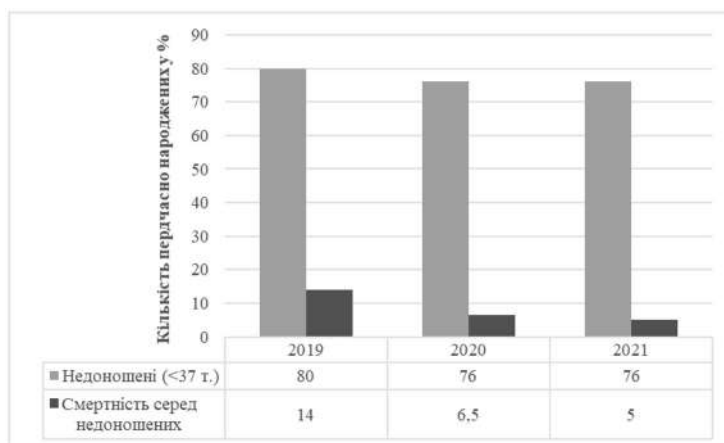
Внесення та обробка даних для отримання результатів дослідження проводилася за допомогою системи програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (14.0.6024.1000) SP 1 MSO (14.0.6023.1000).

Заключення комісії біоетики. Дослідження дозволене комітетом з біоетики при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова.

### Результати дослідження

Динаміка передчасно народжених дітей-пацієнтів ВІТВНХН КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «ЦМ та Д» представлені на рис. 1.

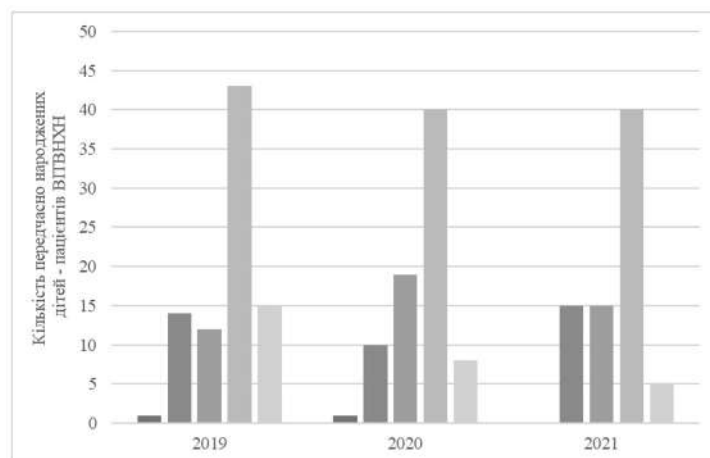
Аналіз показників роботи ВІТВНХН показав, що у 2019 р. 80 % пацієнтів були передчасно народженими, а у 2020 і 2021 рр. – 76 %. Летальність передчасно народжених дітей зменшилася майже втричі – від 14 % у 2019 році до 5 % у 2021 році та спостерігається переважно у дітей з НММТ.



**Рис. 1. Динаміка дітей, які народилися передчасно та їх летальність у ВІТВНХН КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «ЦМтаД» протягом 2019-2021 рр.**

Результати дослідження показали залежність між показником летальності та терміном гестації новонародженого: чим нижчий гестаційний вік, тим

вища летальність. Показник летальності серед дітей з НММТ знизився від 80 % у 2019 р. до 45 % у 2020 р. та 27 % у 2021 р.



Маса тіла	2019 р.	2020 р.	2021 р.
<500 г	1 (1 %)	1 (1 %)	0
500 – 999 г	14 (17 %)	10 (13 %)	15 (20 %)
1000-1499 г	12 (14 %)	19 (25 %)	15 (20 %)
1500-2499 г	43 (50 %)	40 (51 %)	40 (53 %)
>2500 г	15 (18 %)	8 (10 %)	5 (7 %)

**Рис. 2. Розподіл передчасно народжених дітей – пацієнтів ВІТВНХН за масою тіла**

Розподіл передчасно народжених дітей за масою тіла представлений на рисунку 2. Встановлено, що протягом останніх трьох років кількість передчасно народжених дітей – пацієнтів ВІТВНХН з масою тіла <1500 г має тенденцію до зростання: від 32% у 2019 до 40% у 2021 р. Кожна друга передчасно народжена дитина–пацієнт ВІТВНХН мала масу тіла в межах 1500-2500 г. Цей показник був сталим протягом 2019-2021 рр.

Серед патологій, які зустрічалися у передчасно

народжених дітей, на першому місці – розлади дихальної системи, а саме респіраторний дистрес синдром (РДС) та вроджена пневмонія. Дані захворювання зустрічалися у 28 % передчасно народжених дітей–пацієнтів ВІТВНХН у 2019 р., у 24% пацієнтів в 2020 р. та у 33% в 2021 р. Виявлено зростання кількості інфекцій, специфічних для перинатального періоду з 18% у 2019 р. до 22 % у 2021р. Кількість передчасно народжених дітей з жовтяницею коливалась в межах 18-25% протягом 2019-2021 років.

**Таблиця 2**

**Структура неврологічної патології у передчасно народжених дітей – пацієнтів ВІТВНХН**

Захворювання нервової системи у передчасно народжених дітей	2019	2020	2021
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	6 (7 %)	20 (26 %)	21 (28 %)
Перивентрикулярна лейкомаляція	1 (1 %)	7 (9 %)	5 (7 %)
Внутрішньошлуночкові крововиливи	13 (15 %)	16 (21 %)	13 (17 %)
I-II ст.	13 (100 %)	13 (81 %)	10 (77 %)
III-IV ст.	0	3 (19 %)	3 (23 %)
Постгеморагічна вентрикулодилатація	0	3 (4 %)	2 (3 %)

Аналіз структури захворювань нервової системи показав, що найчастішими патологіями нервової системи у передчасно народжених дітей є гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) та внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) різного ступеня важкості. Кількість випадків ГІЕ, набряки головного мозку без ВШК та енцефаломалії, збільшилась від 7 % у 2019 р. до 26 % у 2020 р. та 28 % у 2021 р. Кількість ВШК у 2020 порівняно з 2019 р. зросла на 6 %. Протягом останніх 2 років кожна п'ята передчасно народжена дитина, яка перебувала у ВІТВНХН мала внутрішньошлуночкові крововиливи. Спостерігається зростання частоти важких ВШК. Так, у 2019 р. не було зафіксовано випадків важких ВШК, у 2020 р. виявлено 19 % ВШК III-IV ступеня, а у 2021 р. 23 % ВШК були III-IV ступеня. Виявлено, що кількість ВШК III-IV ступеня зростає відповідно до зменшення летальності. Розвиток постгеморагічної вентрикулодилатації спостерігався у кожному випадку важкого ВШК у 2020 році, та у 2 з 3 випадків у 2021 році. Перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ) у передчасно народжених дітей у 2019 році зустрічалася лише у 1 % передчасно народжених дітей – пацієнтів ВІТВНХН, тоді як у наступні роки її частка зросла до 7–9 %.

### Обговорення результатів

Летальність новонароджених з масою менше 1000 г у багатьох розвинених країнах світу коливається від 20 до 50% залежно від рівня розвитку перинатальної медицини. Наприклад, в Японії, Швеції, США, Китаї даний показник становить близько 20 %. В той час, як у Франції, Швейцарії та Індії - більше 40 %. [1,11,12]. Згідно даних українських дослідників, смертність передчасно народжених дітей з НММТ становить майже 50%.

Смертність передчасно народжених дітей–пацієнтів ВІТВНХН з НММТ відповідає значенням розвинених країн світу. Водночас, динаміка показника суттєво відрізнялась у 2019 та 2021 рр. (80 % та 27%). Такий прогрес у показниках летальності надзвичайно недоношених немовлят може бути пов'язаний із застосуванням сучасних технологій, особливостями надання перинатальної допомоги, зокрема проведенням антенатальної стероїдної профілактики, вибором методу родорозрішення, наданням якісної реанімаційної допомоги та адекватним менеджментом в ранньому неонатальному періоді [2].

У структурі захворюваності передчасно народжених дітей як в Україні, так і у світі домінує РДС. Це підтверджує 10-річний ретроспективний аналіз проведений в Голландії та загальнонаціональне когортне дослідження, проведене у Кореї [5, 7]. Частота РДС зростає відповідно до зменшення терміну гестації дитини і знаходиться в межах 30-60 %. При цьому РДС мають до 90 % новонароджених з НММТ. В результаті аналізу роботи ВІТВНХН виявлено низький показник частоти даного захворювання. Активне впровадження антенатальної стероїдної профілактики та раннє введення препаратів сурфактанту сприяє зниженню частоти РДС [3, 6].

Захворювання нервової системи є провідними патологічними станами у передчасно народжених дітей. У структурі неврологічної патології недоношених новонароджених домінують ВШК. У США їх частота становить близько 20 %. Кількість та важкість ВШК збільшуються обернено пропорційно гестаційному віку дитини [4, 10]. Згідно даних 2017 р. в Україні 11 % передчасно народжених дітей мали ВШК I-II ступеня, а 3-5 % - ВШК III-IV ступеня. Пе-

реважна більшість важких ВШК зафіксовані у дітей з надзвичайно малою масою тіла [2]. ПВЛ діагностують у 7 % передчасно народжених дітей у США [10]. В Корей 3 з 4 недоношених немовлят з надзвичайно малою масою тіла мають ВШК різного ступеня важкості, з них майже у половини спостерігались ускладнення у вигляді постгеморагічної гідроцефалії [5]. Дослідження передчасно народжених дітей – пацієнтів ВІТВНХН вказує на тенденцію зростання кількості ВШК та ПВЛ на тлі зменшення показників летальності. Також виявлено, що разом із зменшенням летальності наростає частота постгеморагічної вентрикулодилатації, як ускладнення важких ВШК.

#### Висновки:

1. Смертність передчасно народжених дітей –

пацієнтів ВІТВНХН має тенденцію до зниження. Виявлено суттєве зменшення смертності у дітей з НММТ з 80 % у 2019 р. до 27 % у 2021 р.

2. Спостерігається зростання кількості передчасно народжених дітей – пацієнтів ВІТВНХН з масою тіла < 1500 г протягом останніх трьох років.

3. РДС та захворювання нервової системи залишаються найбільш частими патологіями, які зустрічаються у передчасно народжених дітей. Кожна п'ята передчасно народжена дитина, яка перебувала у ВІТВНХН, мала ВШК різного ступеня важкості. У 2021 р. 23% всіх виявлених ВШК були III-IV ст.

**Конфлікт інтересів:** Автори не заявили будь якого конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Відсутні.

#### Література

1. 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.
2. Сарапук ІМ, Павлишин ГА, Боршевська-Корнацка М-К, Кліщ ОВ. Проблеми виходжування передчасно народжених немовлят та можливості їх вирішення. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:23-30. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11479
3. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. Neonatology. 2019;115(4):432-50. doi: 10.1159/000499361
4. Dobryansky DO, Horinets IO, Menshykova AO, Sodomora OO, Matsyura OI. Preconditions for early and late intraventricular hemorrhages in preterm very low birth weight infants. Світ медицини та біології. 2020;3:47-51. doi:10.26724/2079-8334-2020-3-73-47-51
5. Hwang JH, Jung E, Lee BS, Kim EAR, Kim KS. Survival and Morbidities in Infants with Birth Weight Less than 500 g: a Nationwide Cohort Study. J Korean Med Sci[Internet]. 2021[cited 2021 Dec 29];36(31):e206. Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2021.36.e206> doi: 10.3346/jkms.2021.36.e206
6. Меньшикова АО, Добрянський ДО. Особливості перебігу респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених залежно від виду дихальної підтримки. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(3):13-8. doi: 10.24061/2413-4260.VI.3.21.2016.2
7. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. BMJ[Internet]. 2012[cited 2021 Dec 4];345:e7961. Available from: <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e7961.long> doi: 10.1136/bmj.e7961
8. Lugli L, Pugliese M, Plessi C, Berardi A, Guidotti I, Ancora G, et al. Neuroprem: the Neuro-developmental outcome of very low birth weight infants in an Italian region. Ital J Pediatr[Internet]. 2020[cited 2022 Jan 18];46(1):26. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-020-0787-7> doi: 10.1186/s13052-020-0787-7
9. Romeo DM, Ricci M, Picilli M, Foti B, Cordaro G, Mercuri E. Early Neurological Assessment and Long-Term Neuromotor Outcomes in Late Preterm Infants: A Critical Review. Medicina[Internet]. 2020[cited 2022 Jan 15];56(9):475. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/9/475> doi: 10.3390/medicina56090475
10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959
11. Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, Tyson JE. Survival of Infants Born at Periviable Gestational Ages. Clin Perinatol. 2017;44(2):287-303. doi: 10.1016/j.clp.2017.01.009
12. Wang B, Sun J, Sun Y, Li N, Li X, Song X, et al. A clinical analysis of very and extremely low birth weight preterm infants. Am J Transl Res. 2021;13(8):9395-403.
13. World Health Organization, March of Dimes, The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. 2012. ISBN: 978 92 4 150343 3 [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241503433/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241503433/en/)
14. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. N Engl J Med. 2017;376(7):617-28. doi: 10.1056/NEJMoa1605566

#### BRAIN INJURY IN PRETERM INFANTS - PATIENTS OF THE DEPARTMENT OF INTENSIVE THERAPY OF NEWBORN

*O.S. Yablon<sup>1</sup>, T.B. Bondarenko<sup>1</sup>, V.O. Vlasenko<sup>1</sup>, N.M. Bedriy<sup>1</sup>, N.A. Shovkoplyas<sup>2</sup>*

*Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University<sup>1</sup>,  
Municipal non-profit enterprise «Vinnitsia City Clinical Hospital" Mother and Child Center»<sup>2</sup>  
(Vinnitsia, Ukraine)*

#### Summary

**Introduction.** Advances in reproductive and perinatal technologies have led not only to an increase in the number of premature babies and an increase in survival rates, but also to an increase in the incidence of complications. Nervous system diseases play a leading role in the structure of pathologies of premature infants. Early onset of extrauterine life contributes to the disruption of physiological processes of brain maturation, increasing the risk of neurological complications.

**Objective.** To establish the frequency and structure of brain damage in premature infants-patients of the intensive care unit.

**Materials and methods.** The mortality and morbidity rates of premature infants-patients of the intensive care unit who were born in 2019-2020 and the first 3 quarters of 2021 were estimated. The frequency of lesions of the nervous system in premature infants, namely the presence of intraventricular hemorrhages of varying severity, hypoxic-ischemic encephalopathy, periventricular leukomalacia, hydrocephalus. Statistical processing of the obtained results was performed



using the software system Microsoft Excel 2010 (14.0.6024.1000) SP 1 MSO (14.0.6023.1000).

**Results.** In 2021, the number of premature babies weighing <1,500 g increased compared to 2019. The decrease in mortality rates of premature infants-patients of the intensive care unit was revealed. The most common pathologies of premature infants are respiratory distress syndrome and lesions of the nervous system. Analysis of the obtained data showed that the structure of neurological pathology in premature infants is dominated by hypoxic-ischemic encephalopathy and intraventricular hemorrhage.

**Conclusions.** Against the background of declining mortality rates, the number and severity of HSV in premature infants are increasing.

**Key words:** Premature Babies; Neonatal Brain Damage; Intraventricular Hemorrhage; Periventricular Leukomalacia.

**Контактна інформація:**

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

**E-mail:** oyablon@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-9860-7588>

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>

© О.С. Яблонь, Т.В. Бондаренко, В.О. Власенко, Н.М. Бедрій, Н.А. Шовкопляс, 2022

**Contact Information:**

**Olga Yablon** – MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine).

**E-mail:** oyablon@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-9860-7588>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>

© O.S. Yablon, T.V. Bondarenko V.O. Vlasenko, N.M. Bedriy, N.A. Shovkoplyas, 2022

Надійшло до редакції 29.01.2022 р.

Підписано до друку 15.02.2022 р.

---

УДК: 378.147.091.33-027.22:006.35(100)ISO  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.2

## ПРАКТИЧНА ОРІЄНТОВАНІСТЬ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ З ПОЗИЦІЇ ІНТЕГРАЦІЇ В ЄДИНИЙ ОСВІТНІЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПРОСТІР

*Н.І. Ковтюк, О.С. Годованець*

Буковинський державний медичний університет  
(м. Чернівці, Україна)

**Резюме.** На сьогоднішній день відбувається активна інтеграція нашої країни в єдиний освітній Європейський простір, яка полягає у реформуванні та модернізації вищої освіти через сучасні технології реорганізації навчального процесу, результатом яких є підвищення якості навчання. Інтеграційні процеси мають неоднозначний характер, мають безліч різноманітних проблем, найважливіша серед яких – проблема уніфікації національних культур і національних систем освіти, втрата національної ідентичності за втратою освітнього, культурного, національно-етнічного різноманіття світу. Підготовка майбутніх лікарів на рівні міжнародних стандартів є одним із найважливіших стратегічних завдань вищої освіти України.

Методологія навчання передбачає проєктовану викладачем модель навчально-професійної діяльності, яка реалізується як сукупність конкретних прийомів, дій та операцій. Метод навчання з позицій викладання педіатричних дисциплін – це спосіб спільної діяльності лікаря-педагога та студента, спрямований на реалізацію цілей та цінностей, що визначають становлення особистості майбутнього лікаря та оволодіння ним основ професійної діяльності. Відповідно виникає потреба в сприянні покращенню якості практичних знань та навичок майбутніх спеціалістів. Якими б не були корисними дистанційні технології, основними на клінічній кафедрі були і залишаються методи класичної вітчизняної медичної школи. Саме навчання біля ліжка хворого дозволяє студенту краще відчувати атмосферу майбутньої професії. Аналіз та оцінка досягнутого здійснюються за допомогою засобів педагогічного контролю та самоконтролю, що дозволяють досить точно виявляти рівень та якість засвоєних студентами знань, умінь та навичок, ступінь сформованості навчальних дій, а також «внутрішніх» природжень, пов'язаних з індивідуальними особливостями розуміння студентом змісту навчання та під його впливом осмислення себе самого, своїх змін. Надзвичайно важливо, щоб студенти розуміли функції педагогічного контролю, щоб вони могли співпрацювати з викладачами та сприяти вдосконаленню освітнього процесу. Якість підготовки студента-медика – основний показник ефективності роботи кафедри, факультету та вишу загалом. Це безпосередньо впливає на рейтинг того чи іншого медичного вузу, а також системи медичної освіти в Україні.

**Ключові слова:** медична освіта; дистанційне навчання; медичні заклади освіти.

На сьогоднішній день бурхливими темпами відбувається інтеграція нашої країни в єдиний освітній Європейський простір, яка полягає у реформуванні та модернізації вищої освіти через сучасні технології реорганізації навчального процесу, результатом яких є підвищення якості навчання [1]. Підготовка майбутніх лікарів на рівні міжнародних стандартів є одним із найважливіших стратегічних завдань вищої освіти України [2,3]. Інтеграційні процеси мають неоднозначний характер, мають безліч різноманітних проблем, найважливіша серед яких – проблема уніфікації національних культур і національних систем освіти, втрата національної ідентичності за втратою освітнього, культурного, національно-етнічного різноманіття світу [4,5,6].

Проблема пошуку та вибору методів навчання у вищих медичних закладах освіти на сьогоднішній день постала першочерговою. Зокрема, враховуючи впровадження складання студентами нового об'єктивного структурованого клінічного іспиту (ОСКІ) як невід'ємної частини перевірки якості знань студентів і володіння практичними навичками. Все це зумовлює підвищення уваги та зростання вимог до питання якості професійної підготовки майбутніх лікарів. Незважаючи на те, що масовості набуло використання в навчальному процесі електронних засобів освіти (створені сервери дистанційного навчання, які наповненні тестовими завданнями, аудіо та відеоматеріалами), роль та значення здобуття практичних навичок останнім часом зна-

чно зросли [2,7]. Випускник вузу зобов'язаний володіти конкретним об'ємом практичних навичок та вмій. Робота лікаря – це безпосередньо спілкування, обстеження хворого, вибір тактики, діагностики та лікування, що базується на практичних вміннях та клінічному мисленні [4,8].

У сучасному світі, навіть звичні методи в контексті особистісно орієнтованої педагогіки набувають іншого забарвлення, за їх допомогою реалізуються гуманітарні цілі та цінності, які сприяють осмисленню навчання, видозмінюються ролі учасників педагогічного процесу. На сьогодні викладач стає помічником студентів - його мета як донесення знань, методик, прийомів, так й формування особистісної зрілості майбутніх лікарів. Незважаючи на швидкий технічний прогрес науки і техніки, безпосереднє спілкування завжди викликає у студентів живий інтерес.

У навчальній ситуації при викладанні педіатричних дисциплін діалог здійснюється в тріаді «лікар-педагог – пацієнт – студент-майбутній лікар», де перший виступає як експерт, який запрошує студента до проведення аналізу та оцінки і показує йому, що дослідження проблеми включає не тільки виявлення симптомів, аналізу анамнезу захворювання, трактування об'єктивних даних огляду (опитування, обстеження), а й розуміння їх ціннісно-сміслових підстав та причин. У цьому лікар-педагог неминуче стикається з особливістю гуманістичного підходу – визнанням складності, суперечливості, постійної мінливості та

неповторності.

Метод навчання з позицій викладання педіатричних дисциплін – це спосіб спільної діяльності лікаря-педагога та студента, спрямований на реалізацію цілей та цінностей, що визначають становлення особистості майбутнього лікаря та оволодіння ним основ професійної діяльності.

Від самого початку метод навчання існує як проєктована викладачем модель навчально-професійної діяльності, який реалізується практично як сукупність конкретних прийомів, дій та операцій. Наприклад, метод розв'язання задачі складається з різних прийомів:

- виділення суттєвих та несуттєвих симптомів захворювання;
- формування навчальних гіпотез у вигляді рипущення діагнозу;
- докази (обґрунтування діагнозу, способи лікування, профілактики);

- формулювання висновків, узагальнень та ін.

У практиці медичної освіти широко використовується термін «активні методи навчання». Серед таких методів навчання у медичних вузах виділяються:

- лабораторні практикуми (вивчення матеріальних та матеріалізованих об'єктів; препаратів, муляжів, приладів, макетів, фантомів);
- вирішення клінічних завдань, виконання мануальних дій на моделях чи пацієнтах (навички пальпації, перкусії, аускультатії, зупинка кровотечі, штучне дихання тощо);
- навчальні рольові, ділові ігри;
- навчально-дослідницька робота студентів.

Відповідно виникає потреба в сприянні покращенню якості практичних знань та навичок майбутніх спеціалістів. Враховуючи, що при вивченні пропедевтичної педіатрії на 3-му курсі закладаються основи практичної діяльності лікаря, навчальний процес спрямовується на поглиблене засвоєння як теоретичних, так і практичних основ дисципліни. Кожний етап навчального процесу по оволодінню практичними навичками тісно пов'язаний з іншим. Наступне базується на попередньому і готує ґрунт для засвоєння нового.

Робота на практичному занятті складається з визначення рівня теоретичної підготовки та самостійної роботи, де головна роль відводиться роботі студента біля ліжка хворого під контролем викладача. Акцентується увага на методиці проведення опитування дитини в залежності від віку. Далі переходять до послідовного об'єктивного обстеження по системам та органам (в залежності від тематики заняття), визначення показників фізичного та психо-моторного розвитку дитини. Зібрана інформація фіксується у письмовій формі. Індивідуально кожним студентом формується заключення у вигляді «посиндромного» діагнозу. Обсяг викладеного навчального матеріалу збільшується по мірі проходження тем занять відповідно до навчальної програми. Письмова фіксація самостійно виконаної роботи сприяє кращому засвоєнню матеріалу та формуванню практичних навичок по веденню медичної документації. Викладач має додаткову можливість систематично контролювати рівень знань студентів по кожній темі, бачити засвоєння матеріалу, слабкі місця на які потрібно звернути більше уваги при подаль-

шому проведенні заняття.

Якими б не були корисними дистанційні технології, основними на клінічній кафедрі були і залишаються методи класичної вітчизняної медичної школи. Саме навчання біля ліжка хворого дозволяє студенту краще відчувати атмосферу майбутньої професії. Тим не менш, ці умови дещо відрізняються від умов минулого століття. По-перше, збільшилася кількість студентів, що ускладнює роботу цілою групою в невеликій лікарняній палаті. По-друге, сучасний студент відрізняється від своїх ровесників минулого століття. Занадто багато відволікаючих факторів (насамперед різноманітних гаджетів) і зовсім інша рефлексія. Нерідко можна відзначити, що не всі студенти однаково зацікавлені в тому, що відбувається на занятті. У результаті може скластися ситуація, що 100% групи реально перебувають у палаті, а працює лише половина чи третина студентів. У такій ситуації навіть перевірені часом методи навчання вимагають модифікації.

Як модель проблемного навчання нами досить широко використовується командний метод. При цьому група студентів ділиться на підгрупи (по 3-4 особи) та отримує конкретне завдання (наприклад, виставити попередній діагноз та скласти план обстеження). У цьому випадку всі студенти тією чи іншою мірою залучені до процесу збирання інформації (анамнез, фізикальне обстеження). У палаті вони самостійно спілкуються з пацієнтами, а у навчальній кімнаті активно обговорюють отримані дані (мозковий штурм). Зазвичай на цю роботу відводиться одна навчальна година (30 хв. - спілкування та обстеження пацієнта, 15 хв. - обговорення в команді). Регламентація за часом дуже дисциплінує студентів. З моменту отримання завдання вони миттєво активізуються та беруться до справи. Згодом команда обирає одного студента з членів свого тимчасового колективу, який повідомляє конкретний клінічний випадок. При цьому інші члени команди також беруть участь в обговоренні, допомагаючи лідеру команди. Безумовно, студентам не завжди вдається відразу повною мірою засвоїти компетенції. На завершальному етапі зростає роль викладача, який виступає в цьому випадку більше як наставник, ніж керівник. Зазвичай на занятті вдається розібрати щонайменше 3 клінічні ситуації. Таким чином досягається підвищення мотивації, відповідальності, критичності мислення та зростання самостійності студентів. Як правило, подібна форма навчання викликає чималий інтерес серед майбутніх лікарів. При цьому студенти особисто переконуються у своїх освітніх прогалинах і чітко усвідомлюють необхідність подальшого професійного та особистісного зростання (що надзвичайно важливо!).

Аналіз та оцінка досягнутого здійснюються за допомогою засобів педагогічного контролю та самоконтролю, що дозволяють досить точно виявляти рівень та якість засвоєних студентами знань, умінь та навичок, ступінь сформованості навчальних дій, а також «внутрішніх» прирощень, пов'язаних з індивідуальними особливостями розуміння студентом змісту навчання та під його впливом осмислення себе самого, своїх змін. У

цьому складному процесі оцінка є лише умовна та може бути замінена рейтинговим балом, укладанням готовності (або не готовності) до практичної діяльності.

Надзвичайно важливо, щоб студенти розуміли функції педагогічного контролю, щоб вони могли співпрацювати з викладачами та сприяти вдосконаленню освітнього процесу. Як свідчить практика, найчастіше педагогічний контроль призводить до відчуження між викладачами та студентами, до виникнення психологічних бар'єрів та взаємної недовіри.

До функцій педагогічного контролю належать:

- мотиваційна функція – педагогічний контроль заохочує освітню діяльність студентів та стимулює її продовження;
- діагностична функція – педагогічний контроль дозволяє виявити рівень підготовки та встановити причини успіху чи невдачі студентів;
- навчальна функція – педагогічний контроль дозволяє виявити, систематизувати, уточнити набуті знання, вміння, навички;
- виховна функція – формує самосвідомість студента та його самооцінку у навчальній діяльності, необхідне ставлення до предмета та професії, відповідальне ставлення до занять; спонукає до розвитку своїх здібностей, тобто особистісного та професійного зростання.

Якість підготовки студента-медика – основний показник ефективності роботи кафедри, факультету та вишу загалом. І це безпосередньо впливає на рейтинг того чи іншого медичного вузу, а також системи медичної освіти в Україні.

У медичних вишах України найбільш поширені такі форми навчання: лекції, практичні заняття, самостійна робота студентів під контролем викладача, виробнича практика.

У вік новітніх інформаційних технологій лекції, як і раніше, залишаються однією з провідних форм навчання в медичному вузі. Замінити живе спілкування лектора зі студентами не вдається навіть інтернету, що став таким популярним. Однак стародавній вираз «*viva vox docet*» («живий голос вчить») залишається вірним тільки в тих випадках, коли лектор використовує живу мову, а не академічну мову дисертацій, що теоретизована і не торкається внутрішнього світу слухачів.

Базою реалізації достовірної системи контролю є всебічне використання комп'ютерів, технічних аудіовізуальних систем та сучасні форми її здійснення, що відображають умови професійної діяльності лікаря, а саме імітаційні ділові ігри, які також з успіхом можуть впроваджуватися на базі комп'ютерної техніки. Комп'ютер не може замінити викладача, але він підвищує рівень, ступінь об'єктивності оцінок та висновків, робить знання доступними для кожного студента з урахуванням його особистісних особливостей, індивідуального стилю діяльності, темпу навчання.

Що виявляє викладач у ході контрольно-оцінювальних процедур? Як експерт та наставник, він виділяє показники навчальної та майбутньої лікарської діяльності студента: рівень сформованості основ професійної діяльності, ступінь мотивації до конкретного предмета, дисципліни та професії загалом, рівень інтелектуального, пси-

хологічного, морального розвитку студентів з урахуванням їх індивідуальних особливостей та характеру міжособистісних відносин.

У медичному виші особливе місце займають клінічні лекції, які здавна використовувалися лекторами-клініцистами як особлива форма розвитку клінічного мислення, співучасті студентів у постановці діагнозу, встановлення атмосфери довіри, партнерських відносин, дотримання принципів етики та деонтології.

В історії медицини назавжди залишаться пам'ятні імена найкращих лекторів:

М.Я. Мудрова, Н.І.Пирогова, С.П. Боткіна, Н.В. Скліфосовського, В.А. Опеля, В. І. Воячека та ін.

Вперше прагнення виступати з лекціями та слухати їх виникло у Стародавній Греції; лекції отримали розвиток у Стародавньому Римі та широко використовувалися як основна форма навчання у Середньовіччі. Успішне та виправдане їх існування триває й досі. Слово «лекція» походить від латинського кореня «*lection*» («читання»), що відображало початкову методику її проведення як читання текстів першоджерел, іноді з невеликими коментарями.

Поступово лекція, відбиваючи моральну позицію автора, стала використовуватися для систематичного викладу наукових знань і впливу на аудиторію для формування певного світогляду. Наданий час у медичному вузі читання лекції у навчальному процесі необхідно у таких випадках:

- при появі нових напрямів у науці, які не встигли увійти до підручників;
- коли потрібна відома корекція вже описаного у підручниках матеріалу;
- за наявності суперечливих підходів, у яких студентам важко розібратися самостійно.

Лекція завжди вважалася найефективнішою формою емоційного впливу, спрямованого на становлення професійної самосвідомості та власної позиції, деонтологічне виховання особистості, формування осмисленого ставлення до професійної підготовки. Наголосимо на перевагах лекції: творче безпосереднє спілкування лектора з аудиторією, співтворчість, емоційна взаємодія, економний спосіб залучення студентської аудиторії до нових досягнень науки, спосіб мотивації до подальшої самостійної роботи.

Щодо вищої медичної освіти критеріями продуктивності лекції можна вважати:

- науковість, інформативність, доказовість, аргументованість змісту; наявність яскравих, переконливих прикладів, фактів;
- переважне використання проблемної форми пред'явлення матеріалу;
- чітка структура та логіка його розкриття;
- методична грамотність - постановка мети та актуалізація проблеми, виділення головного та другорядного, підведення до висновків, використання зворотного зв'язку, роз'яснення, запис нових термінів, використання засобів наочності;
- емоційність взаємодії з аудиторією, створення умов для активізації мислення, використання парадоксальних прийомів, ефекту новизни, цікавості, елементів дискусії, постановка питань дослідницького характеру та залучення студентів до

«лабораторії» клінічного мислення;

- наявність у змісті гуманітарних цілей та цінностей.

### Висновки

Якість освіти є найважливішим критерієм результативності вищої освіти та найважливішим чинником інтеграції України у єдиний європейський освітній простір. Процеси інтеграції у сфері освіти відбуваються під значним впливом глобалізації, однією з форм прояви якої, власне, і є інтеграція. Інтеграційні процеси мають неоднозначний характер, мають безліч різноманітних проблем, найважливіша серед яких – проблема уніфікації національних культур і національних систем освіти, втрата національної ідентичності за втратою освітнього, культурного, національно-етнічного різно-

маніття світу. Саме тому для України важливим є інтеграція в єдиний освітній простір, у тому числі, на основі вивчення досвіду різних країн, введення міжнародних стандартів якості освіти та прийняття державних освітніх стандартів вищої професійної освіти, що базуються на компетентнісному підході. Одночасно важливим і актуальним завданням, що стоїть перед системою медичної освіти, залишається збереження кращих досягнень і традицій власної освітньої системи зі збереженням національної та культурної ідентичності.

**Джерела фінансування.** Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

### Література

1. Вашук ФГ. Інтеграція в європейський освітній простір: здобутки, проблеми, перспективи. Ужгород: ЗакДУ; 2011. 560 с.
2. Горшунова НК. Инновационные технологии в подготовке врача в системе непрерывного профессионального образования. *Фундаментальные исследования*. 2009;2:86-8.
3. Демешкант НА. Європейський вектор модернізації процесу підготовки сучасного фахівця. *Народна освіта* [Інтернет]. 2020[цитовано 2022 Лют 17]. Доступно: [https://www.narodnaosvita.kiev.ua/?page\\_id=2696](https://www.narodnaosvita.kiev.ua/?page_id=2696) посилання не спрацьовує
4. Кручек ОА. Інтеграція національної освіти у європейський освітній простір: проблеми та перспективи розвитку. *Sciences of Europe* [Інтернет]. 2021[цитовано 2022 Січ 9];70:13-9. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/integratsiya-natsionalnoyi-osviti-u-evropeyskiy-osvitniy-prostir-problemi-ta-perspektivi-rozvitku/viewer>
5. Мальцева АН. Современные методы в учебном процессе медицинского вуза. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;4:13-8.
6. Яворская СД, Николаева МГ, Болгова ТА, Горбачева ТИ. Инновационные методы обучения студентов медицинского вуза. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4:172.
7. Князева ЛИ, Князева ЛА, Горяйнов ИИ, Степченко МА, Мещерина НС, Борисова НА. Педагогические технологии в учебном процессе кафедры медицинского вуза. *Высшее образование в России* [Інтернет]. 2017;3(210):146-50. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/pedagogicheskie-tehnologii-v-uchebnom-protsesse-kafedry-meditsinskogo-vuza>
8. Хамитов РФ, Пальмова ЛЮ, Булатов СА. "Стандартизированный пациент" в подготовке будущих врачей. Кишинев: Palmarium academic publishing; 2012. 68 с.

## PRACTICAL ORIENTATION OF STUDENTS' EDUCATION FROM THE POSITION OF INTEGRATION INTO THE SINGLE EDUCATIONAL EUROPEAN SPACE

*N.I. Kovtyuk, O.S. Godovanets*

**Bukovynian State Medical University  
(Chernivtsi, Ukraine)**

### Summary

Today, our country is actively integrating into the single European educational space, which consists in reforming and modernizing higher education through modern technologies of reorganization of the educational process, which results in improving the quality of education. Integration processes are ambiguous, have many different problems, the most important of which is the problem of unification of national cultures and national education systems, loss of national identity and loss of educational, cultural, national and ethnic diversity of the world. Training future doctors at the level of international standards is one of the most important strategic tasks of higher education in Ukraine.

The teaching methodology involves a model of educational and professional activities designed by the teacher, which is implemented as a set of specific techniques, actions and operations. The method of teaching from the standpoint of teaching pediatric disciplines is a way of joint activities of a doctor-teacher and a student, aimed at achieving the goals and values that determine the formation of the future doctor's personality and mastering the basics of professional activity. Accordingly, there is a need to help improve the quality of practical knowledge and skills of future professionals. No matter how useful remote technologies are, the methods of the classical domestic medical school were and remain the main ones at the clinical department. Studying at the patient's bedside allows the student to better feel the atmosphere of the future profession. Analysis and evaluation of achievements is carried out with the help of pedagogical control and self-control, which allows to accurately identify the level and quality of knowledge, skills and abilities acquired by students, the degree of formation of educational activities and "internal" increments learning and under its influence understanding of oneself, one's changes. It is extremely important that students understand the functions of pedagogical control, so that they can cooperate with teachers and contribute to the improvement of the educational process. The quality of medical student training is the main indicator of the effectiveness of the department, faculty and the university in general. This directly affects the rating of a medical university, as well as the system of medical education in Ukraine.

**Key words:** Medical Education; Distance Learning; Medical Educational Institutions.

**Контактна інформація:**

**Ковтюк Наталія Іванівна** – д.мед.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** [nkovtyuk@gmail.com](mailto:nkovtyuk@gmail.com)  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7917-5003>  
**Researcher ID:** <https://publons.com/researcher/B-4361-2017/>

**Годованець Олексій Сергійович** – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** [godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua](mailto:godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua)  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1474-7642>  
**Researcher ID:** <https://publons.com/researcher/2163843/oleksii-godovanets/>

© Н.І. Ковтюк, О.С. Годованець, 2022

**Contact Information:**

**Nataliya Kovtyuk** – MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** [nkovtyuk@gmail.com](mailto:nkovtyuk@gmail.com)  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7917-5003>  
**Researcher ID:** <https://publons.com/researcher/B-4361-2017/>

**Oleksii Godovanets** – PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** [godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua](mailto:godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua)  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1474-7642>  
**Researcher ID:** <https://publons.com/researcher/2163843/oleksii-godovanets/>

© N.I. Kovtyuk, O.S. Godovanets, 2022

Надійшло до редакції 15.01.2022 р.  
Підписано до друку 01.03.2022 р.

---

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

УДК: 614.21:616-053.31-083.98:616.89-008.895  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.3

ОЦІНКА МАТЕРИНСЬКОГО СТРЕСУ  
У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ

Г.А. Павлишин<sup>1</sup>, І.М. Саранук<sup>1</sup>,  
У.В. Сатурська<sup>1</sup>, Н.В. Скубенко<sup>2</sup>,  
Т.Ю. Зайцева<sup>1</sup>

Тернопільський національний медичний  
університет імені І.Я. Горбачевського  
МОЗ України<sup>1</sup>,

Комунальне некомерційне підприємство  
«Тернопільський обласний клінічний  
перинатальний центр «Мати і дитина»  
Тернопільської обласної ради<sup>2</sup>  
(м. Тернопіль, Україна)

**Резюме.** Передчасне народження дитини, яка потребує госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), може бути дуже стресовим для батьків.

**Метою дослідження** було оцінити рівень стресу у матерів передчасно народжених немовлят у ВІТН та з'ясувати фактори, які його індукують.

**Методи дослідження.** Дослідження включало оцінку рівня материнського стресу у 141 матері передчасно народжених дітей, які лікувались у ВІТН, за допомогою шкали оцінки батьківського стресу: ВІТН (PSS: NICU), яка складається із трьох блоків запитань: звукові та слухові подразники у ВІТН – блок 1 (S1), зовнішній вигляд і поведінка немовляти – блок 2 (S2) та порушення батьківської ролі – блок 3 (S3).

**Результати дослідження.** Загальний рівень стресу у матерів: оцінка за шкалою батьківського стресу становила  $3,38 \pm 0,71$ . Високий рівень стресу відчували 98 (69,5%) матерів. Порушення батьківської ролі було найбільш стресовим ( $4,14 \pm 0,76$ ), водночас, зовнішній вигляд й поведінка немовляти ( $3,43 \pm 0,89$ ), звукові та світлові подразники у ВІТН ( $2,21 \pm 0,97$ );  $p(S1-S2) < 0,001$ ,  $p(S1-S3) < 0,001$ ,  $p(S2-S3) < 0,001$ , також викликали стрес у батьків. Виявлено залежність між рівнем материнського стресу та кількістю візитів у ВІТН ( $p=0,047$ ), а також важкістю стану немовляти (наявність судом у новонароджених ( $p=0,006$ ) та потребою в штучній вентиляції легень ( $p=0,041$ )). Матері, які продовжували годувати немовлят грудьми на момент виписки з лікарні, мали нижчі показники стресу, зокрема, у блоці «Порушення батьківської ролі» ( $p=0,011$ ).

**Висновок.** Матері передчасно народжених дітей, госпіталізованих до ВІТН, відчувають значний стрес, що підтверджено за допомогою стандартизованого опитувальника, з найбільш вираженим показником порушення батьківської ролі. Показники материнського стресу залежать від важкості стану дитини (тривалістю лікування, наявності судом, потреба штучної вентиляції легень), кількості візитів у ВІТН.

**Ключові слова:** материнський стрес у ВІТН; передчасно народжені діти.

### Вступ

Передчасне народження дитини, яка потребує госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), може бути дуже стресовим для батьків [1]. Невизначеність щодо виживання дитини, її подальшого стану здоров'я та якості життя, відчуття втрати контролю над подією, а також необхідність фізичного та емоційного дистанціювання є причиною дистресу, занепокоєння, страху, почуття провини, безпорадності, спричиняють порушення сну та хронічну втому [2-4].

Недоношені новонароджені зазвичай потребують більш тривалого перебування у ВІТН, у зв'язку з чим належать до групи підвищеного ризику нейро-розвиткових порушень порівняно з малюками, народженими в термін [5], що, за даними досліджень, пов'язано з підвищеним рівнем стресу у батьків [6, 7]. Крім того, встановлено, що високий рівень стресу у батьків передчасно народжених дітей має виражений вплив на розвиток та тривалість лікування малюка [8, 9].

У середовищі ВІТН батьки можуть відчувати тривогу у зв'язку з порушенням батьківської ролі: неможливістю вільно контактувати з малюком, самостійно годувати, переодягати та повноцінно доглядати за ним

[10]. Також батьків турбує загроза для життя дитини, нестабільний стан малюка з численним медичним обладнанням, його страждання, біль [11]. Зважаючи на це, батьки, діти яких знаходяться на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, також відчувають стрес, який негативно впливає на їх психологічний стан та психічне здоров'я, погіршує соціально-емоційний розвиток дітей у майбутньому [12-16]. Однак проблемі батьківського стресу у ВІТН не приділяється належна увага, оскільки в основному зосереджуються на хворій новонародженій дитині [17, 18].

**Метою даного дослідження** було оцінити материнський стрес та з'ясувати фактори, які його індукують, у матерів передчасно народжених немовлят, що лікуються у відділенні інтенсивної терапії.

### Матеріал та методи дослідження

Дизайн дослідження та респонденти.

Проспективне дослідження, проведене у відділеннях інтенсивної терапії для новонароджених Тернопільської області, включало оцінку рівня материнського стресу у 141 матері передчасно народжених дітей, які лікувались у ВІТН, за допо-

могою шкали оцінки батьківського стресу: ВІТН (PSS: NICU), розробленої М. Miles [19]. Дана шкала складається з 26 пунктів, розподілених на 3 блоки запитань, які оцінюють стрес матерів, пов'язаний із: звуковими та світловими подразниками у ВІТН – блок 1 (S1), що складається з 5 пунктів, зовнішнім виглядом і поведінкою немовляти – блок 2 (S2) – складається з 14 пунктів, та порушенням батьківської ролі – блок 3 (S3) – складається з 7 пунктів. За шкалою Лайкерта (Likert scale) батьки повинні були оцінити від 1 до 5, наскільки стресовим для них був досвід, описаний у кожному пункті. Оцінка «1» - даний фактор не викликає стресу, а «5» – надзвичайно виражений стрес. НД (немає досвіду) відповідає ситуації, яку мати до цього моменту не переживала, і відповідний пункт не був взятий до уваги при аналізі даних, тому результати розраховувалися на основі кількості оцінених запитань.

До дослідження були включені матері недоношених дітей, які перебували в відділенні інтенсивної терапії не менше 3-ох днів. Вони повинні були відвідати свою дитину у ВІТН принаймні 3 рази та підписати інформовану згоду.

Критеріями виключення були: алкогольна та наркотична залежність у матері в анамнезі, генетичне захворювання та/або серйозні вроджені вади розвитку у немовлят. Дослідження було проведено

відповідно до основних положень Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації та схвалено комісією з питань біоетики наукових досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми “StatSoft STATISTICA”, Version 13. Кількісна оцінка батьківського стресу представлена середнім значенням (M) і стандартним квадратичним відхиленням (SD), якісні показники - абсолютними і відносними частотами (у відсотках). Використовували t-критерій (для двох незалежних груп) і багатофакторний ANOVA-тест для порівняння числових даних, отриманих при аналізі шкали оцінки батьківського стресу: ВІТН. Кореляційні зв'язки аналізували за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Дані вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження

Проведено опитування 141 матері передчасно народжених дітей, які лікувалися у ВІТН. Середній вік матерів становив  $(29,5 \pm 5,3)$  років. Серед опитаних матерів – 116 (82,27%) до 35 років, 25 (17,73%) – старше 35 років. Соціальний статус матері (рівень освіти, зайнятість до пологів), частота візитів до ВІТН, анамнез вагітності та пологів представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Шкала оцінки батьківського стресу: ВІТН Загальний рівень стресу та відповідно до блоків запитань залежно від характеристик матері

	n (%)	Загальна оцінка рівня батьківського стресу Mean±SD	Звукові і світлові подразники у ВІТН (S1) Mean±SD	Вигляд і поведінка дитини (S2) Mean±SD	Порушення батьківської ролі (S3) Mean±SD
<b>Рівень освіти:</b>					
- вища освіта	79 (56.03)	3.48±0.69	2.28±0.87	3.47±0.86	4.19±0.71
- середня та неповна середня освіта	62 (43.97)	3.34±0.65	2.19±0.92	3.39±0.91	4.08±0.87
<i>p-значення</i>		0.332	0.251	0.729	0.435
<b>Зайнятість до пологів:</b>					
- працювала	76 (53.9)	3.55±0.68	2.29±0.85	3.52±0.84	4.09±0.78
- не працювала	65 (46.1)	3.39±0.72	2.18±0.91	3.38±0.92	4.17±0.61
<i>p-значення</i>		0.442	0.429	0.287	0.589
<b>Епізоди депресії до пологів:</b>					
Так	27 (19.15)	3.52±0.77	2.64±0.91	3.47±0.93	4.04±0.81
Ні	114 (80.85)	3.41±0.67	2.16±0.91	3.48±0.9	4.21±0.74
<i>p-значення</i>		0.697	<b>0.021*</b>	0.873	0.308
<b>Ускладнення під час вагітності:</b>					
Так	72 (51.06)	3.42±0.68	2.28±0.95	3.51±0.91	4.17±0.72
Ні	69 (48.94)	3.39±0.72	2.21±0.93	3.45±0.89	4.05±0.83
<i>p-значення</i>		0.621	0.852	0.911	0.323
<b>Яка по рахунку дитина в сім'ї:</b>					
1	61 (43.26)	3.32±0.71	2.24±0.97	3.39±0.94	4.03±0.89
≥ 2	80 (56.74)	3.57±0.59	2.34±0.92	3.56±0.81	4.34±0.61
<i>p-значення</i>		0.182	0.809	0.386	<b>0.043*</b>



Пологи:					
Вагінальні	55 (39.01)	3.47±0.68	2.24±1.01	3.51±0.86	4.19±0.80
Кесарів розтин	86 (60.99)	3.45±0.71	2.28±0.91	3.49±0.96	4.18±0.74
<i>p-значення</i>		0.857	0.841	0.821	0.853
Частота візитів до ВІТН:					
1-2 рази на день	47 (33.33)	3.65±0.61	2.44±1.0	3.71±0.81	4.34±0.62
3 і більше разів на день	94 (66.66)	3.37±0.61	2.19±0.95	3.40±0.82	4.10±0.82
<i>p-значення</i>		0.047*	0.273	0.075	0.138

Середній гестаційний вік немовлят становив (31,57 ± 2,65) тижня; 86 дітей (60,99%) народилися до 32 тижнів вагітності, 55 (39,01%) – 32-36 тижнів вагітності. 19 дітей (13,48%) народилися з вагою < 1000 г, 122 (86,52%) – 1000 г і біль-

ше; середня маса тіла при народженні становила (1575,45 ± 453,24) г. Хлопчиків було 78 (55,32%), дівчаток 63 (44,68%); випадків багатоплідної вагітності – 12. Основні характеристик немовлят представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Шкала оцінки батьківського стресу: ВІТН Загальний рівень стресу та відповідно до блоків запитань залежно від характеристик дитини**

	n (%)	Загальна оцінка рівня батьківського стресу Mean±SD	Звукові і світлові подразники у ВІТН (S1) Mean±SD	Вигляд і поведінка дитини (S2) Mean±SD	Порушення батьківської ролі (S3) Mean±SD
РДС:					
Так	75 (53.2)	3.41±0.79	2.12±0.88	3.49±0.97	4.21±0.79
Ні	66 (46.8)	3.43±0.71	2.38±0.92	3.38±0.87	4.11±0.83
<i>p-значення</i>		0.974	0.023*	0.473	0.412
Ранній сепсис:					
Так	48 (34.04)	3.41±0.61	2.16±0.83	3.61±0.80	4.13±0.77
Ні	93 (65.96)	3.39±0.75	2.29±0.97	3.41±0.92	4.28±0.85
<i>p-значення</i>		0.714	0.352	0.245	0.721
Неонатальні судоми (судомний синдром):					
Так	17 (12.06)	3.92±0.53	2.41±0.68	4.07±0.72	4.71±0.43
Ні	124 (87.94)	3.38±0.69	2.29±0.93	3.42±0.89	4.14±0.81
<i>p-значення</i>		0.006*	0.532	0.012*	0.008*
Штучна вентиляція легень:					
Так	44 (31.21)	3.61±0.64	2.33±0.87	3.78±0.82	4.24±0.59
Ні	97 (68.79)	3.33±0.75	2.26±0.96	3.42±0.95	4.15±0.89
<i>p-значення</i>		0.041*	0.508	0.013*	0.567
Вигодовування:					
Грудним молоком	73 (51.77)	3.29±0.73	2.36±0.94	3.48±0.83	4.04±0.85
Штучне	68 (48.23)	3.52±0.69	2.27±0.91	3.61±0.92	4.38±0.64
<i>p-значення</i>		0.098	0.835	0.197	0.011*

Загальний рівень стресу у матерів: оцінка за шкалою батьківського стресу становила 3,38±0,71. При цьому, високий рівень стресу (PSS: NICU≥3) відчували 98 (69,5%) матерів. Порушення батьківської ролі було найбільш стресовим (4,14±0,76), водночас, зовнішній вигляд й поведінка немовляти (3,43±0,89), звукові та світлові подразники у ВІТН (2,21±0,97); p(S1–S2)<0,001, p(S1–S3)<0,001, p(S2–S3) <0,001, також виклика-

ли стрес у батьків.

Найбільш стресовими факторами у порушенні батьківської ролі було «Відчуття безпорадності та нездатності захистити дитину від болю та болючих процедур» (M=4,54±0,84), а також «Відчуття безпорадності щодо того, як допомогти дитині протягом цього часу» (M=4,48±0,75 ) та «Бути розлученим з дитиною» (4,33±0,91) (Рис. 1).

У блоці «Вигляд та поведінка немовлят» най-

більш стресовими факторами були «Коли здавалося, що дитина відчуває біль» ( $4,08 \pm 1,07$ ), «Незвичне чи порушене дихання дитини» ( $3,80 \pm 1,23$ ) та «Застосування респіраторної підтримки» ( $3,78 \pm 1,27$ ) (Рис. 1).

Щодо блоку 3 (S3) «Звукові та світлові подраз-

ники у ВІТН» найбільш стресовими факторами і цьому блоці були «Тривожні сигнали моніторів» ( $3,02 \pm 1,39$ ), «Наявність моніторів та обладнання в відділенні реанімації» ( $2,24 \pm 1,26$ ) та «Постійні шуми моніторів та обладнання» ( $2,22 \pm 1,29$ ) (Рис. 1).

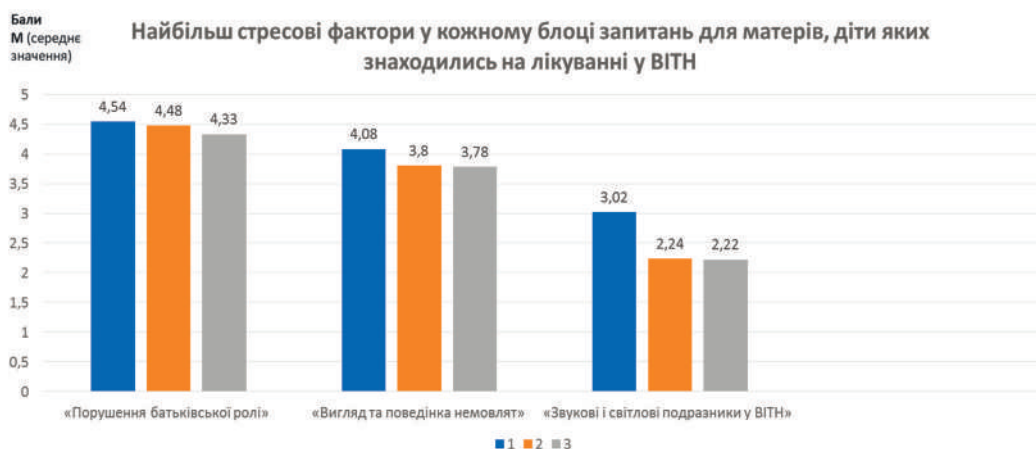


Рис. 1. Фактори, що спричиняли у матерів, малюки яких лікувались у ВІТН, найвищий рівень стресу відповідно до кожного блоку запитань

Найбільш стресові фактори для матерів у ВІТН	«Порушення батьківської ролі»	«Вигляд та поведінка немовлят»	«Звукові і світлові подразники у ВІТН»
1.	«Відчуття безпорадності та нездатності захистити дитину від болю та болючих процедур»	«Коли здавалося, що дитина відчуває біль»	«Тривожні сигнали моніторів»
2.	«Відчуття безпорадності щодо того, як допомогти дитині протягом цього часу»	«Незвичне чи порушене дихання дитини»	«Наявність моніторів та обладнання в відділенні реанімації»
3.	«Бути розлученим з дитиною»	«Застосування респіраторної підтримки»	«Постійні шуми моніторів та обладнання»

#### Додаток до рисунка 1

Альфа-коефіцієнт Кронбаха для української версії шкали батьківського стресу: ВІТН показав хорошу узгодженість для кожного блоку (S1 – 0,85; S2 – 0,73; S3 – 0,79), а також для всієї шкали (0,80).

Також встановлено позитивний кореляційний зв'язок між загальним рівнем стресу та рівнем стресу, асоційованим з блоком питань «Вигляд та поведінка немовлят» з віком матері ( $r=0,186$ ;  $p=0,040$  і  $r=0,199$ ;  $p=0,026$  відповідно), та тривалістю лікування новонароджених у ВІТН ( $r=0,187$ ;  $p=0,043$  і  $r=0,189$ ;  $p=0,041$ ). Між рівнем стресу матері та гестаційним віком і масою тіла дитини при народженні значущих кореляцій не виявлено ( $p=0,468$  та  $p=0,819$ ).

Загальний рівень стресу був вищим у матерів, які відвідували своїх немовлят у ВІТН лише 1-2 рази на день, порівняно з матерями, які відвідували три і більше разів на день ( $p=0,047$ ). Матері, у яких вже були старші діти в сім'ї, мали значно вищі показники стресу у блоці питань «Порушення батьківської ролі», ніж матері, які народжували вперше ( $p=0,043$ ). Наявність епізодів депресії перед пологами була пов'язана з вищими балами у блоці питань «Звукові і світлові подразники у

ВІТН» ( $p=0,022$ ).

Не було виявлено статистично достовірного зв'язку між рівнем стресу та соціальним статусом матері (рівень освіти, зайнятість до пологів), ускладненнями під час вагітності та способом розродження (фізіологічні пологи або шляхом кесаревого розтину) (табл. 1).

Також виявлено вплив стану новонародженого на рівень стресу в матерів: судоми у малюка були причиною підвищення як загального ( $p=0,006$ ), так і рівнів стресу у блоках «Вигляд та поведінка немовлят» ( $p=0,012$ ) і «Порушення батьківської ролі» ( $p=0,008$ ); інтубація та штучна вентиляція легень у немовлят спричиняла вищий загальний та рівень стресу у блоці запитань «Вигляд та поведінка немовлят» ( $p=0,041$  та  $p=0,013$  відповідно).

Матері, які продовжували годувати немовлят грудьми на момент виписки з лікарні, мали нижчі показники стресу, зокрема, у блоці шкали оцінки батьківського стресу «Порушення батьківської ролі» ( $4,04 \pm 0,85$  проти  $4,38 \pm 0,64$ ;  $p=0,011$ ).

#### Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження підтверджують, що

матері відчують виражений (98 матерів - 69,5%) та помірний (43 матері - 30,5%) рівень стресу у зв'язку з перебуванням їхньої дитини у відділенні інтенсивної терапії, що узгоджується з літературними даними [4, 9, 20]. З клінічної точки зору важливо знати про відчуття батьків, коли вони стикаються з труднощами, пов'язаними з госпіталізацією немовлят у ВІТН [10]. Вивчаючи різні фактори стресу, що впливають на матерів, виявлено, що порушення батьківської ролі є найвагомим [9, 10, 20]. Аналізуючи відповіді матерів на кожне запитання шкали оцінки батьківського стресу: ВІТН, було виявлено, що найважче матері переносять неможливість повноцінно виконувати материнську роль, а саме неможливість захистити свою дитину від болю та неприємних маніпуляцій, допомогти їй полегшити перебування у відділенні реанімації, неможливість повноцінно доглядати за дитиною, а також розлуку з малюком. Останній фактор дуже важливий, особливо в перші дні життя, оскільки в цей період формується і зміцнюється зв'язок матері та немовляти, що необхідно для подальшого гармонійного розвитку дитини [14, 15, 16]. Також відчуття безсилля та безпорадності можуть ще більше посилити тривогу, депресію та розгубленість батьків [6].

Наше дослідження виявило виражений вплив частоти відвідувань матір'ю малюка у ВІТН на материнський стрес: чим частіше мати відвідує немовля, тим менший стрес вона відчуває. Сучасна література описує, що часті візити та тривале перебування з дитиною сприяють розвитку здорового взаємозв'язку мати-немовля, а також покращують сприйняття батьками стресу, пов'язаного з відділенням інтенсивної терапії [14, 15].

Високий рівень стресу у матерів, викликаний виглядом і поведінкою немовлят, можна пояснити тим, що передчасно народжені діти фізіологічно незрілі, дуже чутливі до впливу факторів зовнішнього середовища, проявляють специфічні поведінкові реакції, а також їх стан переважно нестабільний, що істотно відрізняє їх від доношених новонароджених [5]. Поведінка недоношеної дитини зазвичай характеризується ознаками дезадаптації та стресу. Високі показники загального стресу та стресу, пов'язаного з блоками «Порушення батьківської ролі», «Вигляд і поведінка немовлят» при наявності у дитини неонатальних судом, підтверджують виражений стрес та тривогу у матері [14].

Важливим стресовим фактором для батьків є саме середовище відділення інтенсивної терапії [17, 20]. Передчасні неочікувані пологи з необхідністю госпіталізації недоношеного малюка у ВІТН мають виражений негативний вплив, оскільки порушують природну адаптацію до батьківства, формування психоемоційного взаємозв'язку мати-дитина, та змушують батьків пристосовуватись до батьківської ролі у стресовому середовищі [14, 15]. Перебування немовляти у відділенні інтенсивної терапії є надзвичайно стресовим для

матерів, особливо у зв'язку із порушенням батьківської ролі [21, 22]. Однак, в епоху сучасних технологій батьки швидше пристосовуються до середовища відділення інтенсивної терапії, і, відповідно, сприймають його як частину комплексного догляду за своїми дітьми [17].

Високі показники загального батьківського стресу та стресу, асоційованого з блоком «Вигляд і поведінка немовляти» корелюють з тривалістю лікування у відділенні інтенсивної терапії, що узгоджується з дослідженням Foligno et al. [23, 27].

За результатами нашого дослідження, рівень батьківського стресу залежить від їх вікової категорії. Зокрема, матері, старші 35 років, більше страждають від стресу, та особливо чутливі до дії стресових факторів блоку «Вигляд і поведінка немовляти». Старші за віком матері належать до групи підвищеного ризику від початку вагітності, що спричиняє зростання рівня стресу при передчасних пологах [24]. Позитивний кореляційний зв'язок рівня стресу, асоційованого з блоком «Звукові і світлові подразники у ВІТН» та віком матері підтверджено сучасними дослідженнями [24]. Однак, на сьогодні це питання залишається дискусійним, оскільки, є повідомлення, що і молоді матері переживають високий рівень стресу [23], в той час, за результатами інших досліджень, рівень стресу та негативні відчуття у матерів не пов'язані з віком [1, 4].

Перебування немовляти у відділенні інтенсивної терапії провокує тривогу та страх у матері, які впливають на лактацію та успішність грудного вигодовування [27]. За результатами нашого дослідження, матері, які продовжували грудне вигодовування на момент виписки з стаціонару, відмічали низькі показники стресу щодо питань блоку «Порушення батьківської ролі», що підтверджує унікальність грудного вигодовування як для підтримки взаємозв'язку між матір'ю та дитиною, так і зменшення материнського стресу [9, 25, 26].

## Висновки

Таким чином, матері передчасно народжених дітей, госпіталізованих до ВІТН, відчувають значний стрес, який корелює з віком матері та тривалістю лікування новонародженого в реанімації, тяжкістю стану дитини та частотою візитів матері у ВІТН.

Порушення батьківської ролі є найбільш вагомим стресовим фактором, за яким слідують вигляд і поведінка немовляти та саме середовище ВІТН із звуковими й світловими подразниками. Всі ці стресові фактори підтверджують необхідність психологічної та емоційної підтримки, консультування матерів, залучення їх до щоденного догляду за немовлям, фізичного контакту та близькості між матір'ю та дитиною під час лікування у відділенні інтенсивної терапії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

## Література

1. Ganguly R, Patnaik L, Sahoo J, Pattanaik S, Sahu T. Assessment of stress among parents of neonates admitted in the neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital in Eastern India. J Educ Health Promot [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 17];9:288. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709741/> doi: 10.4103/jehp.jehp\_169\_20
2. Al Maghaireh DF, Abdullah KL, Chan CM, Piaw CY, Al Kawafha MM. Systematic review of qualitative studies

- exploring parental experiences in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Nurs*. 2016;25(19-20):2745-56. doi: 10.1111/jocn.13259
3. Obeidat HM, Bond EA, Callister LC. The parental experience of having an infant in the newborn intensive care unit. *J Perinat Educ*. 2009;18(3):23-9. doi: 10.1624/105812409X461199
  4. Yapıcı G, Ozel S, Oner S, Harmanogullari LU. Evaluation of Mothers' Stress in the Neonatal Intensive Care Unit. *IOSR-JNHS*. 2018;7(2):40-9. doi: 10.9790/1959-0702104049
  5. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):305-14. doi: 10.1016/j.clp.2017.01.003
  6. Brummelte S, Grunau RE, Synnes AR, Whitfield MF, Petrie-Thomas J. Declining cognitive development from 8 to 18 months in preterm children predicts persisting higher parenting stress. *Early Hum Dev*. 2011;87(4):273-80. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.030
  7. Treyvaud K, Doyle LW, Lee KJ, Roberts G, Cheong JL, Inder TE, et al. Family functioning, burden and parenting stress 2 years after very preterm birth. *Early Hum Dev*. 2011;87(6):427-31. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.03.008
  8. Boyd S. Within these walls: Moderating parental stress in the NICU. *JNN*. 2004;10(3):80-4.
  9. Sweet L, Mannix TG. Identification of parental stressors in an Australian neonatal intensive care unit. *Neonatal, Paediatric and Child Health Nursing*. 2012;15(2):8-16.
  10. Woodward LJ, Bora S, Clark CA, Montgomery-Hönger A, Pritchard VE, Spencer C, et al. Very preterm birth: maternal experiences of the neonatal intensive care environment. *J Perinatol*. 2014;34(7):555-61. doi: 10.1038/jp.2014.43
  11. Boulais J, Vente T, Daley M, Ramesh S, McGuirl J, Arzuaga B. Concern for mortality in the neonatal intensive care unit (NICU): parent and physician perspectives. *J Perinatol*. 2018;38(6):718-27. doi: 10.1038/s41372-018-0076-0
  12. Jeffcoate JA, Humphrey ME, Lloyd JK. Role perception and response to stress in fathers and mothers following preterm delivery. *Soc Sci Med*. 1979;13A(2):139-45.
  13. Treyvaud K. Parent and family outcomes following very preterm or very low birth weight birth: a review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(2):131-5. doi: 10.1016/j.siny.2013.10.008
  14. Hoffman C, Dunn DM, Njoroge WFM. Impact of Postpartum Mental Illness Upon Infant Development. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(12):100. doi: 10.1007/s11920-017-0857-8
  15. Garthus-Niegel S, Ayers S, Martini J, von Soest T, Eberhard-Gran M. The impact of postpartum post-traumatic stress disorder symptoms on child development: a population-based, 2-year follow-up study. *Psychol Med*. 2017;47(1):161-70. doi: 10.1017/S003329171600235X
  16. Huhtala M, Korja R, Lehtonen L, Haataja L, Lapinleimu H, Rautava P, et al. Associations between parental psychological well-being and socio-emotional development in 5-year-old preterm children. *Early Hum Dev*. 2014;90(3):119-24. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.12.009
  17. Agrawal R, Gaur A. Parent stress in neonatal intensive care unit: an unattended aspect in medical care. *IJCP*. 2017;4(1):148-53. doi:10.18203/2349-3291.ijcp20164596
  18. Baía I, Amorim M, Silva S, Kelly-Irving M, de Freitas C, Alves E. Parenting very preterm infants and stress in Neonatal Intensive Care Units. *Early Hum Dev*. 2016;101:3-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.04.001
  19. Miles MS, Funk SG, Carlson J. Parental Stressor Scale: neonatal intensive care unit. *Nurs Res*. 1993;42(3):148-52.
  20. Aftyka A, Rozalska I, Rybojad B, Samardakiewicz ME. Polish version of the Parental Stressor Scale: Neonatal Intensive Care Unit. *Ann Agric Environ Med*. 2019;26(1):67-72. doi: 10.26444/aaem/89769
  21. Turan T, Başbakkal Z, Ozbek S. Effect of nursing interventions on stressors of parents of premature infants in neonatal intensive care unit. *J Clin Nurs*. 2008;17(21):2856-66. doi: 10.1111/j.1365-2702.2008.02307.x
  22. Çekin B, Turan T. The stress levels of parents of premature infants and related factors in Neonatal Intensive Care Units. *Turk J Pediatr*. 2018;60(2):117-25. doi: 10.24953/turkjped.2018.02.001
  23. Chourasia N, Surianarayanan P, Adhisivam B, Vishnu Bhat B. NICU admissions and maternal stress levels. *Indian J Pediatr*. 2013;80(5):380-4. doi: 10.1007/s12098-012-0921-7
  24. Pichler-Stachl E, Urlesberger P, Mattersberger C, Baik-Schneditz N, Schwabegger B, Urlesberger B, et al. Parental Stress Experience and Age of Mothers and Fathers After Preterm Birth and Admission of Their Neonate to Neonatal Intensive Care Unit; A Prospective Observational Pilot Study. *Front Pediatr*[Internet]. 2019[cited 2022 Jan 5];7:439. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00439/full> doi: 10.3389/fped.2019.00439
  25. Dimitraki M, Tsikouras P, Manav B, Gioka T, Koutlaki N, Zervoudis S, et al. Evaluation of the effect of natural and emotional stress of labor on lactation and breast-feeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):317-28. doi: 10.1007/s00404-015-3783-1
  26. Buckley SJ. Executive Summary of Hormonal Physiology of Childbearing: Evidence and Implications for Women, Babies, and Maternity Care. *J Perinat Educ*. 2015;24(3):145-53. doi: 10.1891/1058-1243.24.3.145
  27. Foligno S, Finocchi A, Brindisi G, Pace A, Amadio P, Dall'Oglio I, et al. Evaluation of Mother's Stress during Hospitalization Can Influence the Breastfeeding Rate. Experience in Intensive and Non Intensive Departments. *Int J Environ Res Public Health*[Internet]. 2020[cited 2022 Jan 3];17(4):1298. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/4/1298> doi: 10.3390/ijerph17041298

## MATERNAL STRESS ASSESSMENT IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

*H. A. Pavlyshyn<sup>1</sup>, I. M. Sarapuk<sup>1</sup>, U. V. Saturdayska<sup>1</sup>,  
N. V. Skubenko<sup>2</sup>, T. Yu. Zaitseva<sup>1</sup>*

**Horbachevsky Ternopil National Medical University of the NAMS of Ukraine<sup>1</sup>,  
CNE "Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and Child" of the Ternopil regional council <sup>2</sup> (Ternopil,  
Ukraine)**

### Summary

**Introduction.** The birth of preterm infants who require treatment in the neonatal intensive care unit (NICU) can be very stressful for parents.

**The aim of the study** was to assess the level of stress in mothers of preterm newborns in the NICU, and to determine the factors that induce it.

**Material and Methods.** The study included a maternal stress assessment of 141 mothers of preterm infants, treated in the NICUs, using the Parental Stress Scale: PSS: NICU. This questionnaire consisted of three subscales: Sights and Sounds of NICU – subscale 1 (S1), Infant Appearance and Behavior – S2, and Parental Role Alteration – S3.

**Results.** Total PSS: NICU score in mothers was 3.38±0.71. 98 (69.5%) mothers experienced high levels of stress. Parental

Role Alteration was the most stressful ( $4.14 \pm 0.76$ ); Infant Appearance and Behavior ( $3.43 \pm 0.89$ ) and Sights and Sounds in NICU also caused stress ( $2.21 \pm 0.97$ );  $p(S1-S2) < 0.001$ ,  $p(S1-S3) < 0.001$ ,  $p(S2-S3) < 0.001$ . There was an association between the level of maternal stress and the number of visits to the NICU ( $p = 0.047$ ), as well as the severity of an infant health status (presence of seizures in newborns ( $p = 0.006$ ) and the need for ventilation) ( $p = 0.041$ ). Mothers who kept on breastfeeding their infants at the time of discharge had lower stress scores, particularly in the Parental Role Alteration subscale ( $p = 0.011$ ).

**Conclusion.** Mothers of preterm infants who require the treatment in the NICU experience significant stress, as confirmed by a standardized questionnaire, with the most intensive parental role alteration. The scores of maternal stress depend on the severity of a child's condition (duration of treatment, presence of seizures, the need for ventilation), and the number of visits to the NICU.

**Keywords:** Maternal Stress in the NICU; Preterm Infants.

**Контактна інформація:**

**Павлишин Галина Андріївна** – доктор медичних наук, завідувач кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

**E-mail:** halynapavlishin@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

**Contact Information:**

**Halyna Pavlyshyn** – MD, PhD, Chief of Pediatric Department №2, Ternopil State Medical University named by I. Ya. Horbachevskiy (Ternopil, Ukraine)

**E-mail:** halynapavlishin@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

© Г.А. Павлишин, І.М. Сарапук, У.В. Сатурська,  
Н.В. Скубенко, Т.Ю. Зайцева, 2022

© H. A. Pavlyshyn, I. M. Sarapuk, U. V. Saturska,  
N. V. Skubenko, T. Yu. Zaitseva, 2022

Надійшло до редакції 15.01.2022 р.  
Підписано до друку 01.03.2022 р.

УДК: 616.33/34-008.6-036-071-053.31:618.3  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.4

АНАЛІЗ ЧИННИКІВ РИЗИКУ  
ТА КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ  
ПРОЯВІВ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ  
ДИСФУНКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

**О.В. Курик, Ю.Д. Годованець**

Буковинський державний медичний  
університет МОЗ України  
(м. Чернівці, Україна)

**Резюме.** За останні десятиріччя відзначається загальносвітова тенденція до збільшення показників функціональної та органічної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей. На даний час хвороби органів травлення вийшли на друге місце за частотою серед патологій дитячого населення після гострих респіраторних захворювань. Розвиток функціональних порушень ШКТ у дітей першого року життя в основному обумовлений анатомо-фізіологічними особливостями травної системи, а також, високою чутливістю та легкістю пошкодження всіх її ланок. Сучасні літературні дані свідчать, що групу підвищеного ризику щодо ймовірності розвитку даної патології складають діти, які народилися при ускладненій вагітності або пологах у матері.

**Мета дослідження:** Визначити перинатальні фактори ризику та клініко-параклінічні особливості порушень функціонального стану шлунково-кишкового тракту в новонароджених при перинатальній патології.

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 82 доношених новонароджених дітей, які мали важкі форми перинатальної патології, клінічними ознаками якої, поряд з іншими, були прояви гастроінтестинальної дисфункції (I група), а також, у якості групи порівняння - 50 здорових новонароджених дітей (II група). Критеріями виключення з дослідження були: вроджені вади розвитку, мала вага до терміну гестації при народженні, клінічні прояви інфекції. Для оцінки метаболічних порушень проведено комплексну оцінку біохімічного спектру крові з визначенням рівня загального білка та альбумінів, загального білірубіну та його фракцій, глюкози, сечовини та сечової кислоти, холестерину та тригліцеридів; активності АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТ. Біохімічні дослідження виконувалися з використанням біохімічного аналізатора «ACCENT» фірми «Cormau» (Польща, реактиви фірми).

**Результати та їх обговорення.** Порушення постнатальної адаптації новонароджених відмічаються за умов соматичного неблагополуччя у матері, реалізації несприятливих факторів під час вагітності та пологів. Аналіз соматичного анамнезу, проблем антенатального та інтранатального періоду дозволив визначити основні причини порушень адаптації у новонароджених в ранньому неонатальному періоді. Найбільше значення, враховуючи дані анамнезу матерів у дітей основної групи мали: патологія серцево-судинної системи – 30 (36,59%), сечової системи – 22 (26,83%), ендокринної системи – 17 (20,73%), травної системи – 11 (13,41%) та дихальної системи – 8 (9,76%); гінекологічна патологія була діагностовано у 16 (19,51%) випадках. Антенатальний період був ускладнений: плацентарною дисфункцією - 10 (12,20%) випадків, багатоводдям - 8 (9,76%) випадків, дистресом плода 10 (12,20%) випадків, обвиттям пуповиною навколо шиї – 5 (6,10%) випадків. Загалом обтяжений акушерський анамнез було відмічено у 14 (17,07%) випадках. Кесарський розтин було проведено у 24 (29,27%) випадках, вакуум екстракція плоду – у 4 (4,88%) випадках. Перелік захворювань, що обумовили важкість стану новонародженого, був представлений за основним діагнозом: у 66 (80,5 %) випадках - ураженням центральної нервової системи у вигляді гіпоксично-ішемічного ураження/неонатальної енцефалопатії, у 27 (32,9 %) випадках - важкими дихальними розладами, у 13 (15,9 %) випадках - асфіксією помірного ступеню та у 11 (13,4%) випадках - важкою асфіксією, у 10 (12,2 %) випадках – помірними дихальними розладами, у 2 (2,4 %) випадках - гемолітичною хворобою новонароджених. Всі діти основної групи також мали супутні діагнози. Стан новонароджених основної групи характеризувався більш тяжким порушенням соматичного та неврологічного статусу, формуванням синдрому ПОН з розвитком ознак харчової інтолерантності внаслідок комплексних порушень функцій гастроінтестинальної системи. Комплексні порушення толерантності до їжі були відмічені у 71 (86,59 %) дітей, зривання/стаз – у 66 (80,49 %) дітей, парез/в'яля перистальтика кишечника – у 47 (57,32 %) дітей, метеоризм – у 3 (3,66 %) випадках, затримка меконію – у 3 (3,66 %) випадках, ізольовано відсутність смоктального рефлексу/в'яля смоктання було виявлено у 3 (3,66 %) випадках, збільшення печінки та селезінки – у 1 (1,22 %) дитини. Комплексні біохімічні дослідження сироватки крові показали суттєві дисметаболічні зміни, які певною мірою пояснюють патофізіологічні механізми дисфункції гастроінтестинальної системи. Зокрема, виявлено порушення білковосинтетичної функції печінки та затримку процесів продукції та виведення жовчи, ферментативну недостатність та цитолітичний синдром.

**Висновки.**

1. Порушення системи травлення у новонароджених є одним з проявів загальної дисфункції організму за умов гіпоксії при реалізації несприятливих факторів перебігу вагітності та пологів у матері.

2. Клінічними ознаками харчової інтолерантності у дітей періоду новонародженості є: зривання/стаз, парез/в'яля перистальтика кишечника, метеоризм, затримка меконію, відсутність смоктального рефлексу/в'яля смоктання, збільшення печінки та селезінки.

3. Комплексні біохімічні дослідження сироватки крові у новонароджених за наявності гастроінтестинальних порушень засвідчили порушення білковосинтетичної функції печінки, затримку продукції та виведення жовчи, ферментативну недостатність та цитолітичний синдром.

**Ключові слова:** новонароджений; перинатальна патологія; харчова толерантність; критерії інтолерантності.

## Вступ

За останні десятиріччя відзначається загальносвітова тенденція до збільшення показників функціональної та органічної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей. На даний час хвороби органів травлення вийшли на друге місце за частотою серед патологій дитячого населення після гострих респіраторних захворювань. [1,2] Розвиток функціональних порушень ШКТ у дітей першого року життя в основному обумовлений анатомо-фізіологічними особливостями травної системи, а також, високою чутливістю та легкістю пошкодження всіх її ланок. [3,4] Сучасні літературні дані свідчать, що групу підвищеного ризику щодо ймовірності розвитку даної патології складають діти, які народилися при ускладненій вагітності або пологах у матері. [5,6] Особливо гостро це питання постає при наявності тяжких форм дизадаптації у дітей, які потребували реанімаційних заходів у пологовій залі та подальшої інтенсивної терапії для стабілізації стану після народження. Тому на сьогодні одним з актуальних напрямків практичної неонатології є поглиблення знань щодо аспектів медичної допомоги новонародженим, які мають ознаки харчової інтолерантності при критичних станах неонатального періоду.

## Мета дослідження

Визначити перинатальні фактори ризику та клініко-параклінічні особливості порушень функціонального стану шлунково-кишкового тракту в новонароджених при перинатальній патології.

## Матеріали та методи

У дослідження було включено 82 доношених новонароджених дітей, які мали важкі форми перинатальної патології, клінічними ознаками якої, поряд з іншими, були прояви гастроінтестинальної дисфункції (I група), а також, у якості групи порівняння - 50 здорових новонароджених дітей (II група). Критеріями виключення з дослідження були: вроджені вади розвитку, мала вага до терміну гестації при народженні, клінічні прояви інфекції.

Гестаційний вік новонароджених I групи складав  $38,8 \pm 1,23$  тижні, II групи -  $39,2 \pm 0,86$  тижнів,  $p > 0,05$ . Особливості гендерної характеристики показали, що в обох групах переважали хлопчики - 58 (70,7%) та 34 (68,0%), дівчат було 24 (29,3%) та 16 (32%),  $p < 0,05$ . Антропометричні показники дітей I та II груп при народженні були порівнянними: маса тіла відповідно складала  $3409,5 \pm 450,44$  г та  $3408 \pm 331,6$  г; довжина тіла -  $53,2 \pm 2,03$  та  $53,7 \pm 2,00$  см; обвід голови -  $35,0 \pm 1,38$  та  $34,8 \pm 1,00$  см; обвід огруддя -  $33,7 \pm 1,63$  та  $34,0 \pm 1,32$  см,  $p > 0,05$ .

Для оцінки метаболічних порушень проведено комплексну оцінку біохімічного спектру крові з визначенням рівня загального білка та альбумінів, загального білірубину та його фракцій, глюкози, сечовини та сечової кислоти, холестерину та тригліцеридів; активності АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТ. Біохімічні дослідження виконувалися з використанням біохімічного аналізатора «ACCENT» фірми «Cormau» (Польща, реактиви фірми) на базі біохімічної лабораторії КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради.

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїл-

ка  $> 0,05$  при кількості досліджень  $\geq 30$ ) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

Обстеження дітей проводилось із дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996р.), 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.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету. Дослідження проведено за інформаційної згоди батьків після відповідного роз'яснення мети, завдань, методів та обсягу лабораторних й інструментальних методів дослідження.

## Результати та їх обговорення

Аналіз місць проживання дітей у групах спостереження не виявив статистичної вірогідності, проте у I групі, куди увійшли новонароджені з порушеннями адаптації в ранньому неонатальному періоді, переважували мешканці міста, а у II групі - мешканці села. Зокрема, у дослідній групі було народжено 49 дітей (57,4%) від батьків, які проживають у місті та 33 (42,6%) - у сільській місцевості; у групі порівняння - відповідно 20 (40,0%) та 30 (60,0%) дітей,  $p > 0,05$ . Середній вік матерів також не мав вірогідних відмінностей - відповідно  $26,6 \pm 3,60$  років у жінок I групи та  $26,6 \pm 3,70$  років - у жінок II групи,  $p > 0,05$ . Переважна більшість дітей в обох групах була народжена від I вагітності - відповідно 38 (46,3%) та 22 (44,0%) випадки та I пологів - 49 (59,8%) та 24 (48%) випадки,  $p > 0,05$ .

Оцінка соматичної та гінекологічної патології у матерів дітей груп порівняння показала у переліку наступну патологію: захворювання серцево-судинної системи - відповідно 30 (36,6%) та 22 (44,0%) випадки,  $p < 0,05$ ; сечової системи - 22 (26,8%) та 18 (36,0%) випадків,  $p > 0,05$ ; ендокринної системи - 17 (20,7%) та 10 (20,0%) випадків,  $p > 0,05$ ; травної системи - 11 (13,4%) та 4 (8,0%) випадки,  $p > 0,05$ ; дихальної системи - 8 (9,8%) та 3 (6%) випадки,  $p > 0,05$ ; а також, гінекологічна патологія - відповідно 16 (19,5%) та 7 (14,0%) випадків,  $p > 0,05$ . Було відмічено, що діти з клінічними формами перинатальної патології, порівняно з контрольною групою, дещо частіше народжувалися від матерів, які мали в анамнезі самовільні викидні - відповідно 23,2 та 20,0 % випадків,  $p > 0,05$ .

Серед ускладнень вагітності у жінок відповідно до груп порівняння мали відмічатися наступні: дистрес плоду - 10 (12,20%) випадків у I групі; плацентарна дисфункція - відповідно 10 (12,20%) випадків у I групі та 2 (4%) випадки у II групі,  $p > 0,05$ ; багатоводдя - відповідно 8 (9,8%) випадків та 1 (2,0%) випадок,  $p > 0,05$ . Загалом обтяжений акушерський анамнез спостерігався у 14 (17,1%) жінок I групи та в 1 (2,0%) жінки II групи,  $p < 0,05$ ; обвиття пуповиною навколо ший плоду було діагностовано відповідно у 5 (6,1%)

та 2 (4,0%) випадках,  $p > 0,05$ . Частіше у дослідній групі пологи були проведені шляхом кесарева розтину – 24 (29,27%) випадків, що порівняно з контрольною групою було значно більшим - 5 (10,0%) випадків,  $p < 0,05$ ; вакуум екстракція була використана тільки в основній групі дослідження, що складало 4 (4,9%) випадків.

Перинатальна асфіксія викликається нестачею кисню в організмі плоду внаслідок гіпоксичного чи ішемічного інсульту, що виникає в перипартум та/або в пологах. У важких випадках гіпоксія може спричинити у новонароджених розвиток поліорганної недостатності (ПОН), у комплексі якої порушення функціонального стану системи травлення. [5,6] Наслідками ранньої дисфункції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей з неонатального періоду є у подальшому порушення моторики, дисбаланс кишкової мікробіоти, зміни в гормонах кишечника та розвиток харчової гіперчутливості або алергії [7].

Результати клінічного спостереження дітей засвідчили позитивну залежність важкості стану в ранньому неонатальному періоді з низькою оцінкою за шкалою Апгар при народженні, зокрема значну частоту оцінки «0-3» бали, що потребувало проведення заходів первинної реанімації у 40 (48,8 %) випадків та подальшої інтенсивної терапії. Серед новонароджених I групи у 51 (62,2 %) випадків були дихальні розлади важкого ступеню, що потребувало протезування дихання з проведенням штучної вентиляції легень (ШВЛ), а також порушення мікроциркуляції, що підтверджувалося патологічною тривалістю симптому «білої плями», зниженням артеріального тиску, що обумовлювало необхідність інотропної підтримки у 38 (46,3 %) випадків.

Нзологічними формами, які обумовлювали патологічний перебіг раннього неонатального періоду у новонароджених I групи, були: за основним діагнозом: 66 (80,5 %) - ураження ЦНС у вигляді гіпоксично-ішемічного ураження (ГІУ)/неонатальної енцефалопатії (НЕ), важкі дихальні розлади – 27 (32,9 %), асфіксія помірного ступеню – 13 (15,9 %), важка асфіксія - 11 (13,4%), помірні дихальні розлади – 10 (12,2 %), гемолітична хвороба новонароджених у 2 (2,4 %). Перелік ускладнень основного захворювання був представлений: судомним синдромом - 18 (22,0 %), набряком мозку – 15 (18,3 %), ПОН - 15 (18,3 %), аспіраційною пневмонією - 4 (4,9 %), ДВЗ-синдромом - 3 (3,7 %); у 2 (2,4 %) випадках було діагностовано пневмомедіастинум, у 1 (1,2 %) дитини - кома III ст.. Серед супутніх діагнозів

у 6 (7,3 %) дітей мала місце пологова травма, у 3 (3,7 %) дітей - неонатальна жовтяниця. Загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування була у 77 (93,9 %) новонароджених.

Стан новонароджених, які увійшли до основної групи дослідження, характеризувався більш тяжким порушенням соматичного та неврологічного статусу, формуванням синдрому ПОН з розвитком ознак харчової інтолерантності внаслідок комплексних порушень функції ШКТ. Діти потребували постійного нагляду медичного персоналу та інтенсивного лікування в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених пологового будинку. У 11 (13,4 %) новонароджених даної групи ранній неонатальний період був ускладнений розвитком гіпоглікемічного синдрому, у 3 (3,7 %) дітей - геморагічним синдромом, у 3 (3,7 %) дітей було діагностовано анемічний синдром. Стан новонароджених II групи дослідження в періоді ранньої постнатальної адаптації був задовільним, діти знаходилися у палатах сумісного перебування з матерями, отримували виключно грудне вигодовування.

У дітей I групи, на тлі інших клінічних ознак захворювань, у багатьох випадках були виявлені клінічні ознаки харчової інтолерантності. Зокрема, знижена толерантність до їжі - у 71 (86,59 %) дітей, зригування/стаз – у 66 (80,49 %) дітей, парез/в'яла перистальтика кишечника – у 47 (57,32 %) дітей, метеоризм – у 3 (3,66 %) випадках, затримка меконію – у 3 (3,66 %) випадках, відсутність смоктального рефлексу/в'яле смоктання – у 3 (3,66 %) випадках, збільшення печінки та селезінки – у 1 (1,22 %) дитини. Відповідно ця група новонароджених у 79 (96,34 %) випадках потребувала часткового парентерального харчування (ПХ), проте, за можливості, також використовувалося, відповідно до діючих рекомендацій, мінімальне трофічне харчування для підтримки функціонування ентероцитів кишечника – 51 (62,20 %) дитина, з поступовим розширенням об'єму ентерального годування. Це відповідно, дозволило проводити своєчасну корекцію об'єму ПХ та суттєво зменшити кількість дітей, як знаходилися на тривалому повному ПХ – 3 (3,66 %) випадків.

При дослідженні біохімічного спектру сироватки крові у новонароджених I групи були виявлені суттєві метаболічні порушення, які певною мірою підтверджували функціонального стану органів травної системи (табл. 1).

Таблиця 1

Показники біохімічного спектру крові новонароджених груп спостереження в ранньому неонатальному періоді ( $M \pm m$ )

Показники	I група (n=82)	II група (n=50)
Загальний білок (г/л)	55,5±2,75	58,4±2,92
Альбуміни (г/л)	30,6±1,53*	35,3±1,77
Білірубін загальний (мкмоль/л)	86,3±4,32*	30,0±1,50
Білірубін пряий (мкмоль/л)	12,7±0,64*	10,0±0,50
Білірубін непряий (мкмоль/л)	78,1±3,91*	22,7±1,14
АлАТ (од/л)	27,6±1,38*	16,4±0,82
АсАТ (од/л)	53,7±2,69*	30,3±1,52
Глюкоза (ммоль/л)	3,9±0,20	3,7±0,19
Сечовина (ммоль/л)	5,2±0,26*	3,8±0,19
Лужна фосфатаза (од/л)	300,2±15,01*	263,2±13,16



ГГТ (од/л)	62,9±3,15*	87,3±4,37
Холестерин (ммоль/л)	2,1±0,11*	1,8±0,09
Тригліцериди (ммоль/л)	0,8±0,04*	0,4±0,02
Сечова кислота (мкмоль/л)	470,9±23,55*	229,9±11,50
ЛДГ (од/л)	1124,5±56,23*	676,4±33,82

**Примітка.** \* - вірогідна відмінність показників у дітей груп спостереження,  $p < 0,05$

Представлені у таблиці свідчать, що у сироватці крові дітей I групи, порівняно з дітьми II групи, відмічалася деяке зниження рівня білка при вірогідному зменшенні показника альбуміну (30,6±1,53 г/л та 35,3±1,77 г/л),  $p < 0,05$ . Зміни білкового обміну підтверджують той факт, що у при порушеннях адаптації має місце певної міри недостатність білково-синтезуючої функції печінки, що обумовлює гіпопротеїнемічний та геморагічний синдроми. Рівні сечовини та сечової кислоти у новонароджених I групи були вірогідно вище, ніж показники у дітей контрольної групи (відповідно 5,2±0,26 та 3,8±0,19 ммоль/л; 470,9±23,55 та 229,9±11,50 мкмоль/л),  $p < 0,05$ . Показник рівню сечовини характеризує сечовино-утворюючу функцію печінки, видільну функцію нирок та стан білкового обміну як основного джерела азоту амінокислот (АК). Сечова кислота є продуктом обміну пуринових основ, що входять до складу нуклеотидів РНК, ДНК та складних білків – нуклеопроїнів. У цілому, представлені зміни вище зазначених показників характеризують суттєві порушення білкового обміну в організмі новонароджених за умов перинатальної патології.

Порушення травлення і всмоктування жирів у тонкому кишечнику супроводжуються недостатністю процесів утворення та виведення жовчи, зниженням синтезу тригліцеридів, фосфоліпідів та холестерину в печінці, а також утворенням ліпопротеїнів плазми крові та надлишковим вмістом кетонів тіл. Підвищення вмісту тригліцеридів у печінкових клітинах внаслідок надлишкового утворення або недостатнього виведення спричиняє ризик розвитку стеатозу та жирової дистрофії печінки. Результати досліджень показали зміни рівнів холестерину та тригліцеридів у сироватці крові новонароджених за умов перинатальної патології. Зокрема, рівень тригліцеридів у дітей I групи, порівняно з II групою був значно вищим (відповідно 0,8±0,04 та 0,4±0,02 ммоль/л),  $p < 0,05$ ; рівень холестерину складав 2,1±0,11 та 1,8±0,09 ммоль/л,  $p < 0,05$ . Загальний рівень білірубину у новонароджених I групи був також вірогідно вищим, порівняно з контрольними показниками (відповідно 86,3±4,32 та 30,0±1,50 мкмоль/л), за рахунок вмісту непрямої фракції (78,1±3,91 та 22,7±1,14 мкмоль/л),  $p < 0,05$ . Рівень глюкози у новонароджених груп спостереження був у межах норми - 3,9±0,20 ммоль/л та 3,7±0,19 ммоль/л, що можна пояснити адекватною і своєчасною корекцією шляхом проведення інфузійної терапії.

У дітей основної групи порівняно з показниками контрольної групи, була значно підвищена ак-

тивність трансаміназ (відповідно АЛАТ – 27,6±1,38 та 16,4±0,82 од/л; активність АсАТ – 53,7±2,69 та 30,3±1,52 од/л),  $p < 0,05$ , що свідчить за наявність цитолітичного синдрому за умов гіпоксії при перинатальній патології. Активність зазначених ферментів також тісно пов'язана з процесом трансамінування, який відіграє ключову роль у проміжному обміні, оскільки забезпечує синтез і розпад окремих АК в організмі. Три АК - глутамінова, аспарагінова та аланінова, завдяки процесу трансамінування, перетворюються у відповідні кетокислоти, які є компонентами циклу трикарбонових кислот. Окислюючись, вони слугують джерелом енергії для організму, а отже, зміна активності АЛАТ, АсАТ може спричинити порушення даного процесу. Активність ЛФ у новонароджених при перинатальній патології була значно вищою (300,2±15,01 та 263,2±13,16 од/л у I та II групах),  $p < 0,05$ . Рівень ЛДГ був майже у два рази вищим у дітей I групи порівняно з II групою (відповідно 1124,5±56,23 та 676,4±33,82 од/л),  $p < 0,05$ . За даними літератури, при зміні умов життєдіяльності організму, завдяки змінам ферментативної активності регулюється сталість найважливіших біохімічних констант, що забезпечують гомеостаз. Значні відхилення показників ферментативної активності недостатність метаболічної адаптації організму за умов пологового стресу та гіпоксії.

Таким чином, у новонароджених за умов гіпоксії при перинатальній патології виявлені ознаки поєднаної дисфункції гастроінтестинальної системи, що підтверджується комплексом клініко-параклінічних симптомів.

## Висновки

1. Порушення системи травлення у новонароджених є одним з проявів загальної дисфункції організму за умов гіпоксії при реалізації несприятливих факторів перебігу вагітності та пологів у матері.

2. Клінічними ознаками харчової інтолерантності у дітей періоду новонародженості є: зривування/стаз, парез/в'яла перистальтика кишечника, метеоризм, затримка меконію, відсутність смоктального рефлексу/в'яле смоктання, збільшення печінки та селезінки.

3. Комплексні біохімічні дослідження сироватки крові у новонароджених за наявності гастроінтестинальних порушень засвідчили порушення білковосинтетичної функції печінки, затримку продукції та виведення жовчи, ферментативну недостатність та цитолітичний синдром.

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**Джерела фінансування:** самофінансування

## Література

- Ефанова АА, Мишина НВ. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта и их диетологическая коррекция у детей первого года жизни. Здоровье ребенка. 2017;12:148-51. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99771
- Шадрин ОГ, Марушко ТЛ. Радушинская ТЮ. Недостатность травления та шляхи його корекції у дітей раннього віку з харчовою непереносимістю. Здоровье ребенка. 2016;1:55-62.
- Бойчук ЮД, редактор. Загальна теорія здоров'я та здоров'я збереження. Харків: Вид. Рожко СГ; 2017. Розділ III, Холод ДА, Шкурулій ДА. Передумови і механізми формування синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії. с. 171-7.

4. Белоусова ОЮ, Казарян ЛВ. Функциональні гастроінтестинальні розлади в дітей раннього віку: лікувати, спостерігати чи корегувати? Здоров'я ребенка. 2020;15(1):24-9. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.196754
5. Drossman DA, Haster WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
6. Сурков ДМ. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія у доношених новонароджених: фактори ризику та їх вплив на перебіг гострого періоду. Медицина невідкладних станів. 2018;6:86-92. doi: 10.22141/2224-0586.6.93.2018.147649
7. Salvatore S, Abkari A, Cai W, Catto-Smith A, Cruchet S, Gottrand F, et al. Review shows that parental reassurance and nutritional advice help to optimise the management of functional gastrointestinal disorders in infants. Acta Paediatr. 2018;107: 1512-20. doi: 10.1111/apa.14378

## ANALYSIS OF RISK FACTORS AND CLINICAL AND PARACLINICAL MANIFESTATIONS OF GASTROINTESTINAL DYSFUNCTION IN NEWBORNS IN PERINATAL PATHOLOGY

*O.V.Kuryk, Yu.D.Hodovanets*

**Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine  
(Chernivtsi, Ukraine)**

### Summary

In recent decades, there has been a worldwide trend toward increasing rates of functional and organic pathology of the gastrointestinal (GI) tract in children. Presently, diseases of digestive organs rank second in frequency among pathologies of the pediatric population after acute respiratory diseases. Development of functional disorders of the gastrointestinal tract in children in the first year of life is mainly caused by anatomic and physiological characteristics of the digestive system, as well as high sensitivity and ease of damage of all its parts. Current literature suggests that children born to mothers during difficult pregnancy or childbirth are at increased risk for developing this pathology.

**Objective of the study:** To determine perinatal risk factors and clinical and paraclinical features of gastrointestinal functional disorders in newborns with perinatal pathology.

**Materials and methods.** The study enrolled 82 full-term infants with severe perinatal pathology, with clinical manifestations of gastrointestinal dysfunction (Group I), and 50 healthy infants (Group II) as a comparison group. Exclusion criteria for the study were: congenital malformations, low birth weight, clinical manifestations of infection. To assess metabolic disorders, a comprehensive assessment of the biochemical blood spectrum with the level of total protein and albumin, total bilirubin and its fractions, glucose, urea and uric acid, cholesterol and triglycerides; activity of ALAT, AsAT, LDH, LF, GGTP. Biochemical studies were performed using a Cormay ACCENT biochemical analyzer (Poland, Cormay reagents).

**Results and discussion.** Disorders of postnatal adaptation of newborns are noted in the conditions of mothers' somatic disadvantages, implementation of unfavorable factors during pregnancy and labor. Analysis of somatic anamnesis, antenatal and intrapartum problems has made it possible to identify the main causes of neonatal adaptation disorders in the early neonatal period. The most important, taking into account maternal anamneses, in the patients of the main group were: cardiovascular system pathology in 30 (36, 59%) cases, urinary system pathology in 22 (26, 83%) cases, endocrine system pathology in 17 (20, 73%) cases, digestive system pathology in 11 (13, 41%) cases, and respiratory system pathology in 8 (9, 76%) cases; gynecological pathology was diagnosed in 16 (19, 51%). The antenatal period was complicated by: placental dysfunction in 10 (12.20%) cases, hydramnios in 8 (9.76%) cases, fetal distress in 10 (12.20%) cases, and cord entanglement around the neck in 5 (6.10%) cases. Overall, there were 14 (17.07%) cases with a poor obstetric history. Caesarean section was performed in 24 (29.27%) cases, vacuum-assisted delivery in 4 (4.88%) cases.

The list of diseases responsible for the severity of the newborn's condition was presented according to the main diagnosis: 66 (80.5%) cases had central nervous system involvement in the form of hypoxic-ischemic lesion/neonatal encephalopathy, 27 (32.9%) cases had severe respiratory distress, 13 (15.9%) cases had moderate asphyxia and 11 (13.4%) cases had severe asphyxia, 10 (12.2%) cases had moderate respiratory distress and 2 (2.4%) cases had hemolytic disease in newborn. All patients of the main group also had concomitant diagnoses. The condition of the main group neonates was characterized by more severe somatic and neurological status disorders, formation of MOD syndrome with the development of signs of food intolerance due to complex disorders of the gastrointestinal system. Complex disorders of food tolerance were observed in 71 (86,59%) children, regurgitation/stasis - in 66 (80,49%) neonates, paresis/weak intestinal peristalsis - in 47 (57,32%) patients, flatus - in 3 (3,66%) cases, meconium retention - in 3 (3,66%) cases, isolated absence of sucking reflex/wobbly sucking was found in 3 (3,66%) cases, enlargement of liver and spleen - in 1 (1,22%) patient. The complex of serum biochemical studies showed significant dysmetabolic changes, which to some extent explain the pathophysiological mechanisms of gastrointestinal dysfunction. In particular, revealed violations of protein-synthetic function of the liver and delays in the production and excretion of bile, enzyme deficiency and cytolytic syndrome.

**Conclusions.** Disorders of the digestive system in newborns is one of the manifestations of general body dysfunction in conditions of hypoxia with the implementation of unfavorable factors of pregnancy and childbirth in the mother.

Clinical signs of food intolerance in newborn infants are regurgitation/stasis, paresis/weak intestinal peristalsis, flatus, meconium retention, absence of sucking reflex/wobbly sucking, enlarged liver and spleen.

Complex serum biochemical studies in newborns with gastrointestinal disorders showed impaired protein-synthetic liver function, delayed production and excretion of bile, enzymatic insufficiency and cytolytic syndrome.

**Keywords:** newborn; perinatal pathology; food tolerance; intolerance criteria.

### Контактна інформація:

Годованець Юлія Дмитрівна - доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

### Contact Information:

Yuliya Hodovanets – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

УДК: 616-053.4:159.943  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.5

## АДАПТОВАНА ШКАЛА ГРІФФІТС – СУЧАСНИЙ ДОСВІД ОЦІНКИ ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

*Н.М. Бедрій*

Вінницький національний медичний  
університет імені М.І. Пирогова  
(м. Вінниця, Україна)

### Резюме

**Вступ.** *Передчасно народжені є особливою категорією дітей з властивою їм морфо-функціональною незрілістю та специфічними патологічними станами, які обумовлюють значні відмінності у виживанні, захворюваності та наслідках виходжування цих немовлят у порівнянні з дітьми інших вагових категорій. У структурі віддалених несприятливих наслідків передчасного народження залишається високою частота неврологічних розладів, які потребують подальшого удосконалення методів діагностики та своєчасної корекції для покращення прогнозу подальшого розвитку. Незважаючи на те, що за останні три десятиліття були розроблені численні інструменти для прогнозування віддалених несприятливих наслідків у передчасно народжених дітей та методики визначення ступенів порушень, жодне дослідження не надало всебічного огляду цих інструментів, а також їх сильних і слабких сторін.*

**Мета дослідження.** *Покращити показники віддалених наслідків передчасного народження шляхом використання адаптованої шкали Гріффітс у дітей дошкільного віку.*

**Матеріали і методи дослідження.** *Проведено оцінку психомоторного розвитку 105 дітей дошкільного віку. Оцінювання показників психомоторного розвитку проводилося шляхом використання адаптованої шкали Гріффітс та загальновідомим методом.*

*У ході дослідження дана категорія дітей знаходилася під наглядом лікарів кабінету катamnестичного спостереження з метою систематичної оцінки стану здоров'я. Динамічний огляд проводився протягом першого року життя 1 раз на 3 місяці, з другого до шостого року життя – відповідно до індивідуального плану реабілітації. Пацієнтів було розподілено на 3 групи в залежності від ступеня вираженості інвалідизуючої патології.*

**Результати дослідження.** *Проведено аналіз показників психомоторного розвитку (традиційними методами) дітей дошкільного віку, які народилися передчасно, яких розподілили на 3 групи відповідно до ступеня вираженості інвалідизуючої патології:*

*Група А Діти з важкими віддаленими наслідками, що призвели до інвалідизації – 54 (51,4 %)*

*Група В. Діти з віддаленими наслідками, які підлягають корекції – 24 (22,8 %)*

*Група С. Діти з віддаленими наслідками, які суттєво не впливають на стан здоров'я – 27 (25,7 %).*

*За результатами проведеного обстеження можна стверджувати, що понад 70 % обстежених мали еквівалентні затримки психомоторного розвитку різних патернів. Проведений аналіз оцінки психомоторного розвитку показав, що структура причин затримки психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку має однакову тенденцію за різними методиками обстеження, проте оцінка за адаптованою шкалою Гріффітс демонструє більш точні результати конкретного пацієнта, дає можливість швидкого виявлення віддалених несприятливих наслідків передчасного народження, рекомендації для немовлят та родини з метою формування індивідуальної програми реабілітації й абілітації та обстеження в динаміці.*

**Висновки.** *Встановлено, що адаптована шкала психомоторного розвитку Гріффітс є валідним діагностичним інструментом в когорті дітей дошкільного віку з метою визначення показників психомоторного розвитку, розрахунку інтелектуального коефіцієнту дитини та формування індивідуального профілю пацієнта.*

**Ключові слова:** *передчасно народжені діти; психомоторний розвиток дітей дошкільного віку; катamnестичне спостереження; віддалені наслідки передчасного народження.*

### Вступ

Передчасно народжені діти є групою підвищеного ризику по формуванню тяжкої патології [1, 4]. Світові дослідження демонструють, що віддалені наслідки та зниження якості життя передчасно народжених дітей визначає хронічна патологія, яка розвивається в результаті перенесених в перші місяці життя захворювань, інтенсивної терапії та ятрогенного впливу, а також особливості антенатального розвитку, зокрема багатовекторні запальні зміни та патологічна незрілість плаценти [2, 11, 15].

У структурі віддалених несприятливих наслідків передчасного народження залишається високою частота неврологічних розладів, які потребують подальшого удосконалення методів діагностики та своєчасної корекції для покращення

прогнозу подальшого розвитку [9, 12, 15].

Психомоторний розвиток дитини – досить широке поняття, яке включає в себе такі напрямки:

- розвиток рухових функцій (великої моторики);
- розвиток спритності рук, координації рухів (дрібної моторики);
- розвиток активної мови і її розуміння;
- усвідомлення взаємозв'язку між явищами і предметами (розвиток мислення);
- вміння спілкуватися з людьми (розвиток соціальних і комунікативних функцій);
- розвиток самостійності в своїх діях.

Розвиток дитини – безперервний процес, який тим не менш проходить обов'язкові етапи [13]. Для характеристики розвитку є поняття швидкості або темпу та дозрівання. Темп характеризує інтенсивність процесів вікового розвитку нерво-

вої та інших систем організму на окремих етапах розвитку. Темп вікових перетворень змінюється в процесі розвитку, і дитина переживає періоди прискорення та уповільнення біологічного дозрівання.

Оцінка нервово-психічного розвитку дитини включає в себе як неврологічне обстеження, так і визначення здатності взаємодіяти зі своїм оточенням, тобто виявлення поведінкових реакцій. Існує багато вітчизняних та зарубіжних методик оцінки психомоторного розвитку, в основі яких - обов'язкове виділення різних патернів розвитку, що сприяє своєчасному виявленню причин відставання і в подальшому корекцію виявлених порушень. Незважаючи на те, що за останні три десятиліття були розроблені численні інструменти для прогнозування віддалених несприятливих наслідків недоношених новонароджених та методики визначення ступенів порушень розвитку, доступні нам дослідження не надали всебічного огляду цих інструментів, їх сильних і слабких сторін [6, 7]. До таких належать: Peabody Developmental Motor Scale-2, Bayley Scales of Infant Development (BSID III), Денверський скринінг-тест розвитку (DDST), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), Leiter-3 (Міжнародна шкала продуктивності Лейтера).

Всі вище перераховані методики є стандартизованими та валідними, проте дороговартісність, обмежений віковий діапазон та вузька направленість є слабкими сторонами, які унеможливають комплексне оцінювання показників психомоторного розвитку.

Відомим стандартизованим методом оцінки психомоторного розвитку є шкала Гріффітс [8]. Дана методика була вперше опублікована у 1954 році лікарем Рут Гріффітс, мала декілька переглядів. Методика є стандартизованою, оцінює як рухову, так і когнітивну сферу; завдяки широкому віковому діапазону – наявна можливість оцінювання в динаміці.

Важливою є методика раннього втручання, заходи, які входять до її складу направлені на надання психолого-педагогічної допомоги дітям на ранніх етапах розвитку надання допомоги; сім'ям дітей категорій підвищеного ризику; розвиток консультативної діяльності; підбір адекватних способів взаємодії з дитиною; корекція відхилень у розвитку; реабілітацію та абілітацію [10, 14].

### Мета дослідження

Покращити показники віддалених наслідків передчасного народження шляхом використання адаптованої шкали Гріффітс у дітей дошкільного віку.

### Матеріали і методи дослідження

Проведено оцінку психомоторного розвитку 105 дітей в періоді дошкільного віку, які народилися передчасно з масою тіла менше 1500 г. Оцінювання показників психомоторного розвитку проводилося шляхом використання адаптованої шкали Гріффітс (свідоцтво авторського права №107640 «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку») та стандартним методом (з використанням наступних інструментів: графічних пояснень, схематичних зображень, табличних завдань для дітей дошкіль-

ного віку) [16].

Адапована шкала Гріффітс розрахована на дітей віком від 2 років до 6 років 11 місяців, містить 5 субшкал: моторика, соціальна адаптація, слух та мовлення, зорова функція, моторна функція рук (мілка моторика), а також здатність до навчальної діяльності. Оцінювання кожного патерну проводиться в балах. Після виконання завдань розраховується інтелектуальний коефіцієнт дитини і визначається, якому віку відповідає розвиток дитини. Завдяки широкому віковому діапазону є можливість проведення динамічного спостереження за пацієнтом та за потреби – оцінювання в динаміці. Варто зазначити, що дитина може випереджати нормативний показник за певним критерієм, в такому випадку обирається бал для наступного віку. І навпаки, в разі затримки розвитку – бал для дітей меншого віку.

У ході дослідження дана категорія дітей знаходилася під наглядом лікарів кабінету катamnестичного спостереження Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з метою систематичної оцінки стану здоров'я. Було проаналізовано клінічні показники, такі як маса тіла, зріст, обвід голови, неврологічний та інтелектуальний розвиток, наявність соматичної патології, в тому числі захворювання органів дихання, опорно-рухового апарату та гематологічні проблеми. З метою оцінки зору та слуху динамічно проводилися офтальмологічні та сурдологічні огляди [5].

Пацієнтів (n=105) було розподілено на 3 групи в залежності від ступеня вираженості інвалідизуючої патології: 1 група – діти з важкими інвалідизуючими наслідками (n=54) – 51,4 %, 2 група – діти з несприятливими наслідками, які підлягають корекції (n=24) – 22,8 %, до 3 групи увійшли здорові діти без ознак інвалідизуючої патології (n=27) – 25,7 %.

Проведено аналіз показників психомоторного розвитку дітей дошкільного віку, які народилися передчасно, яких розподілили на 3 групи відповідно до ступеня вираженості інвалідизуючої патології (дані наведені у діаграмі 1).

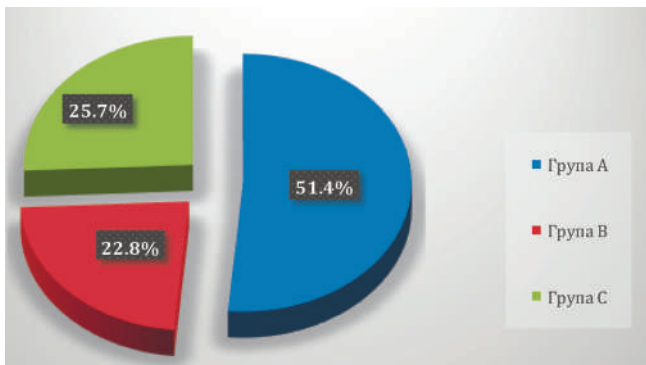
Катamnестичне спостереження проводилося протягом першого року життя 1 раз на 3 місяці, з другого до шостого року життя – відповідно до індивідуального плану реабілітації [3].

Діагнози встановлювалися на основі клінічних, лабораторних, інструментальних (ультразвукових, рентгенологічних) та бактеріологічних досліджень у відповідності до МКХ-10. Робота виконувалася на базі КНП Вінницької Обласної Дитячої Клінічної Лікарні Вінницької Обласної Ради, м. Вінниця, Україна.

В ході роботи використані такі методи дослідження: клініко-анamnестичні, інструментальні: нейросонографія (НСГ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), електроенцефалографія (ЕЕГ), проведення скринінгу слуху шляхом отоакустичної емісії та аудіометрії, визначення гостроти зору методом бінокулярного офтальмоскопа зі спеціальними лінзами, методом зорових викликаних потенціалів у періоді новонародженості та за допомогою спеціальних таблиць у подальші вікові періоди, антропометричні. Для вирішення поставлених завдань і перевірки вихідних припущень обробка отриманих результатів здійснюва-

лася шляхом використання комплексу статистичних методів системи програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (14.0.6024.1000) SP 1 MSO (14.0.6023.1000).

Заключення комісії біоетики. Робота проводилася відповідно до принципів Хельсінської декларації та рекомендацій Міжнародної ради з гармонізації належної клінічної практики. На проведення дослідження було отримано поінформовану згоду батьків пацієнтів. Дослідження до-



**Діаграма 1. Аналіз показників психомоторного розвитку дітей, що народилися передчасно, у дошкільному віці, проведений традиційним методом**

Отримані результати показали, що понад 70% обстежених мали еквіваленти затримки психомоторного розвитку різних патернів. Так, аналіз причин затримки психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку показав, що домінуюча позиція належить порушенням соціальної адаптації 20 (25,6 %) осіб, з однаковою частотою зустрічаються розлади зорової та слухової сфер 18 (23 %) та 17 (21,8 %) пацієнтів відповідно, а порушення моторики 12 (15,3 %) та здатності до гри та/або навчання 11 (14,1 %) – найменш поширеними серед проблем даної категорії пацієнтів.

Паралельно, оцінку психомоторного розвитку даної категорії пацієнтів, було проведено загальновідомим методом (діаграма 3).



**Діаграма 3. Структура причин затримки психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку, які народилися передчасно з ДММТ за допомогою традиційних методів**

зволене комітетом з біоетики при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова.

### Результати дослідження та їх обговорення

Діти, включені у дослідження були обстежені за методикою Гріффітс з метою визначення показників психомоторного розвитку, розрахунку інтелектуального коефіцієнту дитини та визначення причин затримки психомоторного розвитку (діаграма 2).



**Діаграма 2. Структура причин затримки психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку, які народилися передчасно з ДММТ, визначена шляхом оцінки за допомогою адаптованої шкали Гріффітс**

Аналіз причин порушення психомоторного розвитку серед дітей дошкільного віку, які народилися передчасно з ДММТ демонструє, що серед обстежених 105 пацієнтів когнітивні дисфункції мали 25 (32 %) обстежених дітей, аудіологічні та офтальмологічні порушення 16 (20,5%) осіб та 15 (19,2 %) осіб відповідно, розлади моторної сфери спостерігалися у 13 (16,7 %) пацієнтів, а невідповідність навиків здатності до гри віку було ідентифіковано у 9 (11,5 %) дітей.

Проведений аналіз причин затримки психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку не виявив достовірних відмінностей між обома методиками обстеження ( $p > 0,05$ ). Так, порушення моторики спостерігалися у 12 (15,3 %) осіб, обстежених за шкалою Гріффітс проти 13 (16,7 %) пацієнтів за традиційною методикою ( $p > 0,05$ ); розлади навиків гри та/або навчання мали 11 (14,1 %) пацієнтів та 9 (11,5 %) обстежених відповідно ( $p > 0,05$ ); в свою чергу офтальмологічні та аудіологічні проблеми було діагностовано у 18 (23 %) та 17 (21 %) дітей адаптованою методикою в порівнянні з 15 (19,2 %) та 16 (20,5 %) особами, обстеженими стандартним способом, що вказує на відсутність достовірної різниці ( $p > 0,05$ ). Не встановлено вірогідних відмінностей щодо частоти дисфункцій когнітивної складової пацієнтів, обстежених за шкалою Гріффітс 20 (25,6 %) осіб та шляхом використання загальновідомих методів 25 (32 %) дітей відповідно, проте це свідчить, що оцінка за адаптованою шкалою Гріффітс демонструє більш точні результати конкретного пацієнта, дає можливість швидкого виявлення віддалених несприятливих наслідків передчасного народження, рекомендації для немовлят та родини з метою формування індивідуальної програми реабілітації й абілітації та обстеження в динаміці.

**Висновки:**

1. Встановлено, що адаптована шкала психомоторного розвитку Гріффітс є валідним діагностичним інструментом у когорті дітей дошкільного віку з метою визначення показників психомоторного розвитку, розрахунку інтелектуального коефіцієнту дитини та формуванню індивідуального профілю пацієнта.

2. Оцінка психомоторного розвитку дітей дошкільного віку, які народилися передчасно, є важливою складовою програми раннього втручання, формування індивідуальної програми реабілітації та проведення комплексу заходів з метою абілітації у суспільстві.

**Література**

1. Авиллов ОВ, Косымов ЭА, Ванин ЕЮ, Рыбакова ОВ. Факторы риска развития инвалидности у детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2017;19(12):63-7. doi: 10.26787/pudha-2226-7425-2017-19-12-63-67
2. Архипова МЮ, Захарова СЮ. Оценка состояния здоровья глубоконедоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(1):32-6.
3. Волянюк ЕВ, Сафина АИ, Хузиева ГМ, Потапова МВ, Шарипова ОВ. Последующее наблюдение недоношенных детей в городском центре катамнеза г. Казани. Практическая медицина. 2016;8:42-4.
4. Гасюк НІ. Оцінка психомоторного розвитку передчасно народжених дітей на першому році життя. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2015;15(3):368-71.
5. Добрянський ДО, Меньшикова АО, Борисюк ОП. Віддалені наслідки бронхолегеневої дисплазії у недоношених немовлят. Сучасна педіатрія. 2019;4(100):43-52. doi: 10.15574/SP.2019.100.43
6. Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ, Руденко НГ, Воробйова ОВ. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходжанні передчасно народжених дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(2):5-11. doi: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.1
7. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(4):5-12. doi: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1
8. 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.
9. Ріга ОО, Гордієнко ІВ, Марабян РВ, Хоценко ГО, Безрукова ЮО. Стан здоров'я та особливості скеровування передчасно народжених дітей до реабілітаційних програм упродовж перших трьох років життя. Современная педиатрия. 2015;4:33-6. doi: 10.15574/SP.2015.68.33
10. Яблонь ОС, Бондаренко ТВ, Саврун ТІ, Биковська ОА, Моравська ОА, Гомон РО, та ін. Досвід роботи центру катаместичного спостереження у Вінницькій області. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(4):5-9 doi: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.1
11. Cheong JLY, Burnett AC, Treyvaud K, Spittle AJ. Early environment and long-term outcomes of preterm infants. J Neural Transm. 2020;127(1):1-8. doi: 10.1007/s00702-019-02121-w
12. Griffiths A, Toovey R, Morgan PE, Spittle AJ. Psychometric properties of gross motor assessment tools for children: a systematic review. BMJ Open [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 7];8(10):e021734. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/10/e021734.long> doi: 10.1136/bmjopen-2018-021734
13. Griffiths A, Morgan P, Anderson PJ, Doyle LW, Lee KJ, Spittle AJ. Predictive value of the Movement Assessment Battery for Children - Second Edition at 4 years, for motor impairment at 8 years in children born preterm. Dev Med Child Neurol. 2017;59(5):490-6. doi: 10.1111/dmcn.13367
14. Ріга ОО, Зброжик ЄВ. Передумови для створення системи катаместичного спостереження (follow up) за новонародженими групи ризику. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(3):55-60. doi: 10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.10
15. Яблонь ОС, Саврун ТІ, Назарчук НМ, Сергета ДП, Холод ЛІП, Дзема ІО. Особливості перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з масою тіла < 1500 г залежно від стану плаценти. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2):37-44. doi: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.4
16. Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років. Наказ МОЗ України від 20.03.2008р. №149 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2008 [оновлено 2009 Лют 13; цитовано 2022 Лют 7]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0149282-08#Text>

**ADAPTED GRIFFITHS SCALE AS A CURRENT EXPERIENCE OF EVALUATION OF PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF PRESCHOOL CHILDREN***N.M. Bedrii***National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsya, Ukraine)****Summary**

**Introduction.** Premature infants are a special category of children with an inherent morpho-functional immaturity and specific pathological conditions that cause significant differences in survival, morbidity and consequences of caring for these infants compared to children of other weight categories. In the structure of long-term adverse effects of premature birth remains a high frequency of neurological disorders that require further improvement of diagnostic methods and timely correction to improve the prognosis of further development. Despite the development of numerous assessment tools for prognosis of long-term adverse effects of premature infants and techniques determining the extent of violations during the last three decades, there was no study providing a comprehensive overview of those tools, as well as their strengths and weaknesses.

**Aim.** Improve the long-term effects of preterm birth by using an adapted Griffiths scale in preschool children.

**Materials and methods.** An assessment of the psychomotor development of 105 preschool children was estimated. Assessment of psychomotor development was performed using an adapted Griffiths scale and a traditional method. During the study, this category of children was under the supervision of follow-up doctors to systematically assess their health. Dynamic examination was performed during the first year of life every 3 months, from the second to the sixth year of life - according to the individual rehabilitation plan. Patients were divided into 3 groups depending on the severity of disabling pathology.

**Results.** An analysis of indicators of psychomotor development (traditional methods) of preschool children born prematurely, which were divided into 3 groups according to the severity of disabling pathology:

Group A Children with severe long-term consequences that led to disability - 54 (51.4 %)

Group B. Children with long-term consequences that require correction - 24 (22.8 %)

Group C. Children with long-term consequences that do not significantly affect the general condition - 27 (25.7 %).

According to the results of the survey, it can be revealed that more than 70% of respondents had the equivalent of delayed psychomotor development of various patterns. The analysis of the assessment of psychomotor development showed that the structure of the causes of delayed psychomotor development in preschool children had the same trend for different methods of examination. However, the Griffiths adapted assessment demonstrates more accurate outcomes of a certain patient, makes it possible to quickly detect long-term adverse effects of preterm birth, and gives recommendations for infants and families to develop an individual rehabilitation and habilitation program, and examinations in dynamics.

**Conclusions.** It has been established that the adapted Griffiths psychomotor development scale is a valid diagnostic tool in the cohort of preschool children in order to determine psychomotor development indicators, calculate the child's intellectual coefficient and form an individual patient profile.

**Keywords:** Premature Infants; Psychomotor Development of Preschool Children; Follow-up; Long-term Consequences of Premature Birth.

**Контактна інформація:**

**Бедрій Наталія Миколаївна** – аспірантка кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

**e-mail:** natali.nazarchuk90@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3608-5566>

**Contact Information:**

**Nataliia Bedrii** – graduate student of the Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine).

**e-mail:** natali.nazarchuk90@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3608-5566>

© Н.М. Бедрій, 2022

© N.M. Bedrii, 2022

Надійшло до редакції 09.12.2021 р.  
Підписано до друку 10.02.2022 р.

УДК: 616.235-002-056.3-07-053.2  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6

## ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ БРОНХІОЛІТІ У ДІТЕЙ МАЛЮКОВОГО ВІКУ

*Н.І. Токарчук, А.А. Оверчук*

Вінницький національний медичний університет  
імені М. І. Пирогова  
(м. Вінниця, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Важливим є вивчення маркерів алергічного запалення в залежності від статусу вітаміну D з метою розуміння патогенетичних ланок бронхіоліту серед дітей малюкового віку.

**Мета дослідження.** Провести аналіз взаємозв'язку між рівнем вітаміну D у сироватці крові та показниками алергічного запалення (еозинофільний катіонний білок (ЕСР) та IgE) у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.

**Матеріали і методи дослідження.** Проведене клінічне обстеження 55 дітей малюкового віку. Основну групу становили 25 дітей із бронхіолітом, які мали обтяжений алергологічний анамнез. Групу порівняння склали 20 дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу. До контрольної групи було включено 10 умовно здорових дітей. Середній вік дітей основної групи становив  $7,2 \pm 1,4$  міс, групи порівняння –  $6,4 \pm 1,2$  міс та дітей контрольної групи  $9,2 \pm 1,6$  міс.

**Результати дослідження.** Встановлено, що у дітей основної групи тривалість перебування у стаціонарі становила  $8,2 \pm 1,32$  днів, тоді як у дітей групи порівняння термін перебування на стаціонарному лікуванні був достовірно коротшим, ( $p < 0,05$ ). Нами виявлена достовірна відмінність показників алергічного запалення залежно від статусу вітаміну D у обстежених дітей. У дітей із дефіцитом та недостатністю вітаміну D було виявлено вірогідне підвищення рівня ЕСР ( $56,3 \pm 12,8$  нг/мл) та загального рівня IgE до  $127,5 \pm 3,12$  МО/мл у порівнянні з такими ж показниками як у дітей основної групи із оптимальним рівнем 25(OH)D, так і у дітей групи порівняння,  $p < 0,001$ . Варто відзначити, що показник алергічного запалення ЕСР у дітей групи порівняння при дефіциті та недостатності вітаміну D в сироватці крові також мав достовірну відмінність у порівнянні з таким у дітей контрольної групи,  $p < 0,05$ .

**Висновки.** У дітей хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом та недостатнім рівнем забезпеченості вітаміну D і його дефіцитом, тяжкість перебігу захворювання проявляється тривалішим терміном вираженості клінічної симптоматики. Еозинофільний катіонний білок може розглядатися як маркер алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку.

**Ключові слова:** бронхіоліт; діти малюкового віку; вітамін D; еозинофільний катіонний білок; імуноглобулін E.

### Вступ

Бронхіоліт посідає провідне місце у структурі захворюваності дітей малюкового віку. Згідно останніх наукових досліджень поширеність бронхіоліту становить 20 – 30 % на першому році та 10 – 20 % на другому році життя малюків. Бронхіоліт залишається провідним чинником госпіталізації дітей малюкового віку [1].

Незважаючи на значні успіхи у вивченні бронхіоліту у дітей малюкового віку, проблема його перебігу привертає до себе увагу не лише з точки зору етіології, патогенетичної позиції, а й впливу факторів ризику на механізм розвитку захворювання. Встановлено, що низка факторів ризику перебігу бронхіоліту у дітей пов'язана як із алергологічним анамнезом, а саме контроль астми у матері, особиста історія atopії, куріння під час вагітності, так і забезпеченості вітаміном D [2].

Серед захисних ефектів вітаміну D виділяють підтримку фізичного бар'єру, участь у вродженому імунитеті та у набутому імунитеті [3]. Фізичний бар'єр виступає першою перешкодою на шляху будь-якого вірусного чи бактерійного патогена до організму. Так, вітамін D сприяє стабільності та цілісності епітеліального бар'єру, а саме підтримці міцності щільних міжклітинних з'єднань між епітеліальними клітинами, в тому числі респіраторного епітелію [4].

Потенційним поясненням ролі дефіциту ві-

таміну D при гострій інфекції дихальних шляхів може бути його значення у функціонуванні системи вродженого імунітету. Так, вітамін D сприяє продукції протимікробних пептидів (кателіцидинів, дефензимів) й активації тол-подібних рецепторів, які запускають вивільнення цитокінів у відповідь на появу патогенів [5].

Вітамін D також впливає на дозрівання Т-лімфоцитів. Вітамін D стимулює продукцію цитокінів та індукує вироблення регуляторної субпопуляції Т-лімфоцитів, які пригнічують запальний процес [6]. Вітамін D також модулює відповідь макрофагів, запобігаючи надмірному вивільненню прозапальних цитокінів і хемокінів (інтерлейкіну -1, -6, -8, -12 і фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ) [7]. Противірусні ефекти вітаміну D включають безпосереднє перешкоджання реплікації вірусу, імуномодулювальну та протизапальну дії [8]. Окрім імунотропної дії, вітамін D знижує ризик інфікування вірусами за рахунок антиоксидантного ефекту [9].

Значення вітаміну D для імунної системи незаперечно, оскільки його дефіцит також асоціюється із ризиком розвитку алергії. Вважають, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із модулюванням схильності до ранньої алергічної сенсibiliзації та подальшого розвитку клінічних проявів алергічного захворювання. Так, з одного боку вітамін D збільшує секрецію IL-10 та знижує активність



Т-клітин. З іншого боку при недостатній проти-запальній активності вітаміну D відбувається інтенсивна реакція імунної системи на вплив алергену шляхом виділення великої кількості антитіл IgE та IL-4 [10]. При відновленні статусу вітаміну D підвищується рівень експресії VDR та фактора прогібітину, що зменшує алергічне запалення у дихальних шляхах [11].

У патогенезі запалення при бронхіоліті вагоме значення відіграють опасисті клітини, еозинофіли та нейтрофіли, які визначають тяжкість перебігу захворювання [12]. Під час накопичення у місці алергічного запалення еозинофіли підсилюють запальну реакцію дихальних шляхів із пошкодженням епітелію, його ремоделюванням та дисфункцією. Запальний інфільтрат дихальних шляхів характеризується збільшенням числа активованих еозинофілів, нейтрофілів, опасистих клітин та моноцитів. Водночас при активації вторинних ефекторних клітин крові відбувається їх дегрануляція із вивільненням медіаторів запалення (катіонні білки, цитокіни, гістамін, простагландини, лейкотрієни) [13].

Відомо, еозинофільний катіонний білок (ECP) один із основних протеїнів, що міститься у гранулах еозинофілів та є маркером еозинофіл-опосередкованого запального процесу при ураженні бронхіального дерева [14]. Тригерами вивільнення еозинофілами ECP виступають імуноглобулін E та IL-5 [15]. Встановлено, що еозинофільний катіонний білок володіє цитотоксичним потенціалом щодо підвищення проникності у клітинних мембранах, а саме епітелію дихальних шляхів.

Вивчення вмісту ECP може свідчити про ступінь активації основних прозапальних клітин алергічного запалення, а отже, опосередковано про тяжкість запального процесу [16]. У наукових джерелах все більше уваги приділяється визначенню еозинофільних цитотоксичних речовин у сироватці крові. Зокрема, встановлений зв'язок між сироватковим вмістом еозинофільних цитотоксичних речовин із тяжкістю стану хворого при алергічному процесі. Останніми дослідженнями також встановлений зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і підвищеною сприйнятливістю до інфекцій вірусної етіології [17]. Важливим є вивчення маркерів алергічного запалення в залежності від статусу вітаміну D з метою розуміння патогенетичних ланок бронхіоліту серед дітей малюкового віку.

### Мета дослідження

Провести аналіз взаємозв'язку між рівнем вітаміну D у сироватці крові та показниками алергічного запалення (ECP та IgE) у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.

### Матеріали та методи дослідження

Проведене клінічне обстеження 55 дітей малюкового віку. Основну групу становили 25 дітей із бронхіолітом, які мали обтяжений алергологічний анамнез. Групу порівняння склали 20 дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу. До контрольної групи було включено 10 умовно здорових дітей. Середній вік дітей основної групи становив  $7,2 \pm 1,4$  міс, групи порів-

няння –  $6,4 \pm 1,2$  міс та дітей контрольної групи  $9,2 \pm 1,6$  міс.

Критеріями виключення із дослідження були діти із вродженими вадами розвитку бронхо-легеневої системи, серцево-судинної системи, діти із бронхолегеневою дисплазією, гастроєзофагально-рефлюксною хворобою та передчасно народжені немовлята. До комплексу клініко-лабораторного обстеження дітей входило визначення рівнів вітаміну D, IgE та ECP в сироватці крові. Статистична обробка отриманих даних проводилася із використанням програмного пакету IBM SPSS «STATISTICA 12» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows 10 на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення.

Дослідження погоджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам і відповідають принципам відповідності основним положенням GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (04.04.1997), Гельсінкської декларації. Всесвітньої медичної асоціації з етичних засад дослідження за участю людини (1964-2008) та наказ МОЗ України №690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012). Усі пацієнти були поінформовані про мету та можливі наслідки дослідницьких процедур. Усі пацієнти перед маніпуляцією підписали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

### Результати дослідження

Характер вигодовування, особливо на першому році життя, впливає на стан здоров'я дітей. Відомо, що суттєвий вплив на програму формування кісткової тканини здійснюють фактори харчування. В аспекті вищевикладеного ми вважали за доцільне провести аналіз характеру вигодовування у дітей першого півріччя життя, які були включені у дослідження.

Так, грудне вигодовування спостерігалось достовірно частіше, ніж інші види вигодовування серед обстежених дітей як основної групи 19 дітей ( $76 \pm 6,1$  %), групи порівняння 14 дітей ( $70 \pm 9,24$  %), так і дітей контрольної групи 9 дітей ( $90 \pm 11,16$  %), ( $p < 0,05$ ).

Аналіз результатів дослідження виявив, що зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові майже з однаковою частотою відмічалось як у дітей основної групи (11 обстежених ( $44 \pm 2,27$  %)), так і у дітей групи порівняння (10 осіб ( $50 \pm 3,12$  %)),  $p > 0,05$ . Необхідно зазначити, що всі діти контрольної групи мали оптимальний рівень вітаміну D на період обстеження.

У ході дослідження нами не було виявлено також вірогідної відмінності щодо статусу вітаміну D залежно від групи обстеження дітей. Так дефіцит вітаміну D був виявлений лише у трьох дітей як основної групи, так і групи порівняння, що становило відповідно  $12 \pm 1,12$  % та  $15 \pm 2,84$  % серед обстежених,  $p > 0,05$ . Недостатність вітамі-

ну D мали 8 дітей (32±3,42 %) основної групи та 7 дітей (35±3,12%) групи порівняння,  $p>0,05$ . Оптимальний рівень вітаміну D також не мав вірогідної відмінності залежно від групи обстеження (14 дітей (56 ± 3,42 %) основної групи та 10 дітей (50 ± 3,12 %) групи порівняння),  $p>0,05$ .

У подальшому нами проведений аналіз рівня вітаміну D у сироватці крові залежно від групи обстеження. У ході дослідження встановлено, що у дітей основної групи середнє значення рівня вітаміну D у сироватці крові (30,1±2,38 нг/мл) було достовірно нижчим у порівнянні із середнім значенням даного показника дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу (36,4±3,27 нг/мл), ( $p<0,05$ ). Необхідно зазначити, що середні значення рівня вітаміну D у дітей як основної групи, так і групи порівняння достовірно були нижчими за такі ж показники дітей контрольної групи (43,7±2,12 нг/мл),  $p<0,05$ .

Крім того нами виявлені достовірно нижчі значення вітаміну D у дітей основної групи при його

дефіциті (12,6±1,81 нг/мл) та при оптимальному рівні (33,1±1,94 нг/мл) в порівнянні з такими ж показниками у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу (16,4±3,16 нг/мл та 43,4 ± 4,23 нг/мл відповідно при дефіциті та оптимальному рівні вітаміну D),  $p<0,05$ .

Натомість значення вітаміну D при його недостатності не залежало від групи обстеження дітей (25,5±0,76 нг/мл та 25,4±1,44 нг/мл відповідно у дітей основної групи та групи порівняння).

У подальшому нами проведений аналіз показників алергічного запалення. Було виявлено, що серед дітей основної групи підвищення рівня ЕСР спостерігалось у 16 дітей (64±4,12 %) та IgE у 9 (36±3,11 %) обстежених. Натомість, підвищення рівня вище вказаних показників у дітей групи порівняння було відповідно ЕСР лише у 7 дітей (35±3,12 %) та IgE у 4 (25±2,62 %) обстежених.

У всіх дітей контрольної групи показники алергічного запалення знаходилися у межах референтних значень (табл.1).

Таблиця 1

**Характеристика показників алергічного запалення залежно від статусу вітаміну D та групи обстеження дітей**

Статус вітаміну D	ЕСР (нг/мл)			IgE (МО/мл)		
	ОГ	ГП	КГ	ОГ	ГП	КГ
Дефіцит віт. D	56,3±12,8	11,24±1,84	-	91,3±32,6	4,4±0,69	-
Недостатність вітаміну D	55,72±16,6	14,7±3,7	-	127,5±3,12	18,5±10,9	-
Оптимальний рівень віт. D	42,2±15,3	8,87±6,23	7,62±1,12	70,2±25,3	10,9±4,66	9,8±0,86

**Примітки:** \* - достовірна відмінність у порівнянні із показниками дітей групи порівняння,  $p<0,05$ ;

\*\* - достовірна відмінність у порівнянні із показниками дітей із дефіцитом та недостатністю вітаміну D,  $p<0,05$ ;

# - достовірна відмінність у порівнянні із показниками дітей контрольної групи,  $p<0,05$ ;

Нами виявлена достовірна відмінність показників алергічного запалення залежно від статусу вітаміну D у обстежених дітей. Так, у дітей із дефіцитом та недостатністю вітаміну D було виявлено вірогідне підвищення рівня ЕСР (56,3 ± 12,8 нг/мл) та загального рівня IgE до 127,5 ± 3,12 МО/мл у порівнянні з такими ж показниками як у дітей основної групи із оптимальним рівнем 25(ОН) D, так і у дітей групи порівняння,  $p<0,001$ . Варто відзначити, що показник алергічного запалення ЕСР у дітей групи порівняння при дефіциті та недостатності вітаміну D в сироватці крові також мав достовірну відмінність у порівнянні з таким у дітей контрольної групи,  $p<0,05$ . Хоча, середнє значення рівня загального IgE у дітей групи порівняння не мало достовірної відмінності залежно від статусу вітаміну D та у порівнянні із таким показником дітей контрольної групи.

Аналіз взаємозв'язку між досліджуваними показниками виявив посилення кореляційного зв'язку між показником ЕСР та вітаміном D залежно від його статусу як у дітей основної групи, так і у дітей групи порівняння. До прикладу, встановлений прямий помірний кореляційний зв'язок між рівнем ЕСР та вітаміном D при його недостатності ( $r=0,587$ ) та тісний кореляційний

зв'язок при дефіциті вітаміну D ( $r=0,776$ ) в сироватці крові у дітей основної групи.

Натомість, зворотній кореляційний зв'язок між IgE та вітаміном D був встановлений лише при його дефіциті у дітей основної групи ( $r=-0,632$ ).

Був також виявлений прямий тісний кореляційний зв'язок між IgE в сироватці крові та ЕСР у дітей основної групи, та зворотній у групі порівняння незалежно від статусу вітаміну D.

Щодо клінічної характеристики бронхіоліту у дітей залежно від групи їх дослідження, нами також виявлені достовірні відмінності. Так у дітей основної групи перебіг захворювання був тяжчим за рахунок тривалішої потреби в оксигенотерапії 5,4±1,12 днів. Натомість у дітей групи порівняння середній термін потреби кисневої терапії становив 3,2±0,82 днів,  $p<0,05$ .

Крім того, у дітей хворих на бронхіоліт, які мали обтяжений алергологічний анамнез, тяжкість перебігу захворювання проявлялась тривалішим терміном вираженості клінічної симптоматики та перебуванням у стаціонарі в порівнянні з дітьми групи порівняння.

Так, у дітей основної групи тривалість перебування у стаціонарі становила 8,2±1,32 днів, тоді як у дітей групи порівняння термін перебування

на стаціонарному лікуванні був достовірно коротшим –  $5,4 \pm 1,21$  днів, ( $p < 0,05$ ).

Обговорення результатів дослідження.

Дослідження останніх років засвідчують роль вітаміну D у розвитку частих респіраторних захворювань і в тому числі бронхіоліту. На сьогодні доведено, що вітамін D бере активну участь у функціонуванні вродженої та адаптивної імунної відповіді [18]. Одним із таких механізмів дії вітаміну D є забезпечення балансу між Т-лімфоцитами-хелперами (Th) 1-го і 2-го типу та вплив на вивільнення цитокінів. Порушення балансу між Th1 та Th2 у вигляді переважання індукованих Th2 типу імунних реакцій розглядається як можлива причина схильності до важкої інфекції RSV [19]. Враховуючи поширеність візінгу малюкового віку, схильність дітей із обтяженим алергологічним анамнезом до ризику розвитку гіперреактивності дихальних шляхів, актуальним залишається питання пошуку діагностичних маркерів алергічного запалення при бронхіоліті [20].

ЕСР один із чотирьох основних білків еозинофілів, який відображає їх активність та підвищується не лише при алергічних захворюваннях, але й при запальних процесах. Дані літератури свідчать, що ЕСР являється основним білком еозинофілу при запаленні дихальних шляхів і може бути вартим уваги як посередник у патогенезі бронхіоліту [21]. Тому, ЕСР може розглядатися як показник для діагностики та моніторингу при бронхіоліті. Багато досліджень проведено щодо аналізу рівня ЕСР у сироватці крові як маркера атопії при різних захворюваннях, однак дослідження між рівнем ЕСР та запальними захворюваннями дихальних шляхів в залежності від забезпеченості вітаміну D не багаточисельні.

У нашому дослідженні ми мали на меті дослідити можливу роль ЕСР у сироватці крові, як маркера алергічного запалення при бронхіоліті у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом в залежності від статусу вітаміну D та його корекції з метою зниження кількості захворювання.

Отримані нами дані щодо тяжкості перебігу бронхіоліту у дітей, які мали недостатній рівень забезпеченості вітаміну D та його дефіцит в сироватці крові, узгоджуються із даними літератури [22]. У ході нашого дослідження було виявлено, що у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт з обтяженим алергологічним анамнезом, посилена

дегрануляція еозинофілів (за вмістом ЕСР) асоціює з виразнішим запальним процесом у бронхах, про що й свідчив підвищений рівень ЕСР в сироватці крові досліджуваних дітей, які мали недостатність та дефіцити вітаміну D. Встановлено також підвищення середнього значення IgE у дітей із недостатністю та дефіцитом вітаміну D та обтяженим алергологічним анамнезом.

Разом з тим, у обстежених дітей групи порівняння при недостатності та дефіциті вітаміну D, рівень ЕСР, хоча й знаходився у межах референтних значень, однак також був достовірно більшим у порівнянні із показником дітей контрольної групи. Натомість середнє значення IgE не мало достовірної відмінності у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу у порівнянні із показником дітей контрольної групи.

Встановлено, що рівень ЕСР у сироватці крові позитивно корелював з IgE у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом. Виявлена кореляція також і між середнім значенням вітаміну D незалежно від його статусу та показниками алергічного запалення.

Виразність алергічного запалення, дефіцит та недостатність вітаміну D у дітей, хворих на бронхіоліт відображення і на тяжкості перебігу захворювання, що проявлялося тривалішою потребою у оксигенотерапії та перебуванням у стаціонарі.

## Висновки

У дітей хворих на бронхіоліті із обтяженим алергологічним анамнезом та недостатнім рівнем забезпеченості вітаміну D і його дефіцитом, тяжкість перебігу захворювання проявляється тривалішим терміном вираженості клінічної симптоматики та перебуванням у стаціонарі. Еозинофільний катіонний білок може розглядатися як маркер алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку.

**Перспективи подальших досліджень:** проведене дослідження не вирішує питання діагностики бронхіоліту. Залишається актуальним питання подальшого пошуку діагностичних маркерів алергічного запалення при бронхіоліті.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

## Література

1. Fujiogi, M. Costs of bronchiolitis hospitalisation increasing in USA. *Pharmaco Economics and Outcomes News*[Internet]. 2019[cited 2022 Jan 30];8:842. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40274-019-6400-x#citeas> doi: 10.1007/s40274-019-6400-x
2. Hunderi JOG, Rolfsjord LB, Carlsen KCL, Holst R, Bakkeheim E, Berents TL, et al. Virus, allergic sensitisation and cortisol in infant bronchiolitis and risk of early asthma. *ERJ Open Res.* 2020;6(1):00268-2019. doi: 10.1183/23120541.00268-2019
3. Khan AH, Nasir N, Nasir N, Maha Q, Rehman R. Vitamin D and COVID-19: is there a role? *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(1):1-8. doi: 10.1007/s40200-021-00775-6
4. Khadilkar A, Khadilkar V, Chinnappa J, Rathi N, Khadgawat R, Balasubramanian S, et al. Prevention and Treatment of Vitamin D and Calcium Deficiency in Children and Adolescents: Indian Academy of Pediatrics (IAP) Guidelines. *Indian Pediatr.* 2017;54(7):567-73. doi: 10.1007/s13312-017-1070-x
5. Fakhoury HMA, Kvietyts PR, AlKattan W, Anouti FA, Elahi MA, Karras SN, et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*[Internet]. 2020[cited 2022 Jan 25];200:105663. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960-0760\(19\)30609-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960-0760(19)30609-0) doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105663
6. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):829-31. doi: 10.1007/s00431-017-2903-2
7. Konijeti GG, Arora P, Boylan MR, Song Y, Huang S, Harrell F, et al. Vitamin D Supplementation Modulates T Cell-

- Mediated Immunity in Humans: Results from a Randomized Control Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):533-8. doi: 10.1210/jc.2015-3599
8. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*[Internet]. 2019[cited 2022 Jan 9];29(2):e2032. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2032> doi: 10.1002/rmv.2032
  9. Grant WB, Al Anouti F, Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(3):366-76. doi: 10.1038/s41430-020-0564-0
  10. Yepes-Nuñez JJ, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Zhang Y, et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy.* 2018;73(1):37-49. doi: 10.1111/all.13241
  11. Zhang L, Zhang S, He C, Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol Invest.* 2020;49(1-2):166-77. doi: 10.1080/08820139.2019.1674325
  12. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord*[Internet]. 2021[cited 2022 Jan 4]:1–13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11154-021-09679-5> doi: 10.1007/s11154-021-09679-5
  13. Shadman KA, Ralston SL, Garber MD, Eickhoff J, Mussman GM, Walley SC, et al. Sustainability in the AAP Bronchiolitis Quality Improvement Project. *J Hosp Med.* 2017;12(11):905-10. doi: 10.12788/jhm.2830
  14. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, Rosas-Taraco AG. Eosinophils and Respiratory Viruses. *Viral Immunol.* 2019;32(5):198-207. doi: 10.1089/vim.2018.0150
  15. Mitri EJ, Zheng DX, Garg V, Crifase CC, Herrera NM, Espinola JA, et al. Blood eosinophils, specific immunoglobulin E, and bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(9):2997-3004. doi: 10.1002/ppul.25543
  16. Kou M, Hwang V, Ramkellawan N. Bronchiolitis: From Practice Guideline to Clinical Practice. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(2):275-86. doi: 10.1016/j.emc.2017.12.006
  17. Loeb M, Dang AD, Thiem VD, Thanabalan V, Wang B, Nguyen NB, et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13(2):176-83. doi: 10.1111/irv.12615
  18. Yalaki Z, Taşar MA, Oney H, Gokceoğlu AU. Comparison of Viral Agents and Vitamin D Levels in Children with Acute Bronchiolitis Infection. *J Ped Infec/Cocuk Enfeksiyon Dergisi.* 2019;13(1):14-20.
  19. Alakaş Y, Celiloğlu C, Tolunay O, Matyar S. The Relationship between Bronchiolitis Severity and Vitamin D Status. *J Trop Pediatr*[Internet]. 2021[cited 2022 Jan 9];67(4):fmab081. Available from: <https://academic.oup.com/tropej/article-abstract/67/4/fmab081/6377121?redirectedFrom=fulltext&login=false> doi: 10.1093/tropej/fmab081
  20. Genies MC, Kim JM, Pyclik K, Rossi S, Spicyn N, Serwint JR. Impact of an Educational Intervention to Improve Physician Adherence to Bronchiolitis Clinical Practice Guidelines: A Pre-Post Intervention Study. *Clin Pediatr.* 2018;57(3):253-8. doi: 10.1177/0009922817698804
  21. Tarlo SM, Vandenplas O, Bernstein DI, Malo J-L. Asthma in the Workplace. CRC Press; 2021. Quirce S, Lemièrre C, Walusiak-Skorupa J, Vandenplas O, Sastre J. Eosinophilic Bronchitis. p.273-8.
  22. Zaffanello M, Ferrante G, Fasola S, Piazza M, Piacentini G, La Grutta S. Personal and Environmental Risk Factors at Birth and Hospital Admission: Direct and Vitamin D-Mediated Effects on Bronchiolitis Hospitalization in Italian Children. *Int J Environ Res Public Health*[Internt]. 2021[cited 2021 Jan 25];18(2):747. Available from : <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/2/747> doi: 10.3390/ijerph18020747

## THE DIAGNOSTIC VALUE OF ALLERGIC INFLAMMATION MARKERS IN INFANTS WITH BRONCHIOLITIS

*N.I. Tokarchuk, A.A. Overchuk*

National Pirogov Memorial Medical University  
(Vinnitsia, Ukraine)

### Summary

**Introduction.** It is quite important to study the markers of allergic inflammation depending on the status of vitamin D in order to understand the pathogenetic links of bronchiolitis in infants.

**Aim of study.** Analysis of the relationship between serum vitamin D levels and indicators of allergic inflammation (eosinophil cationic protein (ECP) and IgE) in infants with bronchiolitis.

**Materials and methods.** A clinical examination of 55 infants was conducted. The main group consisted of 25 children with bronchiolitis who had a history of allergies. The comparison group consisted of 20 children with bronchiolitis without a burdensome allergy history. The control group included 10 relatively healthy children. The mean age of children in the main group was  $7.2 \pm 1.4$  months,  $6.4 \pm 1.2$  months in the comparison group, and  $9.2 \pm 1.6$  months in the control group.

**Results of the study.** It was found that the duration of hospital stay in children of the main group was  $8.2 \pm 1.32$  days, while in children of the comparison group the duration of stay in hospital was significantly shorter ( $p < 0.05$ ). We found a significant difference in the indicators of allergic inflammation that depended on the status of vitamin D in the examined children. Thus, in children with vitamin D deficiency and insufficiency, a marked increase in ECP ( $56.3 \pm 12.8$  ng / ml) and total IgE levels to  $127.5 \pm 3.12$  IU / ml was found compared to the same indicators as in children of the main group with the optimal level of 25 (OH) D, and in children of the comparison group,  $p < 0.001$ . It should be noted that the rate of allergic inflammation marker ECP in children of the comparison group with deficiency and insufficiency of vitamin D in serum also had a significant difference when compared with infants of the control group,  $p < 0.05$ .

**Conclusions.** In children with bronchiolitis, obtained history of allergies and insufficient levels of vitamin D and its insufficiency, the severity of the disease is manifested by a longer duration of clinical symptoms and hospital stay. Eosinophilic cationic protein can be considered as a marker of allergic inflammation in infants with bronchiolitis.

**Keywords:** Bronchiolitis; Infants; Vitamin D; Eosinophilic Cationic Protein; Immunoglobulin E.

**Контактна інформація:**

**Токарчук Надія Іванівна** – д.мед.н, професор кафедри педіатрії №1  
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирого-  
ва (м. Вінниця, Україна)

**e-mail:** [nadia\\_tokarchuk@ukr.net](mailto:nadia_tokarchuk@ukr.net)

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

© Н.І. Токарчук, А.А. Оверчук, 2022

**Contact Information:**

**Nadezhda Tokarchuk** - MD, Pprofessor of the Department of  
Pediatrics N1 of the National Pirogov Memorial Medical University  
(Vinnitsa, Ukraine)

**e-mail:** [nadia\\_tokarchuk@ukr.net](mailto:nadia_tokarchuk@ukr.net)

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

© N.I. Tokarchuk A.A. Overchuk, 2022

Надійшло до редакції 21.12.2021 р.

Підписано до друку 10.02.2022 р.

---

УДК: 616.12-008.331.1-036.1-07-057.874:57.034  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.7

## ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ШКОЛЯРІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ПЕРЕДГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Д.Ю. Нечитайло, Т.М. Міхєєва,  
О.С. Годованець

Буковинський державний медичний університет  
(м. Чернівці, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Артеріальний тиск має значні добові коливання, досягаючи в певні години доби своїх мінімальних та максимальних значень. Для повноцінної характеристики артеріальної гіпертензії останніми роками найчастіше використовують метод добового моніторингу артеріального тиску, який дає змогу визначити форми захворювання (лабільну і стабільну), циркадіанні ритми артеріального тиску і його варіабельність. Застосування цього методу в дітей може бути навіть більш важливим, ніж у дорослих.

**Мета дослідження** - оцінити хронобіологічні аспекти рівня артеріального тиску у школярів із артеріальною передгіпертензією.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 54 дитини шкільного віку, яких розподілили на такі групи: основну групу склали 24 дитини з артеріальною передгіпертензією (високим артеріальним тиском) та контрольну групу – 30 дітей із нормальним рівнем артеріального тиску.

Хронобіологічні аспекти рівня артеріального тиску у школярів оцінювали за допомогою проведення добового моніторингу артеріального тиску. Пристрій для добового вимірювання артеріального тиску забезпечував тривалий запис коливань артеріального тиску в умовах звичайної добової активності та під час сну пацієнта.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.0.

**Результати дослідження.** При оцінці особливостей часових індексів артеріального тиску в обстежених дітей встановлено, що у дітей із передгіпертензією систолічний артеріальний тиск найчастіше піднімався в нічний час.

Порівнюючи особливості добових коливань артеріального тиску між дітьми із передгіпертензією та дітьми з контрольної групи, було виявлено певні відмінності, які спостерігалися в кривих систолічноартеріального тиску і діастолічноартеріального тиску, особливо в нічний час.

Під час оцінки варіабельності середньодобового, середньоденного та середньночного рівнів систолічного артеріального тиску і діастолічного артеріального тиску в дітей по групах виявлено, що у дітей із передгіпертензією варіабельність систолічного артеріального тиску та діастолічноартеріального тиску вірогідно нижча, ніж у дітей із контрольної групи.

Додатково оцінено особливості добового коливання середнього артеріального тиску, тому що він одночасно враховує добові коливання як систолічноартеріального тиску, так і діастолічноартеріального тиску. Провівши Т-тест виявлено, що в дітей з передгіпертензією рівень середнього артеріального тиску був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з дітьми із контрольної групи.

### Висновки.

1. У дітей із передгіпертензією спостерігається феномен зниження варіабельності артеріального тиску (особливо в нічний час), що можна розцінювати як фактор ризику розвитку артеріальної гіпертензії.

2. Виходячи із наявності вірогідної різниці у показниках добових коливань середньоартеріального тиску між дітьми із контрольної групи та дітьми із передгіпертензією, у останніх відмічається збільшення динамічного навантаження на стінку судин, що може призводити до уповільнення швидкості кровотоку в капілярному руслі та також виступати предиктором подальшого формування артеріальної гіпертензії.

**Ключові слова:** артеріальний тиск; артеріальна передгіпертензія; школярі; добові коливання рівня артеріального тиску.

### Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) - захворювання, яке характеризується періодичним або стійким підвищенням систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ), виникає на фоні надмірної активності симпатoadреналової і/або ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, ендотеліальної дисфункції і призводить до гіпертензивного ураження органів-мішеней (серця, нирок, судин головного мозку та сітківки) [1]. Поняття «гіпертонічна хвороба» є також синонімом «первинної АГ» і використовується традиційно в Росії й Україні, оскільки краще підкреслює хронічний перебіг захворювання і вказує на необхідність

комплексної терапії [2, 3].

В Україні підвищений артеріальний тиск реєструється у 32,2 % дорослого населення [3]. Поширеність АГ у дітей, за даними різних авторів, становить від 1% до 14%, серед школярів - 12-18 %. У дітей першого року життя, а також раннього і переддошкільного віку АГ розвивається вкрай рідко, і в більшості випадків, має вторинний симптоматичний характер [4]. Найбільш схильні до розвитку АГ діти препубертатного і пубертатного віку, що багато в чому визначається властивими цим періодам дитинства вегетативними дисфункціями [5]. За даними робочої групи Української асоціації кардіологів, АГ серед дітей та підлітків-

спостерігається у 1-3% дитячого населення [6]. Результати вітчизняних та закордонних досліджень щоразу підтверджують факт початку гіпертонічної хвороби дорослих у дитячому віці, що обумовлює значущість ранньої діагностики та профілактики, коли підвищення АТ ще не має стабільного характеру і не досягає високих цифр [6, 7].

Артеріальний тиск має значні добові коливання досягаючи в певні години доби своїх мінімальних та максимальних значень. В основі цього лежить циркадіанна діяльність, що синхронізується з супрахіазматичним ядром головного мозку, яке продукує мелатонін.

Ритмічне функціонування серцево-судинної системи найяскравіше виявляється у зміні частоти серцевих скорочень (ЧСС) і АТ [8]. Найважливішим індикатором функціонування вказаної системи є АТ [9]. Для повноцінної характеристики АТ останніми роками найчастіше використовують метод добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), який дає змогу визначити форми захворювання (лабільну і стабільну), циркадіанні ритми АТ і його варіабельність [8]. Застосування ДМАТ у дітей може бути навіть більш важливим, ніж у дорослих, що підтверджується дослідженнями останніх років [6, 8].

**Мета дослідження** – оцінити хронобіологічні аспекти рівня АТ у школярів із артеріальною передгіпертензією.

#### Матеріал та методи дослідження

Обстежено 54 дитини шкільного віку жителів Чернівецької області та м. Чернівці. Обстежених дітей розподілили на такі групи: основну групу склали 24 дітей із артеріальною передгіпертензією (високим АТ) та контрольну групу – 30 дітей із нормальним рівнем АТ. Співвідношення дівчат та хлопців складало 1:1. Середній вік дітей склав 14,2±0,11 років.

Нами були використані наступні методи дослідження: антропометричні, клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні.

Хронобіологічні аспекти рівня АТ у школярів оцінювали за допомогою проведення його добового моніторингу. Пристрій для добового вимірювання АТ забезпечував тривалий запис коливань АТ у умовах звичайної добової активності та під

час сну пацієнта.

Після відключення апарату інформація з реєстратора передавалася у комп'ютер для аналізу. За допомогою програми АВРМ виявляли та оцінювали такі кількісні параметри: середньодобові, середньоденні та середньонічні значення систолічного, діастолічного, середнього АТ (СерАТ), ЧСС, максималні та мінімальні значення систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою непараметричних методів оцінки. Математична обробка отриманих даних проводилася з використанням програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.0.

Заключення комісії з біоетики.

Комісія з питань біомедичної етики БДМУ МОЗ України (м. Чернівці), розглянувши матеріали даної статті встановила, що дослідження виконані з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи особливості добових ритмів АТ у дітей із передгіпертензією виявлено, що середнє добове значення САТу них становило 117,0±1,5 мм рт. ст. та коливалось в межах від 103,2 мм рт. ст. до 128,3 мм рт. ст.

Середньодобове значення ДАТ у дітей із передгіпертензією дорівнювало 67,8±1,2 мм рт. ст., максимальне середньодобове значення ДАТ становило 78,1 мм рт. ст., мінімальне – 59,7 мм рт. ст.

Максимальне добове значення САТ у цих дітей дорівнювало 168,8±2,3 мм рт. ст. та знаходилося в межах від 141,0 мм рт. ст. до 220,0 мм рт. ст. Максимальний добовий ДАТ був 117,3±2,4 мм рт. ст. і коливався від 83,0 мм рт. ст. до 168,0 мм рт. ст. Мінімальний показник САТ становив 90,7±2,4 мм рт. ст. та був в межах від 61,0 мм рт. ст. до 108,0 мм рт. ст. Мінімальне значення ДАТ було 45,9±1,3 мм рт. ст. та варіював від 34,0 мм рт. ст. до 56,0 мм рт. ст.

Нами було оцінено особливості часових індексів АТ у дітей із передгіпертензією, які наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Часові індекси артеріального тиску у дітей із передгіпертензією

Показник	М±М, %	MIN, %	MAX, %
Денний часовий індекс САТ	8,5±1,3	2,9	21,1
Нічний часовий індекс САТ	11,2±1,6	0	40,0
Денний часовий індекс ДАТ	7,5±1,3	0	25,0
Нічний часовий індекс ДАТ	2,1±1,4	0	25,0

Виходячи з наведених вище даних встановлено, що у дітей із передгіпертензією САТ найчастіше піднімався в нічний час, крім того, мінімальний денний часовий індекс САТ становив 2,9%, що вказує на те, що в усіх дітей із передгіпертензією спостерігалось хоча б одноразове підвищення рівня САТ вище 95 перцентилю.

Для більш чіткого розуміння добових коливань

показників АТ та ЧСС нами було поділено добу на 12 часових проміжків по 2 години кожний. Таким чином, 1-й часовий проміжок був часовим інтервалом між 0:00 та 2:00, а останній (12-й) проміжок – між 22:00 та 23:59. Це дало можливість ефективно провести аналіз отриманих даних впродовж доби.

Особливості добового коливання САТ у дітей із передгіпертензією представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Добові коливання систолічного артеріального тиску у дітей із передгіпертензією**

Показник	M±m, мм рт. ст	Min, мм рт. ст	Max, мм рт. ст
САТ1	110,7±3,0	89,0	141,0
САТ2	101,8±2,3	86,0	134,0
САТ3	106,5±2,0	81,0	160,0
САТ4	104,0±3,1	77,0	126,0
САТ5	126,7±2,9	93,0	195,0
САТ6	139,2±3,3	109,0	185,0
САТ7	132,3±3,7	108,0	150,0
САТ8	133,3±1,6	115,0	186,0
САТ9	137,3±2,3	103,0	220,0
САТ10	135,4±2,9	117,0	144,0
САТ11	130,7±1,6	109,0	156,0
САТ12	121,6±3,2	89,0	153,0

Акрофаза САТ у дітей із передгіпертензією фіксувалась в 6-му часовому інтервалі, що відрізнялось від результатів у загальній вибірці. Батіфаза САТ спостерігалась в 2-му часовому інтервалі. Загальне добове коливання рівня САТ у дітей з передгіпертензією становило 37,4 мм рт. ст.

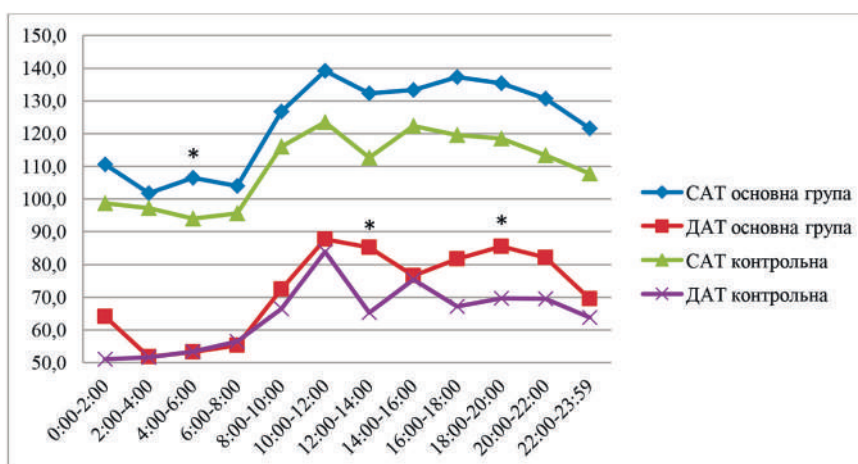
Порівнюючи із контрольною групою встановлено, що у дітей із передгіпертензією нічне коливання САТ було в 2,5 рази вище, а денне в 2 рази вище, ніж в контрольній групі.

Окрім того, якщо проаналізувати добовий розподіл рівня САТ у цих дітей, то можна виявити, що він був вище 90 перцентилю в денний час з 5-го по 11-й часовий інтервали, при цьому його коливання було незначним.

Проводячи аналіз добових особливостей ДАТ у дітей із передгіпертензією було встановлено, що добове пікове значення ДАТ припадало на 6-й часовий інтервал, так само як і пікове значення САТ. Мінімальне добове значення ДАТ реєструвалось у 2-му часовому інтервалі. Загальне добове коливання ДАТ у цих дітей становило 35,9 мм рт. ст.

Аналізуючи особливості добового коливання ЧСС у дітей із передгіпертензією виявлено, що в період між 22:00 та 02:00 спостерігалось виражене падіння кривої ЧСС, яке було відсутнє у контрольній групі.

Порівнюючи особливості добових коливань АТ між дітьми із передгіпертензією та дітьми з контрольною групою було виявлено цілий ряд відмінностей (рис. 1).



Примітка. \* - вірогідна різниця в порівнянні з контрольною групою, ( $p < 0,05$ )

Рис. 1. Порівняння добового коливання рівня артеріального тиску в дітей з обстежуваних груп



Таким чином, виявлено відмінності, які спостерігалися в кривих САТ та ДАТ, особливо в нічний час. Наступним етапом проведено оцінку варіа-

бельності середньодобового, середньоденного та середньонічного рівнів САТ і ДАТ у дітей по групах (табл. 3).

Таблиця 3

**Варіабельність показників рівня артеріального тиску (за стандартним відхиленням SD) у дітей з досліджуваних груп**

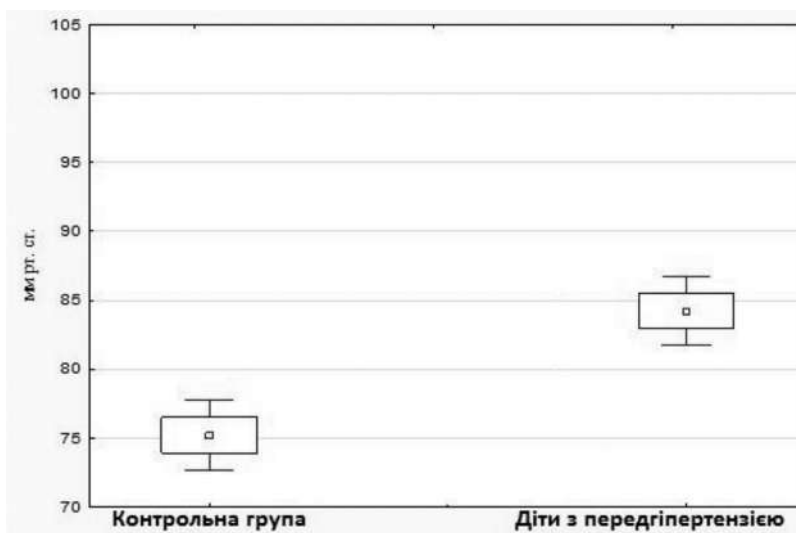
Показник АТ	Показник SD	
	Контрольна група (N=24)	Діти з передгіпертензією (N=24)
Середньодобовий САТ	8,7	7,8
Середньоденний САТ	7,8	8,0
Середньонічний САТ	13,3	9,2*
Середньодобовий ДАТ	6,7	6,1
Середньоденний ДАТ	6,3	6,2
Середньонічний ДАТ	7,7	5,9*

**Примітка.\*** - вірогідна різниця відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ )

Як видно, з таблиці 3, у дітей із передгіпертензією варіабельність САТ та ДАТ вірогідно нижча, ніж у дітей із контрольної групи.

Додатково, ми оцінили особливості добового коли-

вання середнього артеріального тиску (СерАТ), тому, що він є інтегральним показником АТ, бо він одночасно враховує добові коливання як САТ, так і ДАТ. Провівши Т-тест отримано наступні дані (рис. 2).



**Рис. 2. Значення середньодобового середнього артеріального тиску в дітей із досліджуваних груп**

У дітей з передгіпертензією рівень СерАТ був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з дітьми із контрольної групи.

**Висновки**

1. У дітей із передгіпертензією нічне коливання систолічного артеріального тиску було в 2,5 рази вище, а денне в 2 рази вище, ніж у контрольній групі.

2. У дітей із передгіпертензією спостерігається феномен зниження варіабельності артеріального тиску (особливо в нічний час), що можна розцінювати як фактор ризику розвитку артеріальної гіпертензії.

3. Виходячи із наявності вірогідної різниці у показниках добових коливань середнього артеріального тиску між дітьми із контрольної групи та дітьми із передгіпертензією, у останніх відмічається збільшення динамічного навантаження на стінку судин, що може призводити до уповільнен-

ня швидкості кровотоку в капілярному руслі та призводити до цілого ряду мікроциркуляторних розладів, а також виступати предиктором подальшого формування артеріальної гіпертензії.

4. Враховуючи вищезазначене діти із передгіпертензією відносяться до високої групи ризику по розвитку артеріальної гіпертензії.

**Перспективи подальших досліджень**

Перспективним при подальших дослідженнях є вивчення хронобіологічних аспектів рівня артеріального тиску у школярів із артеріальною передгіпертензією та профілактики розвитку даної патології.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

## Література

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2016[cited 2022 Jan 12];133(4):e38-360. Available from: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000000350?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmeddoi:10.1161/CIR.000000000000350](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000000350?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmeddoi:10.1161/CIR.000000000000350)
2. Сенаторова ГС, редактор. Артеріальна гіпертензія у дітей. Харків: Планета-Принт; 2018. 103 с.
3. Иванько ОГ, Підкова ВЯ, Недельская ЕВ, Кизима НВ, Круть АС, Пашенко ИВ, и др. Гендерные особенности артериальной гипертензии у подростков в ходе выполнения программы упражнений на велотренажере. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013;4(1):29.
4. Иванько ОГ, Підкова ВЯ, Пашенко ИВ, Круть ОС, Кизима НВ, Недельська ЄВ, та ін. Досвід фізичної реабілітації підлітків із первинною артеріальною гіпертензією в умовах навчального закладу. *Здоров'я ребенка*. 2012;3:44-8. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.0.3.38.2012.100658>
5. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright JT Jr, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*. 2018;137(2):109-18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582
6. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Аналіз і перспективи клінічних рекомендацій ААР (2017) скринінгу і контролю високого артеріального тиску у дітей та підлітків. *Современная педиатрия*. 2018;4:27-39. doi: 10.15574/SP.2018.92.27
7. Гищак ТВ, Марушко ЮВ. Фази адаптації у дітей із первинною артеріальною гіпертензією. *Современная педиатрия*. 2016;7:88-93. doi: 10.15574/SP.2016.79.88
8. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *EurHeart J*. 2018;39(7):508-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628
9. Марушко ЮВ, Марушко ТВ, редактори. Кардіологія дитячого віку: навч. посіб. Київ-Хмельницький: Приватна друкарня ФО-П Сторожук ОВ; 2018. 528с.

### CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF ARTERIAL PRESSURE LEVEL IN SCHOOLCHILDREN WITH ARTERIAL PREHYPERTENSION

*D.Yu. Nechytailo, T.M. Mikheeva, O.S. Hodovanets*

**Bukovinian State Medical University  
(Chernivtsi, Ukraine)**

#### Summary

**Introduction.** Arterial pressure has significant diurnal fluctuations, reaching its minimum and maximum values at certain hours of the day. For a complete characterization of arterial hypertension in recent years, the method of daily monitoring of arterial pressure is most often used, which makes it possible to determine the forms of the disease (labile and stable), circadian rhythms of arterial pressure and its variability. The use of this method in children may be even more important than in adults.

**Aim:** to evaluate the chronobiological aspects of the level of arterial pressure in schoolchildren with arterial prehypertension.

**Materials and methods.** 54 school-age children were examined, who were divided into the following groups: the main group consisted of 24 children with arterial prehypertension (high blood pressure) and the control group - 30 children with normal blood pressure.

Chronobiological aspects of the level of arterial pressure in schoolchildren were assessed using daily monitoring of arterial pressure. The 24-hour blood pressure device provided long-term recording of blood pressure fluctuations during normal 24-hour activity and during patient's sleep.

Statistical processing of the obtained data was carried out using Microsoft Office Excel and Statistica 10.0 applications.

**Research results.** When evaluating the characteristics of time indices of blood pressure in the examined children, it was found that children with prehypertension most often had an increase in systolic blood pressure at night.

Comparing the features of daily blood pressure fluctuations between children with prehypertension and children from the control group, certain differences were identified that were observed in the curves of systolic blood pressure and diastolic blood pressure, especially at night.

When assessing the variability of the average daily and average night levels of systolic and diastolic blood pressure in children by groups, it was found that the variability of systolic and diastolic blood pressure in children with prehypertension was probably lower than in children from the control group.

Additionally, the features of the daily fluctuations in mean arterial pressure were evaluated, because it simultaneously takes into account the daily fluctuations of both systolic and diastolic blood pressure. The T-test showed that the mean arterial pressure level was probably higher in children with prehypertension ( $p < 0,05$ ) compared to children from the control group.

#### Conclusions.

1. There is a phenomenon of a decrease in blood pressure variability in children with prehypertension (especially at night), which can be regarded as a risk factor for the development of arterial hypertension.

2. Based on the presence of a probable difference in the indicators of daily fluctuations in mean arterial pressure among children from the control group and children with prehypertension, the latter have an increase in the dynamic load on the vascular wall, which can lead to a slowdown in the blood flow velocity in the capillary bed and also act as a predictor of arterial hypertension.

**Keywords:** Blood Pressure; Arterial Prehypertension; Schoolchildren; Diurnal Fluctuations in Blood Pressure.

**Контактна інформація:**

**Нечитайло Дмитро Юрійович** – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

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

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8572-2017>

**Міхєєва Тетяна Миколаївна** – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

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

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>

**ResearcherID:** B-9475-2017

**Годованець Олексій Сергійович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

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

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

**ResearcherID:** <https://publons.com/researcher/2163843/oleksii-godovanets/>

©Д.Ю. Нечитайло, Т.М. Міхєєва, О.С. Годованець, 2022

**Contact Information:**

**Dmitro Nechitaylo** – Doctor of Medical Science, PhD, MD, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

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

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8572-2017>

**Tetjana Miheeva** – PhD, assistant of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal medicine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

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

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>

**Researcher ID:** B-9475-2017

**Oleksii Godovanets** – PhD, Associate professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal medicine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

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

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

**ResearcherID:** <https://publons.com/researcher/2163843/oleksii-godovanets/>

© D.Yu. Nechytailo, T.M. Mikheeva, O.S. Godovanets, 2022

Надійшло до редакції 10.01.2022 р.

Підписано до друку 12.03.2022 р.

УДК: 618.14:618.177-008.87-092  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.8

## СТАН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ

*М.О. Щербина, А.О. Чехунова*

Харківський національний медичний університет  
(м. Харків, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Аденоміоз є важливою проблемою сучасної гінекології, яка визиває значні порушення репродуктивної функції, призводить до інвадізації, порушення функцій суміжних органів, зниження якості життя жінок.

**Мета дослідження:** вивчити стан цитокінового профілю у хворих на аденоміоз.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 35 пацієнток, з яких – 20 (57,1 %) з аденоміозом I ступеня (основна група), контрольна група – 15 (42,9 %) здорових жінок. Визначали імуноферментним методом вміст кателіцидину (LL-37) та  $\beta$ -дефензину, IL-1 $\beta$ , 4, 6, 10, 18, TFN- $\alpha$ , VEGF у сироватці крові, цервікальному слизу та матковому змиві. Для оцінки цитокінового дисбалансу використовували коефіцієнт співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10, IL-6/IL-10, TFN- $\alpha$ /IL-10, IL-4/IFN- $\gamma$ . У цервікальному слизу визначали методом ПЛР HSV-1,2, CMV. У периферичній крові – наявність специфічних IgM, IgG до HSV-1,2, CMV.

**Результати дослідження.** Проведене визначення ДНК збудників HSV1,2, CMV методом ПЛР аналізу цервікального слизу хворих на аденоміоз показало наявність моно-вірусної контамінації HSV1,2 та CMV в 40 % випадків. Причому HSV1,2 виявлявся в 1,7 рази частіше, ніж CMV ( $p < 0,05$ ). Частка мікст-вірусної контамінації (HSV1,2+CMV) складала 20 %.

У 6 (30 %) хворих на аденоміоз виявлено підвищення титру IgG до HSV1,2, у 5 (25 %) – IgG до CMV. IgM до HSV1,2, CMV виявлено не було. При вивченні цитокінового профілю в сироватці крові хворих на аденоміоз виявлено статистично значуще підвищення рівня про- та протизапальних цитокінів. При чому проріст прозапальних цитокінів спостерігався менш значущий, а концентрація протизапальних цитокінів була значно більшою (IL-10), що свідчить про цитокіновий дисбаланс переважно за Th2.

Крім того, у жінок з аденоміозом у слизу цервікального каналу та матковому змиві спостерігається також підвищення концентрації про- та протизапальних цитокінів, причому динаміка корелювала з показниками в сироватці крові, ступень підвищення перевищувала показники в сироватці крові. Підвищення фактору ангіогенезу (VEGF) як в сироватці крові так і локально може сприяти активації зростання судин та ектопічного ендометрію. З одного боку, антимікробні пептиди знижуються у сироватці крові та більшою мірою локально ( $\beta$ -дефензин у цервікальному слизу:  $384,5 \pm 39,1$  пг/мл, в матковому змиві  $252,2 \pm 24,8$  пг/мл; у контрольній групі –  $447,1 \pm 45,3$  пг/мл,  $446,2 \pm 39,3$  пг/мл відповідно; LL-37 в цервікальному слизу –  $41,5 \pm 4,3$  пг/мл, в матковому змиві –  $67,2 \pm 6,8$  пг/мл, в контрольній групі –  $62,2 \pm 6,1$  пг/мл;  $71,1 \pm 7,5$  пг/мл відповідно) свідчать про погіршення місцевого імунітету, а накопичення прозапальних цитокінів сприяє проліферації. Цілком ймовірно, що ці імунні зміни через механізм епітеліально-мезенхімального переходу стимулюють міграцію клітин ендометрію до міометрія.

**Висновки.** Результати досліджень показали виражений дисбаланс цитокінового профілю у хворих на аденоміоз за наявності генітальної інфекції. Імунні порушення, які формуються на тлі вірусних збудників, можуть сприяти пенетрації ендометрію в міометрій та розвитку захворювання. Предметом подальших досліджень має стати пошук адекватних терапевтичних підходів, наповлених на регуляцію підвищеної проліферації та інвазії ендометрію.

**Ключові слова:** аденоміоз; цитокіни; антимікробні пептиди; цервікальний слиз; матковий змив.

### Вступ

Генітальний ендометріоз займає третє місце у структурі гінекологічної патології та має тенденцію до зростання. Це багатофакторне захворювання, причини якого залишаються предметом багаточисельних наукових дискусій [11, 12].

В останні роки вивченню участі інфекції у виникненні ендометріюїдних вогнищ присвячена низка робіт. Orpelt P. та ін. (2009) розглянули можливість ініціюючу роль в внутрішньоматковій інфекції з подальшою активацією прозапальних шляхів та вродженого імунітету [4]. За даними Vestergaard A.L. та ін. (2010) у 10 % пацієнток з ендометріозом виявлено HPV в еутопічному ендометрії, при цьому в ектопічному ендометрії віруси не виявляли [5, 10]. У тканині ендометріюїдних вогнищ виявлено експресію ендегенних ретровірусів, зокрема, HERVs [9]. За даними літератури, в осередках

ендометріозу виявлено шигелли [6]. Вірусів групи герпесу в ендометріюїдних гетеротопіях виявлено не було, проте у більшості пацієнток відзначається підвищення титру антитіл до персистуючих вірусів, найчастіше до CMV та/або HSV1,2 типів [7, 9]. Вважається, що вірус простого герпесу є одним із пускових агентів виникнення ендометріозу [7]. На думку В.П. Лєскова та співавт. (1998) при ендометріозі розвивається недостатність переважно противірусного імунітету та порушення контролю над персистуючими вірусами [7].

Порушення місцевих імунних захисних механізмів є важливим чинником розвитку даної патології. Ключовими ефекторами при цьому є клітинні та гуморальні фактори системи вродженого імунітету, які забезпечують протимікробну резистентність, визначають швидкість перебігу репаративних процесів та запобігають розвитку

захворювання [14, 15]. Основними гуморальними факторами є цитокіни [17]. Дисбаланс між клітинними та гуморальними захисними факторами організму може позначитися на активності вроджених антимікробних реакцій, наприклад, синтезу антимікробних пептидів. До ключових антимікробних пептидів вродженого імунітету відносяться дефензини, кателіцидини, що мають антиінфекційні та протипухлинні властивості [9]. Зміна експресії антимікробних пептидів може відігравати роль у процесі інвазії ендометрію в міометрій через вплив на синтез та активність різних факторів росту, матриксних металопротеїназ [15, 16, 19, 21]. Дослідження вроджених антимікробних та цитокінових механізмів у хворих на аденоміоз у порівнянні зі здоровими жінками в літературі відсутні. Дослідження імунних факторів локально сприятиме розумінню особливостей механізмів мукозального імунітету у хворих на аденоміоз, дозволить своєчасно підібрати комплекс лікувальних заходів, що перешкоджають прогресуванню захворювання та зумовлює інтерес до досліджень у даному напрямку.

**Мета дослідження:** вивчити стан цитокінового профілю у хворих на аденоміоз.

#### Матеріал та методи дослідження

Обстежено 35 пацієнок, із них 20 (57,1 %) з аденоміозом I ступеня (основна група), контрольну становили 15 (42,9 %) гінекологічно здорових жінок. Діагноз аденоміоз I ступеня поставлено на підставі застосування способу ранньої неінвазивної діагностики аденоміозу в ранню проліферативну фазу менструального циклу, що включає ультразвукову візуалізацію «перехідної зони» до 10 мм. Діагноз було верифіковано під час проведення лікувально-діагностичної гістероскопії з біопсійною резектоскопією ураженої ділянки, з гістологічним дослідженням ділянок міометрію. Перед проведенням гістероскопії отримували матковий змив за допомогою катетера Фолея. Під час гістероскопії проводили пайпель-біопсію ендометрію для ПЛР-діагностики. Дослідження цервікального слизу на наявність збудників генітальної інфекції виконували методом ПЛР з використанням тест-системи «АмпліСенс» та наборами реактивів для виявлення ДНК HSV1,2, CMV. Усім хворим проведено обстеження на наявність специфічних антитіл HSV1,2 та CMV – імуноглобуліни IgM, IgG. Рівні цитокінів (IL-1 $\beta$ , 4, 6, 10, 18, TFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , пг/мл) у сироватці крові, цервікальному слизу та матковому змиві визначали методом імуноферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл («ВЕКТОР-БЕСТ», Росія). Для оцінки цитокінового дисбалансу використовували коефіцієнт співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10, IL-6/IL-10, TFN- $\alpha$ /IL-10, IL-4/IFN- $\gamma$ . Рівні антимікробних пептидів кателіцидину (LL-37),  $\beta$ -дефензину визначали методом ІФА на автоматичному аналізаторі з використанням набору реактивів фірми «Hycult Biotech human» (Нідерланди). Дослідження VEGV проводилося імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі за допомогою наборів фірми Bender Medsystems (Австрія) за стандартними протоколами.

Критеріями включення до дослідження була інформована згода пацієнок репродуктивного віку, наявність збудників генітальної інфекції. Критеріями виключення були відмова від участі у дослідженні, тяжка соматична патологія, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція, туберкульоз.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням пакета програм прикладного статистичного аналізу «Statgraf». Відмінності показників визначали за допомогою критерію Манна-Уїтні та визнавали статистично значущими при  $p < 0,05$ . При порівнянні між групами використано парний критерій Стьюдента.

#### Результати дослідження

Середній вік пацієнок становить  $34,3 \pm 3,1$  років. 15 (75,0%) жінок основної групи вказували на обтяжливий сімейний гінекологічний анамнез (лейоміома матки, гіперплазія ендометрію). При аналізі характеристик менструального циклу відзначено раннє менархе (раніше 11 років), рясні та тривалі менструації зафіксовані у 13 (65,0%) обстежених, тривале (більше року) становлення циклу у 4 (20,0%) жінок. Отримані дані можуть свідчити про існуючу дисфункцію у системі регуляції репродуктивної системи, що вимагає відповідного дослідження цього контингенту хворих ще в пубертатному віці.

Із засобів контрацепції 5 (25,0 %) жінок використовували внутрішньоматкову систему (ВМК), перевагу гормональної контрацепції віддавали 4 (20,0 %) жінок. При аналізі репродуктивної функції виявлено, що з 11 (55,0%) пацієнок було проведено штучне переривання першої вагітності. У 6 (30,0 %) жінок були одні пологи. Багаторазове переривання вагітності (2-3 аборти та більше) проводилося 3 (15,0 %) пацієнткам. Таким чином, у більшості хворих на аденоміоз спостерігалася різна гінекологічна та соматична патологія, що в деяких випадках поєднувалася з осередками локальної інфекції та сприяла порушенню імунного і гормонального гомеостазу і мала вплив на перебіг захворювання.

У 9 (45,0%) жінок реєструвалися постабортні ускладнення (кровотечі, гнійно-септичні захворювання). 14 (70,0%) хворих вказували на перенесені запальні захворювання геніталій (вагініти, цервіцити, аднексити та ендометрити). Частота доброякісних захворювань шийки матки становить 60,0%. З екстрагенітальних захворювань найчастіше реєструвалися захворювання травної системи – 15 (75,0%) пацієнок. Друге місце за частотою належало хворобам органів дихання (хронічний тонзиліт, бронхіт, бронхіальна астма) – у 11 (55,0%) жінок.

У пацієнок контрольної групи менархе настало вчасно (13-14 років), порушень менструальної функції не зареєстровано. Аналіз репродуктивної функції показав помірну кількість вагітностей (1-2 в анамнезі). З екстрагенітальної патології – дитячі інфекції, часті ГРВІ.

Серед скарг та клінічної симптоматики найчастішими виявилися рясні, болючі та тривалі менструації у 16 (80,0 %) жінок основної групи. Хронічний тазовий біль реєструвався у 12 (60,0%) жінок. Всім хворим проведено визначення ДНК збудників HSV1,2, CMV методом ПЛР аналізу цервікального слизу (табл.1).

Таблиця 1

## Частота виявлення HSV1,2, CMV у хворих на аденоміоз

Інфекційний агент	Частота виявлення (n=20)	
	n	%
HSV1,2	5	25,0
CMV	3	15,0
HSV1,2+CMV	4	20,0

**Результати дослідження** показали наявність моно-вірусної контамінації HSV1,2 та CMV в 40% випадків. Причому HSV1,2 виявлявся в 1,7 рази частіше, ніж CMV ( $p < 0,05$ ). Частка мікст-вірусної контамінації (HSV1,2+CMV) склала 20%. В контрольній групі жінок віруси методом ПЛР не

виявлено.

У хворих на аденоміоз в крові виявлено підвищені концентрації специфічних імуноглобулінів IgM, IgG, які сприяють обмеженню генералізації інфекції і нейтралізації вірусу (табл. 2). Також IgG підтримують інфекцію в латентному стані.

Таблиця 2

## Результати дослідження рівней IgM, IgG до HSV1,2, CMV в сироватці крові хворих на аденоміоз

Показники	Частота виявлення (n=20)			
	HSV1,2		CMV	
	N	%	N	%
IGM	-	-	-	-
IGG	6	30	5	25

У 6 (30 %) хворих на аденоміоз виявлено підвищення титру IgG до HSV1,2, у 5 (25%) – IgG до CMV. IgM до HSV1,2, CMV виявлено не було. В контрольній групі у 2 (13,3 %) жінок виявлено IgG до HSV1,2.

У науковій літературі є недостатні та суперечливі відомості про роль та рівень вмісту антимікробних пептидів, як елементів місцевої лінії

захисту епітеліальних тканин на дію ушкоджуючих факторів при аденоміозі. Зміна вмісту антимікробних пептидів, порушення їх взаємозв'язку з іншими компонентами імунного захисту, що беруть участь у патогенезі захворювання, може сприяти розвитку аденоміозу.

Дані про сироваткову концентрацію антимікробних пептидів представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

## Вміст антимікробних пептидів у сироватці крові в обстежених групах

Показник	Контрольна група (n=15)	Основна група (n=20)
$\beta$ -Дефензин, нг/мл	46,7 $\pm$ 3,8	29,8 $\pm$ 3,5*
LL-37, пг/мл	23,4 $\pm$ 2,5	21,4 $\pm$ 1,3*

**Примітка:** \*  $p < 0,05$  статистична значущість відмінностей з контрольною групою.

Як показали проведені дослідження у пацієнток з аденоміозом рівень  $\beta$ -дефензину у сироватці крові у хворих на аденоміоз був у 1,6 разів нижчий, ніж у контрольній групі (29,8 $\pm$ 3,5 нг/мл, проти 46,7 $\pm$ 3,8 нг/мл). Вміст кателіцидину також достовірно нижчий за показники контрольної групи (21,4 $\pm$ 1,3 пг/мл, проти 23,4 $\pm$ 2,5 пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Можна вважати, зниження гуморальних компонентів вродженого імунітету на системному рівні

свідчить про його недостатню активність.

Дослідження концентрації антимікробних пептидів проведено у цервікальному слизу та матковому змиві. Дослідження двох біологічних середовищ матки допоможе у розумінні ролі мукозального імунітету у виникненні та розвитку аденоміозу.

Аналіз кількісних змін антимікробних пептидів у складі цервікального слизу та матковому змиві представлений у таблиці 4.

Таблиця 4

## Вміст антимікробних пептидів у цервікальному слизу та матковому змиві в обстежених групах

Показник	Контрольна група (n=15)		Основна група (n=20)	
	Цервікальний слиз	Матковий змив	Цервікальний слиз	Матковий змив
$\beta$ -дефензин, пг/мл	447,1 $\pm$ 45,3	446,2 $\pm$ 39,3	384,5 $\pm$ 39,1*	252,2 $\pm$ 24,8*
LL-37, пг/мл	62,2 $\pm$ 6,1	71,1 $\pm$ 7,5	41,5 $\pm$ 4,3*	67,2 $\pm$ 6,8

**Примітка:** \*  $p < 0,05$  статистична значущість відмінностей з контрольною групою.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що при аденоміозі спостерігається зміна білкового складу в цервікальному слизу та матковому змиві. Так, рівень вмісту в цервікальному слизу β-дефензину був знижений в 1,2 рази порівняно з контрольною групою, кателіцидину в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ). В матковому змиві відзначалося статистично достовірне зниження у 1,8 разів концентрації β-дефензину, кателіцидину – у 1,1 рази. Слід зазначити, що концентрація антимікробних пептидів на місцевому рівні була на три порядки менша, що позначилося на одиницях виміру (нг/мл та пг/мл). Проте, діагностичні відмінності змін значущі проти контрольної групи.

При порівняльному аналізі змін вмісту білків, що вивчаються, на локальному і системному рівні було виявлено, що їх концентрація в цервікальному слизу і матковому змиві були знижені в порівнянні з аналогічними показниками контрольної

групи. Так, рівень вмісту β-дефензину був знижений у цервікальному слизу та матковому змиві в 1,2 рази порівняно з таким у сироватці крові, рівень кателіцидину в 1,9 разів нижчий за показник сироваткового вмісту.

Слід зазначити, що односпрямовані зміни значених білків свідчать про загальні молекулярні механізми модифікації їхньої експресії як на системному, так і локальному рівнях.

З урахуванням отриманих даних дослідження антимікробних пептидів, що впливають на синтез та секрецію цитокінів, вивчено значення клітинних регуляторів у реалізації процесів ангіогенезу. При цьому визначався вміст та співвідношення цитокінів, які продукуються різними типами Т-хелперів і можуть сприяти імунному запаленню. Дані щодо вмісту клітинних регуляторів у сироватці крові обстежених хворих представлені у таблиці 5.

Таблиця 5

Цитокіновий профіль у сироватці крові обстежених хворих

Показник, пг/мл	Контрольна група (n=15)	Основна група (n=20)
IL-1β	88,3±10,3	149,5±14,5*
IL-4	14,4±1,5	20,8±2,8*
IL-6	46,3±6,5	91,5±8,8*
IL-10	14,6±1,8	49,8±4,9*
IL-18	63,4±2,08	76,6±7,7*
TNF-α	101,7±10,5	128,6±12,7*
IFNα	9,49±1,0	8,93±0,9
IL-1γ/IL-10	6,0	3,0
IL-6/IL-10	3,2	1,8
TNF-α/IL-10	6,9	2,5
IL-4/IFNγ	1,5	2,6
VEGF	74,8±16,6	485,6±98,4*

**Примітка:** \*  $p < 0,05$  статистична значущість відмінностей з контрольною групою.

При вивченні цитокінпродукуючої здібності лімфоцитів хворих на аденоміоз було виявлено наступні особливості. У хворих порівняно з контрольною групою спостерігається статистично значуще підвищення рівня прозапальних цитокінів (IL-1β, TNF-α) в сироватці крові, при недостовірних змінах IFNγ ( $p > 0,05$ ). Так, рівень IL-1β в сироватці крові підвищувався в 1,7 рази, IL-6 – в 1,9 рази, TNF-α – в 1,3 рази порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Аналіз отриманих результатів вмісту протизапальних цитокінів сироватки крові також виявив статистично занчуще підвищення (IL-4,) порівняно з контрольною групою. Так, IL-4 підвищувався в 1,4 рази, IL-10 в 3,5 рази ( $p < 0,05$ ). Рівень IL-18 був підвищений в 1,2 рази порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Концентрація прозапальних цитокінів хоча і мала характер достовірного підвищення, однак цей приріст був менш вираженим, чим вміст протизапальних цитокінів (особливо IL-10), що свідчить про цитокіновий дисбаланс за інтерлейкін-супресуючим шляхом на Т-клітинах. Проведене визначення відсоткового співвідношення про- та протизапальних цитокінів показав активацію імунного запалення переважно за Th2 типом.

Вміст VEGF у сироватці крові хворих на аденоміоз був підвищеним у 6,5 разів порівняно з контрольною групою. Наші дані відповідають результатам інших авторів, які показали збільшення рівня VEGF при ендометріозі [1,2,3,22].

Таким чином, встановлені зміни профілю про- і протизапальних цитокінів свідчать про зниження здатності організму до регуляції імунної відповіді.

Система цитокінів є однією з головних складових місцевого протівірусного і протипухлинного імунітету і в нормі цервікальний слиз характеризується високим рівнем прозапальних цитокінів, які виконують функцію основних медіаторів розвитку місцевої запальної реакції.

Вивчення концентрації цитокінів у цервікальному слизу та матковому змиві представлено в таблиці 6.

В результаті дослідження виявлено, що в цервікальному слизу та матковому змиву хворих на аденоміоз відзначається достовірне підвищення локального рівня прозапальних цитокінів - IL-1β, IL-6, TNF-α ( $p < 0,05$ ). Концентрація IL-1β в цервікальному слизу підвищувалась в 1,4 рази, в 1,6 рази – в матковому змиві ( $p < 0,05$ ). Локальний рівень TNF-α збільшувався в 5,1 рази в цервікальному слизу, в 5,9 рази в матковому змиві

( $p < 0,05$ ). Причому динаміка підвищення цитокінів, що вивчаються, на локальному рівні корелювала з показниками в сироватці крові, але ступінь підвищення перевищувала в рази показники в сироватці крові. Рівень IL-6 достовірно підвищувався в 3,5 рази в цервікальному слизу, в 3,8 рази - в матковому змиві Локальна продукція IFN $\gamma$  не мала достовірних відмінностей з контрольною групою ( $p > 0,05$ ). При вивченні рівней протизапальних цитокінів виявлені наступні особливос-

ті. Локальна продукція IL-4 була підвищена в 2,1 рази в цервікальному слизу, в 1,5 – в матковому змиві ( $p < 0,05$ ). IL-10 – в 3,7 рази в цервікальному слизу і в 3,4 рази в матковому змиві порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Рівень IL-18 також підвищувався в 2,9 рази в цервікальному слизу та матковому змиві. Таким чином, динаміка локального цитокінового профілю характеризується вираженими змінами про- і протизапальних цитокінів в сторону їх підвищення.

Таблиця 6

## Цитокіновий профіль цервікального слизу та маткового змиву у обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n=15)		Основна група (n=20)	
	Цервікальний слиз	Матковий змив	Цервікальний слиз	Матковий змив
IL-1 $\beta$	126,1 $\pm$ 14,1	110,3 $\pm$ 11,1	181,4 $\pm$ 18,6*	176,4 $\pm$ 17,9*
IL-4	15,3 $\pm$ 1,5	11,3 $\pm$ 1,9	32,3 $\pm$ 2,6*	17,3 $\pm$ 1,4*
IL-6	51,6 $\pm$ 5,2	38,1 $\pm$ 4,0	183,8 $\pm$ 18,1*	146,9 $\pm$ 15,1*
IL-10	22,3 $\pm$ 2,2	19,7 $\pm$ 2,1	81,8 $\pm$ 8,2*	67,3 $\pm$ 6,7*
IL-18	30,9 $\pm$ 2,5	32,4 $\pm$ 3,2	92,1 $\pm$ 9,5*	93,0 $\pm$ 9,3*
TFN- $\alpha$	3,8 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,3	19,7 $\pm$ 2,0*	18,3 $\pm$ 1,8*
IFN $\gamma$	9,6 $\pm$ 1,0	9,3 $\pm$ 0,9	9,5 $\pm$ 0,8	8,7 $\pm$ 1,0
VEGF	173,5 $\pm$ 16,9	182,3 $\pm$ 18,0	308,8 $\pm$ 29,6*	301,3 $\pm$ 31,1*

**Примітка:** \* \*  $p < 0,05$  статистична значущість відмінностей з контрольною групою.

Підвищений рівень IL-10 в умовах генітальної інфекції в жіночому статевому тракті пригнічуючи Th1 клітинну відповідь, може сприяти персистенції епітеліальної тканини ендометрію в міометрії [17,20]. IL-8, у свою чергу, індукує апоптоз цитотоксичних Т-лімфоцитів та сприяє посиленню ангиогенезу [13].

Оскільки IL-18 стимулює утворення цитокінів Th1-типу (INF- $\gamma$ , TFN- $\alpha$ ), його підвищення на локальному рівні в біологічних секретах жіночого статевого тракту може бути спрямоване на обмеження запальних процесів геніталій. Крім того, через стимуляцію секреції медіаторів Th1-типу, може сприяти розвитку Т-клітинної імунної відповіді.

У цервікальному слизу та матковому змиві концентрація VEGF складала 308,8 $\pm$ 29,6; 301,3 $\pm$ 31,1 пг/мл і була достовірно вищою за контрольні значення (173,5 $\pm$ 16,9; 182,3 $\pm$ 18,0 пг/мл відповідно). Зміни локальних факторів ангиогенезу в цервікальному слизу та матковому змиві можуть сприяти активації зростання судин та ектопічного ендометрію.

Таким чином, наявний цитокіновий дисбаланс свідчить про порушення клітинного метаболізму ендометрію. Доведено наявність паракринних змін ангиогенезу при аденоміозі, що полягають у дисбалансі системних та локальних факторів у бік підвищення проангіогенних компонентів.

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що у жінок хворих на аденоміоз в матці спостерігається підвищення концентрації про- і проти-

## Література

1. Cho S, Choi YS, Jeon YE, Im KJ, Choi YM, Yim SY, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis. *Microvasc Res.* 2012;83(2):237-42. doi: 10.1016/j.mvr.2011.12.004
2. Kianpour M, Nematbakhsh M, Ahmadi SM, Jafarzadeh M, Hajjarian M, Pezeshki Z, et al. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis. *Int J Fertil Steril.* 2013;7(2):96-9.
3. Pupo-Nogueira A, de Oliveira RM, Petta CA, Podgaec S, Dias JA Jr, Abrao MS. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(1):33-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.04.033



4. Oppelt P, Strick R, Strissel PL, Winzierl K, Beckmann MW, Renner SP. Expression of the human endogenous retrovirus-W envelope gene syncytin in endometriosis lesions. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(11):741-7. doi: 10.3109/09513590903184142
5. Vestergaard AL, Knudsen UB, Munk T, Rosbach H, Bialasiewicz S, Sloots TP, et al. Low prevalence of DNA viruses in the human endometrium and endometriosis. *Arch Virol*. 2010;155(5):695-703. doi: 10.1007/s00705-010-0643-y
6. Kodati VL, Govindan S, Movva S, Ponnala S, Hasan Q. Role of Shigella infection in endometriosis: a novel hypothesis. *Med Hypotheses*. 2008;70(2):239-43. doi: 10.1016/j.mehy.2007.06.012
7. Лесков ВП, Гаврилова ЕФ, Пищулин АА. Изменения иммунной системы при внутреннем эндометриозе. *Проблемы репродукции*. 1998;(4):26-30.
8. Мамчур ВИ, Левых АЭ. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами: обзор литературы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(2):315-21.
9. Прилепская ВН, редактор. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Москва: МЕД пресс-информ; 2008. 383 с.
10. Oppelt P, Renner SP, Strick R, Valletta D, Mehlhorn G, Fasching PA, et al. Correlation of high-risk human papilloma viruses but not of herpes viruses or Chlamydia trachomatis with endometriosis lesions. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1778-86. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.061
11. Адамян ЛВ, Кулаков ВИ, Андреева ЕН. Эндометриозы. 2-е изд., Москва: Медицина; 2006. 410 с.
12. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА, Демура ТА, Демура СА. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(4):10-3.
13. Бурлев ВА. Роль растворимых и клеточных селектинов в наступлении беременности при лиганд-рецепторных взаимодействиях эмбриона и эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2014;(5):66-72.
14. Бурлев ВА. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом. *Проблемы репродукции*. 2011;(5):25-32.
15. Бурлев ВА, Ильясова НА, Онищенко АС, Кузьмичев ЛН. Системные и локальные изменения L-селектина и лиганда MEKA-79 при трубном бесплодии в программах ЭКО/ИКСИ. *Проблемы репродукции*. 2013;(6):43-50.
16. Коган ЕА, Аскольская СИ, Бурыкина ПН, Файзулина НМ. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2012;(8-2):42-8.
17. Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1681-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.164
18. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int*[Internet]. 2013[cited 2022 Jan 25];2013:859619. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2013/859619/> doi: 10.1155/2013/859619
19. Carrarelli P, Yen CF, Arcuri F, Funghi L, Tosti C, Wang TH, et al. Myostatin, follistatin and activin type II receptors are highly expressed in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2015;104(3):744-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.032
20. Li T, Li YG, Pu DM. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62(4):229-35. doi: 10.1159/000094426
21. Mu L, Ma YY. Expression of focal adhesion kinase in endometrial stromal cells of women with endometriosis was adjusted by ovarian steroid hormones. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):1810-5.
22. Goteri G, Lucarini G, Montik N, Zizzi A, Stramazzotti D, Fabris G, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(2):157-63. doi: 10.1097/PGP.0b013e318182c2be

## STATE OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS

*M.O. Shcherbina, A.O. Chekhunova*

**Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)**

### Summary

**Introduction.** Adenomyosis is an important problem of modern gynecology, which causes significant fertility declines, leads to disability, dysfunction of adjacent organs, decreased quality of life of women.

**Objective:** to study the state of cytokine profile in patients with adenomyosis.

**Material and methods.** 35 female patients of whom 20 (57.1 %) with adenomyosis of I degree (study group) and 15 (42.9%) healthy female patients (control group) were examined. We determined the content of cathelicidin (LL-37) and  $\beta$ -defensin IL-1 $\beta$ , 4, 6, 10, 18, TFN- $\alpha$ , VEGF in blood serum, cervical mucus and uterine lavage by immunoenzyme method. To assess cytokine imbalance, we used a ratio between IL-1 $\beta$ /IL-10, IL-6/IL-10, TFN- $\alpha$ /IL-10, IL-4/IFN- $\gamma$ . Local immunity was studied in women depending on the presence of genital pathogens. In cervical mucus, we determined the presence of HSV-1.2, CMV by the PCR method. In peripheral blood - the presence of HSV-1.2, CMV specific IgM, IgG.

**Results.** Determination of DNA of HSV1.2, CMV pathogens by PCR analysis of cervical mucus of patients with adenomyosis showed the presence of mono-viral contamination of HSV1.2 and CMV in 40 % of cases. Moreover, HSV1.2 was detected 1.7 times more frequently than CMV ( $p < 0.05$ ). The proportion of mixt-viral contamination (HSV1.2+CMV) was 20 %.

Six (30 %) patients with adenomyosis had an increased IgG titer against HSV1,2, five (25 %) had an increased IgG titer against CMV. No IgM against HSV1.2, CMV was detected. The study of cytokine profile in blood serum of patients with adenomyosis revealed a statistically significant increase in the level of pro- and anti-inflammatory cytokines. The increase in proinflammatory cytokines was less significant, and the concentration of anti-inflammatory cytokines was more significant, especially IL-10, indicating a cytokine imbalance with Th2-type cytokines predominating. In addition, in women with adenomyosis, an increase in the concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines was observed in cervical mucus and uterine lavage, and the dynamics correlated with the values in blood serum; the degree of increase exceeded the values in blood serum. An increase of angiogenesis factor (VEGF) both in blood serum and locally may contribute to activation of vascular growth and ectopic endometrium. On the one hand, antimicrobial peptides decrease in blood serum and to a greater extent locally (defensin in cervical mucus:  $384.5 \pm 39.1$  pg/ml, in uterine lavage  $252.2 \pm 24.8$  pg/ml; in the control group –  $447.1 \pm 45.3$  pg/ml,  $446.2 \pm 39.3$  pg/ml, respectively;  $\pm 6.8$  pg/ml, in the control group –  $62.2 \pm 6.1$  pg/ml. In all probability, these immune changes through the mechanism of epithelial-mesenchymal transition stimulate the migration of endometrial cells to the myometrium; endocrine imbalance may also contribute to this.

**Conclusions.** The results of the studies showed a pronounced imbalance of the cytokine profile in patients with adenomyosis in case of genital infection. Immune disorders formed against the background of viral pathogens can contribute to the penetration of the endometrium into the myometrium and the development of the disease. The subject for further research should be the search for adequate therapeutic approaches aimed at the regulation of increased proliferation and invasion of the endometrium.

**Key words:** Adenomyosis; Cytokines; Antimicrobial Peptides; Cervical Mucus; Uterine Lavage.

**Контактна інформація:**

**Щербина Микола Олександрович** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківського національного медичного університету МОЗ України (м. Харків, Україна)

**e-mail:** hnmu\_akusherstvo1@ukr.net

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3605-7204>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/K-8872-2017>

**Ідентифікатор Scopus:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701819770>

© М.О. Щербина, А.О. Чехунова, 2022

**Contact Information:**

**Mykola Shcherbina** – MD, Professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology №1 Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

**e-mail:** hnmu\_akusherstvo1@ukr.net

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3605-7204>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/K-8872-2017>

**Scopus ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701819770>

© M.O. Shcherbina, A.O. Chekhunova, 2022

Надійшло до редакції 22.01.2022 р.

Підписано до друку 13.03.2022 р.

---

## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 618.2/3+616-053.1+616-053.31:616.9-036.22  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.9Т.К. Знаменська<sup>1</sup>, О.В. Воробйова<sup>1</sup>,  
О.О. Мельник<sup>2</sup>, Ю.В. Марушко<sup>3</sup>,  
І.Г. Самойленко<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
(м. Київ, Україна)<sup>1</sup>  
Донецький національний медичний університет  
(м. Краматорськ, Україна)<sup>2</sup>  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)<sup>3</sup>ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ  
SARS-COV-2 ІНФЕКЦІЇ У СИСТЕМІ  
«МАТИ-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ»:  
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**Резюме.** Вірусна пандемія, що розпочалася з Уханя (провінція Хубей, КНР) у 2019 році, призвела до ідентифікації нового виду бета-коронавірусу, здатного заражати людей, 2019-nCoV, пізніше названого SARS-CoV-2. На даний момент відомо п'ять штамів із високим ризиком зараження. SARS-CoV-2 викликає клінічний синдром, названий COVID-19 з низкою симптомів від легкої інфекції верхніх дихальних шляхів до тяжкої пневмонії з гострим респіраторним дистрес-синдромом та, навіть, летальним кінцем. До інфекції схильні люди усіх вікових груп, новонароджені не є винятком. Ураження даної групи пацієнтів представляє особливо важливий інтерес серед лікарів різних спеціальностей, зокрема неонатологів. У статті проаналізовано останні дані зарубіжної та вітчизняної літератури щодо ризиків інфікування, особливості перебігу інфекції у системі «мати-плід-новонароджений», неонатального періоду в дітей, а також ускладнення інфекції COVID-19 у новонароджених.

**Ключові слова:** коронавірусна інфекція; SARS-CoV-2; система «мати-плід-новонароджений»; новонароджені; клінічний перебіг; ускладнення.

COVID-19 – потенційно тяжка гостра респіраторна інфекція, що викликається коронавірусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV), здатним викликати важкий гострий респіраторний синдром 2 типу (SARS-CoV-2).

Збудник глобальної пандемії коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) з сімейства Coronaviridae спочатку виявлено у 1960-х роках як агент, відповідальний за виникнення звичайної застуди. З моменту первинного відкриття 7 унікальних коронавірусів були залучені до спалахів клінічно значущих інфекцій, причому 3 з 7 (коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV), коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV), та SARS-CoV-2) володіють здатністю викликати тяжке респіраторне захворювання зі значною захворюваністю та смертністю. SARS-CoV-2 заражає людей за допомогою зв'язування між RBD-доменом білка S та людським рецептором ACE-2, який широко експресується у багатьох клітинах людини, таких як клітини дихальних шляхів, кишківника, матки, яєчників та плаценти [1, 2].

Вагітні жінки особливо сприйнятливі до респіраторних патогенів та важкої пневмонії, оскільки майбутні матері знаходяться в імунодепресивному стані, а фізіологічні адаптивні зміни під час вагітності (наприклад, підйом діафрагми, підвищене споживання кисню та набряк слизової оболонки дихальних шляхів) можуть зробити їх більш чутливими до розвитку інфекції дихальних шляхів [3]. Провокаційна дія COVID-19 призводить до задишки, дихальної недостатності, порушенню

газообміну, зниженню оксигенації у вагітної. Все це призводить до дистресу плоду та викидням на ранніх стадіях вагітності, збільшення ризику народження маляти шляхом Кесаревого розтину чи народження дитини зі ЗВУР. Крім цього, важкий перебіг COVID-19 посилює гіпоксемію у матері, яка згодом може стати причиною внутрішньоутробної асфіксії плоду, передчасних пологів та інших ризиків з боку дитини [4].

Дані зарубіжних та вітчизняних авторів вказують на низькі показники перинатального зараження серед немовлят, народжених від матерів, позитивних на SARS-CoV-2. При огляді 27 збірних досліджень, включаючи дані із США, Китаю, Італії, Швеції, Південної Кореї та Гондурасу, було виявлено, що тільки у 4 із 137 новонароджених (3%), народжених від інфікованих SARS-CoV-2 матерів, був позитивний ПЛП-тест на вірус SARS-CoV-2 та у 3 новонароджених - тест був сумнівний (загальна поширеність 5%, включаючи сумнівні тести) [5].

Аналогічна поширеність була зареєстрована у великій популяційній когорті пацієнтів у Сполученому Королівстві, де було виявлено 12 із 265 (що дорівнює 5%) позитивних новонароджених, народжених від матерів, інфікованих SARS-CoV-2. В іспанській когорті дітей перинатальне зараження було виявлено у 5 з 72 (6,9%) новонароджених, які зазнали впливу дії збудників, тобто народжених від матерів, інфікованих SARS-CoV-2, при цьому не було виявлено відмінностей у немовлят, народжених шляхом вагінальних пологів та кесаревим розтином [5].

За даними інших авторів, було описано 9 випадків захворівших на COVID-19 жінок у III триместрі вагітності в Ухані (КНР). Кожна з жінок у III триместрі вагітності хворіла на підтверджену ПЛС-тестом коронавірусну пневмонію. Усі вагітні отримували антибіотикотерапію та респіраторну підтримку, згідно ступеня тяжкості дихальних розладів. Результатом лікування було клінічне одужання усіх вагітних. Аналізуючи пологи цієї групи жінок, встановлено по 2 випадки дистресу плоду та передчасного розриву плодових оболонок у кожному клінічному випадку, відповідно. Жодного прикладу антенатальної загибелі плоду, неонатальної смерті чи неонатальної асфіксії не було виявлено. Зрештою, всі 9 пологів закінчилися народженням живих дітей шляхом кесаревого розтину. Показаннями для оперативного втручання були «нековідні» причини, а стани, пов'язані з екстрагенітальною патологією майбутньої матері: тяжку преєклампсію, попередній кесарів розтин в анамнезі чи з боку самого новонародженого (дистрес плоду) [16]. Також, однією із головних причин проведення операції стала невпевненість лікарів щодо ризику передачі коронавірусної інфекції від матері дитині під час пологів через природні пологові шляхи. У 4 із 9 пацієток пологи закінчилися передчасно. Однак причини передчасних пологів не були пов'язані з пневмонією COVID-19: у одній пацієнтки була тяжка преєклампсія, у другій – в анамнезі були два мертвонародження, у третьої – попередні два випадки кесаревого розтину і нерегулярні перейми; четверта – з передчасним розривом плідних оболонок. У всіх дев'ятох новонароджених оцінка за шкалою Апгар було задовільною (на 1 хвилині 8-9 балів, на 5 хвилині – 9-10 балів), жоден з немовлят не потребував спеціалізованого лікування. Зрештою, вчені провели обстеження 6 з 9 дітей (лише 6 матерів дали свою згоду на дослідження їх немовлят). Для аналізу використовували мазки з горла (ПЛР-тест), навколоплідні води та пуповинну кров, взяті безпосередньо під час пологів, жоден із зразків не дав позитивної реакції на COVID-19. Для дослідження було взяте молоко після першої лактації кожної з жінок цієї групи. Лікарі доповіли, що всі зразки дали негативний результат на коронавірус [6].

Дослідники з США (Техас) доповіли про випадки народження COVID-19-позитивної дитини від безсимптомної матері, а також про випадок народження хворого (ПЛР-позитивного) малюка від інфікованої на COVID-19 матері [7].

У першому випадку, діагноз вертикальної передачі був підтверджений наявністю SARS-CoV-2 у крові матері та позитивному молекулярному дослідженні в мазках з носоглотки новонародженого (ПЛР-тест), взятих на 5 та 24 годинах життя новонародженого (мати була безсимптомним носієм інфекції SARS-CoV-2 з віремією під час пологів).

При дослідженні анамнезу вагітності відомо, що на 37+0 тижні вагітності (за 12 днів до пологів) партнер пацієнтки отримав позитивний результат ПЛР-тесту на виявлення SARS-CoV-2 з носоглотки. У вагітної не було жодного симптому захворювання, але для контролю за її станом, було взято мазок з носоглотки терміном 37+4 тижні (за 8 днів

до пологів) : молекулярне дослідження дало позитивний результат на SARS-CoV-2. При пологах, терміном 38+5 тижнів, за стандартним протоколом лікарняного скринінгу, матері був проведений ще один додатковий носоглотковий молекулярний тест на SARS-CoV-2: і він все ще був позитивним. Одночасно з цим, для аналізу було взято кров, в результаті дослідження якої було виявлено SARS-CoV-2, а антитіла SARS-CoV-2 IgM+IgA (хемілюмінесцентний імуноаналіз) були невизначеними, та антитіла IgG (хемілюмінесцентний імуноаналіз) були негативними [7].

Дитина народилася шляхом нормальних вагінальних пологів, за шкалою Апгар 9 та 10 балів на 1 та 5 хвилині відповідно. У новонародженого через 5 годин життя було взято ПЛР-тест (мазок з носоглотки), де молекулярне виявлення SARS-CoV-2 дало позитивний результат. Для виключення можливого зараження мазка материнськими рідинами, його повторили через 24 години та отримали повторний позитивний результат. Гістологічні та мікробіологічні дослідження плаценти та пуповини не проводилися в цьому випадку, оскільки зразки не були доступні через лікарняний протокол щодо ранньої утилізації біологічних зразків від пацієнтів з COVID-19.

Новонародженого ретельно спостерігали: вітальні функції залишалися нормальними. Дитина у 3-денному віці була виписана додому. Педіатра проводилося особисте та телефонне спостереження малюка: ні у матері, ні у її новонародженої дитини не було жодних симптомів COVID-19.

На 23 день життя для подальшого спостереження дитини повторно одночасно зробили ПЛР-тест та обстежили рівні Ig M та IgG. Молекулярний тест носоглоткового мазка на SARS-CoV-2, був негативний. Але серологічний тест SARS-CoV-2, антитіла IgM і IgG були позитивними. Це був перший підтверджений випадок вертикальної передачі COVID-19 від безсимптомної матері (у крові матері було виявлено SARS-CoV-2) [7].

Випадок народження хворого (ПЛР-позитивного) малюка від інфікованої на COVID-19 матері з Техасу (США) є найпереконливішим доказом вертикальної передачі коронавірусної інфекції. Автори цього дослідження повідомили, про випадок народження дитини на 34 тижні вагітності у матері з діагнозом COVID-19. Дитина клінічно здавалася здоровою, пологи вагінальні, внаслідок передчасного розриву плодових оболонок, вітальні функції маляти порушені не були. На 2 добу життя у новонародженого піднялася температура і виникли легкі респіраторні проблеми. На користь коронавірусного інфікування свідчить те, що симптоми з'явилися не відразу, а лише на другий день життя дитини. Для подальшого спостереження новонародженому через 24 та 48 годин були проведені тести на SARS-CoV-2, які виявилися позитивними. Дитина не потребувала штучної вентиляції легень, дихальні розлади були від легкого до середнього ступеня важкості. Терапія за допомогою додаткового зволоженого кисню протягом декількох днів коригувала цей стан. Протягом 2 тижнів дитина ретельно обстежувалася: тести на COVID-19 весь цей час залишалися позитивними. Також досліджувалась плацента:

виявлені ознаки запалення тканини, підтверджена наявність COVID-19 у клітинах плодової частини та наявність специфічного білка SARS-CoV-2. Отримані дані дозволяють говорити, що інфекція передалася дитині ще внутрішньоутробно. Дитина з матір'ю були вписані додому у задовільному стані на 21 день життя дитини. [8].

Дані Національного реєстру нагляду та епідеміології перинатальної інфекції COVID-19 (NPC-19) показали, що 44 із 2287 (1,9%) вірусних тестів були позитивними у новонароджених, народжених від матерів із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 [5].

Перинатальна передача SARS-CoV-2 від матерів до дітей може відбуватися трансплацентарним шляхом або через контакт з аерозольними краплями вірусних частинок після народження [4]. Метааналіз 176 документів, що документують підтвержені неонатальні інфекції SARS-CoV-2, показав, що 30% з них були пов'язані з вертикальною передачею, у 55% інфікованих новонароджених розвинулися симптоми COVID-19 [9].

Специфічні антитіла IgM до SARS-CoV-2 у новонароджених можуть вказувати на внутрішньоутробну інфекцію. З огляду на те, що IgM не проникають через плаценту, позитивні титри IgG у новонароджених можуть відображати материнську або неонатальну інфекцію [10].

Проведені спеціалізовані тести дослідження плаценти, підтвердили наявність у клітинах фетальної частини частинок коронавірусу та білка (нуклеокапсидний білок SARS-CoV-2). Отримані дані дозволяють говорити, що інфекція передалася дитині внутрішньоутробно, а не під час або після народження найпереконливішим доказом того, що коронавірусна інфекція може передаватися вертикально [11].

Гістопатологічне дослідження плаценти може надати важливу інформацію про стан здоров'я як матері, так і плоду. За даними дослідників, що вивчали стан плаценти у вагітних, хворих на COVID-19 у III триместрі вагітності або напередодні пологів. У досліджених вагітних цієї групи значно частіше, в порівнянні з контрольними групами, виявлялися ознаки материнської судинної мальперфузії (МСМ): у вигляді судинних аномалій, уповільненого дозрівання ворсинок, хорангіозу і тромбозу міжворсинчастого простору. МСМ пов'язана з аномальною перфузією матки та призводить до прискорення дозрівання ворсин, збільшення перивілярного та міжворсинчастого відкладення фібрину, васкулопатії децидуальної оболонки, ворсинчастого інфаркту та схильності до міжворсинчастого тромбозу. Саме ці зміни пов'язують з високим відсотком виникнення передчасних пологів, внутрішньоутробної затримки росту і загибелі плоду [12].

Гіпоксія матері, як наслідок перенесення важкої інфекції легень при COVID-19, призводить до зниження перфузійної складової, що в подальшому спричиняє гіпоксично-ішемічне пошкодження плаценти. Ендотеліотропний вплив SARS-CoV-2 сприяє виникненню комплемент-індукованої коагулопатії, що надалі викликає формування мікротромбозів. Залежно від тяжкості і характеру обструкції це створює ризик виникнення синдро-

му затримки внутрішньоутробного росту плоду (ЗВУР), маловоддя, патологічного серцевого ритму і, навіть, загибелі плоду [12].

Лікарі з Гонконгу, що досліджували патологію плаценти при вірусі SARS-CoV-2 у трьох жінок із тяжким перебігом його протікання, у плаценті виявляли підвищений рівень вкладень фібрину навколо ворсинок або хоріону. У 2 з 3 позитивних на вірус у III триместрі вагітності жінок, що вважали до моменту пологів, виявлено великі ділянки аваскулярних ворсинок, в 1 з пацієнток у ворсинках додатково визначали значний інфаркт; був діагностований підвищений рівень еритроцитів у кровообігу плоду.

Таким чином, незважаючи на відносно невелику вибірку, були виявлені патології плаценти та взаємозв'язок між наявністю COVID-19 у період вагітності та змінами у перинатальному періоді [12].

Внутрішньоутробне інфікування плоду коронавірусною інфекцією вже майже підтвержене і має місце при світовій пандемії. Але незважаючи на це, ризик вертикальної передачі COVID-19 все ж таки важко оцінити якісно та кількісно, оскільки при пологах можливе забруднення зразків від новонародженого рідинами самої матері дитини. Для підтвердження вертикального інфікування від позитивної матері на SARS-CoV-2, потрібно декілька зразків навколоплідних вод до розриву плодових оболонок, плаценти або пуповини, проте їхній належний збір може бути ускладнений під час пологів.

Обов'язковим для унеможливлення ризику горизонтальної передачі новонародженим, не ізолюваним від інфікованих осіб, що здійснюють догляд, необхідні дослідження «випадок-контроль» або проспективні когортні дослідження з метою остаточного підтвердження вертикальної передачі вірусу SARS-CoV-2 [13].

Постнатальна контактна передача через забруднення навколишнього середовища також можлива з огляду на те, що живий вірус SARS-CoV-2 був виділений із зразків сечі та калу. Можливість передачі через грудне молоко в даний час вивчається, так як у початкових дослідженнях повідомлялося про негативні результати вірусної ПЛР, відправлених зразків грудного молока від інфікованих матерів. Однак, у двох нещодавніх дослідженнях позитивних діад «мати-новонароджений» повідомлялося про наявність вірусної РНК у грудному молоці, але дотепер не ясно, чи є це достатнім для інфікування дитини [5] ?

Клінічні прояви раннього неонатального періоду у новонароджених, інфікованих SARS-CoV-2, дуже різняться: від безсимптомного носійства до критичного стану. Є дані про аналіз низки клінічних випадків інфекції SARS-CoV-2 у дітей та новонароджених [14].

Усього було розглянуто 25 неонатальних випадків. З 25 випадків 20% перебігали безсимптомно, решта ж новонароджених були хворими різного ступеня важкості, порівняно з дітьми старше 1 місяця (12% проти 2%). Серед новонароджених, у яких захворювання супроводжувалося симптоматикою, найчастішими клінічними проявами були респіраторний дистрес (40%), гарячка (32%), харчова непереносимість (24%), неонатальна жовтяниця (6%) [14].

Згідно іншій серії випадків-досліджень, найпоширеніші прояви включали лихоманку (44%), шлунково-кишкові (36%), респіраторні (52%) та неврологічні (18%) симптоми; рентгенологічна картина легень була нетиповою у 64% випадків. [9].

Так само є дані щодо 2 новонароджених, у яких розвинулося дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, і одного, у якого діагностовано поліорганну дисфункцію. Остання призвела до неонатальної смерті [15].

За даними літератури були повідомлення про ймовірне постнатальне зараження SARS-CoV-2 у доношених або пізніх недоношених дітей з розвитком дихальної недостатності. Крім того, були виявлені затемнення за типом «матового скла» на рентгенографії грудної клітки [5].

У нещодавно опублікованому огляді найбільш часті ускладнення у новонароджених були пов'язані з госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) та недоношеністю [16].

Зустрічаються повідомлення про випадок мультисистемного запального синдрому дітей (MIS-C) з Північно-Східної Індії у новонародженого, який спочатку виявляв ознаки персистуючої легеневої гіпертензії новонароджених (PPHN). MIS-C зазвичай проявляється приблизно через 3-4 тижні після гострої інфекції SARS-CoV-2 [9].

З інших тяжких ускладнень повідомляється про випадок тяжкого енцефаліту з цитотоксичним набряком головного мозку у новонародженого з COVID-19. У даному клінічному випадку описується новонароджений із підтвердженою інфекцією COVID-19, у якого на МРТ виявлено гострі судоми, пов'язані з ураженням мозолистого тіла та двосторонніми аномаліями білої речовини мозку немовляти. Передбачається, що неврологічні прояви, включаючи рефрактерні судоми та цитотоксичний набряк головного мозку, були викликані інфекцією у поєднанні з відповідною імунною відповіддю [17].

Педіатрична група з візуалізації мозку опублікувала когорту з 38 дітей із неврологічними проявами, пов'язаними із SARS-CoV-2 [12]. Приблизно у 24 пацієнтів у цій когорті виявили механізм параінфекційного імуноопосередкованого захворювання з ураженням головного, спинного мозку або периферичних нервів. У головному мозку була виявлена картина, подібна до гострого дисемінованого енцефаломієліту, хоча у однієї дитини з цієї когорти, також були позитивні антитіла

до мієлінових олігодендроцитарних глікопротеїнів [18]. Інші ускладнення у новонароджених, народжених від матерів з позитивним результатом на SARS-CoV-2, включали недоношеність, малу масу при народженні, шлунково-кишкові кровотечі, лімфопенію, тромбоцитопенію, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання і, навіть, смерть малюка [19, 20].

Лабораторні дані включали лейкоцитоз (20%), підвищення креатинфосфокінази (20%), ферментів печінки (16%) та С-реактивного білка та/або прокальцитоніну (12%) [14].

Таким чином, у результаті проведеного аналізу літературних даних встановлено, що новонароджені з інфекцією SARS-CoV-2 варіюються від безсимптомних до тяжкохворих. Хоча дослідження обмежені, новонароджені мають більш високий ризик тяжкого захворювання в порівнянні з дітьми старшого віку, що робить їх «групою ризику», дуже вразливою групою населення. Несприятливі наслідки для здоров'я малюків, народжених від матерів з позитивним результатом на SARS-CoV-2, в основному пов'язані з погіршенням стану матері відповідно від триместру вагітності при захворюванні на COVID-19 і пов'язаної з нею ступенем внутрішньоутробної гіпоксії плоду. Наслідки для здоров'я новонароджених з позитивними результатами тесту на SARS-CoV-2 переважно сприятливі. Проте, лікарі повинні пам'ятати про можливість виникнення первинних неврологічних симптомів без системного ураження, а також розвитку інших, не менш небезпечних станів, таких як гострий респіраторний дистрес-синдром, мультисистемний запальний синдром і синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Необхідно знати про таку ймовірність та використовувати ранній міждисциплінарний підхід для покращення клінічних результатів у подальшому розвитку дитини.

Крім того, не треба забувати про необхідність проведення скринінгу на SARS-CoV-2 усіх вагітних жінок перед пологами, оскільки позитивний результат може мати наслідки для здоров'я та ведення не тільки матерів та їх новонароджених, а також для захисту медичних працівників від ураження вірусом SARS-CoV-2 при контакті з цією групою пацієнтів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

### Література

1. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020;42(1):3-11.
2. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(6):367-73. doi: 10.1093/molehr/gaaa030
3. Мельник О, Ляшенко Ю. Питання вертикальної передачі коронавірусної інфекції у немовлят. Міжнародний науковий журнал «Грааль науки». 2022;11:520-3. doi: 10.36074/grail-of-science.24.12.2021.097
4. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020;16(3):240-6. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5
5. Barrero-Castillero A, Beam KS, Bernardini LB, Ramos EGC, Davenport PE, Duncan AR, et al. COVID-19: neonatal-perinatal perspectives. *J Perinatol.* 2021;41(5):940-51. doi: 10.1038/s41372-020-00874-x
6. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395:809-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
7. Carbayo-Jiménez T, Carrasco-Colom J, Epalza C, Folguezira D, Pérez-Rivilla A, Barbero-Casado P, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vertical Transmission from an Asymptomatic Mother [Internet]. *Pediatr Infect Disease J.* 2021[cited 2022 Jan 15];40(3):e115-7. Available from: [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2021/03000/Severe\\_Acute\\_Respiratory\\_Syndrome\\_Coronavirus\\_2.24.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=3](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2021/03000/Severe_Acute_Respiratory_Syndrome_Coronavirus_2.24.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=3) doi: 10.1097/INF.0000000000003028
8. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What

is the Optimal Definition? *Am J Perinatol.* 2020;37(8):769-72. doi: 10.1055/s-0040-1712457

9. Khaund Borkotoky R, Banerjee Barua P, Paul SP, Heaton PA. COVID-19-Related Potential Multisystem Inflammatory Syndrome in Childhood in a Neonate Presenting as Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn[Internet]. *Pediatr Infect Dis J.* 2021[cited 2022 Jan 24];40(4):e162-4. Available from: [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2021/04000/COVID\\_19\\_Related\\_Potential\\_Multisystem.31.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2021/04000/COVID_19_Related_Potential_Multisystem.31.aspx) doi: 10.1097/INF.0000000000003054
10. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020;323(18):1846-8. doi: 10.1001/jama.2020.4621
11. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? *Am J Perinatol.* 2020 Jun;37(8):769-72. doi: 10.1055/s-0040-1712457
12. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(1):23-32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089
13. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):35-53. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049
14. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020 Jul;179(7):1029-46. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7
15. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06
16. Ciapponi A, Bardach A, Comandé D, Berrueta M, Argento FJ, Rodriguez Cairoli F, et al. COVID-19 and pregnancy: An umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes[Internet]. *PLoS One.* 2021[cited 2022 Jan 20];16(6):e0253974. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0253974> doi: 10.1371/journal.pone.0253974
17. Fragoso DC, Marx C, Dutra BG, da Silva CJ, da Silva PM, Martins Maia Junior AC, et al. COVID-19 as a Cause of Acute Neonatal Encephalitis and Cerebral Cytotoxic Edema[Internet]. *Pediatr Infect Dis J.* 2021[cited 2022 Jan 11];40(7):e270-1. Available from: [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2021/07000/COVID\\_19\\_as\\_a\\_Cause\\_of\\_Acute\\_Neonatal\\_Encephalitis.24.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2021/07000/COVID_19_as_a_Cause_of_Acute_Neonatal_Encephalitis.24.aspx) doi: 10.1097/INF.00000000000003145
18. Lindan CE, Mankad K, Ram D, Kociolek LK, Silvera VM, Boddaert N, et al. Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(3):167-77. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30362-X
19. Correia CR, Marçal M, Vieira F, Santos E, Novais C, Maria AT, et al. Congenital SARS-CoV-2 Infection in a Neonate With Severe Acute Respiratory Syndrome[Internet]. *Pediatr Infect Dis J.* 2020[cited 2022 Jan 24];39(12):e439-43. Available from: [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/12000/Congenital\\_SARS\\_CoV\\_2\\_Infection\\_in\\_a\\_Neonate\\_With.25.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/12000/Congenital_SARS_CoV_2_Infection_in_a_Neonate_With.25.aspx) doi: 10.1097/INF.00000000000002941
20. Trieu C, Poole C, Cron RQ, Hallman M, Rutledge C, Bliton K, et al. Severe Neonatal Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Respiratory Distress Syndrome[Internet]. *Pediatr Infect Dis J.* 2020[cited 2022 Jan 18];39(11):e367-9. Available from: [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/11000/Severe\\_Neonatal\\_Coronavirus\\_Disease\\_2019.26.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/11000/Severe_Neonatal_Coronavirus_Disease_2019.26.aspx) doi: 10.1097/INF.00000000000002864

## THE FEATURES OF THE COURSE OF SARS-COV-2 INFECTION IN THE SYSTEM "MOTHER-FETUS-NEWBORN": LITERATURE REVIEW

*T. K. Znamenska<sup>1</sup>, O. V. Vorobiova<sup>1</sup>, O. O. Melnik<sup>2</sup>,  
Yu. V. Marushko<sup>2</sup>, I. G. Samoilenko<sup>3</sup>*

SI "Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"<sup>1</sup>

(Kyiv, Ukraine)

Bogomolets National Medical University<sup>2</sup>

(Kyiv, Ukraine)

Donetsk National Medical University<sup>3</sup>

(Kramatorsk, Ukraine)

### Summary

**Introduction.** Viral pandemic that had started in Uhan (Hubey province, Korea) in 2019, resulted in identification of a new β-coronavirus type, capable of contaminating people, 2019-nCoV, later named SARS-CoV-2. There are 5 known highly contagious strains of the virus. SARS-CoV-2 causes a clinical syndrome called COVID-19 with a set of symptoms ranging from a light infection of the high respiratory tract up to a severe pneumonia with a high respiratory distress-syndrome and even fatal outcome. People of all age groups are likely to be infected and even newborns are not an exclusion. The lesion of this group of patients is of a particular interest among physicians of various specialties, including neonatologists. The article analyzes the latest data from foreign and domestic literature on the risks of infection, especially the course of infection in the system "mother-fetus-newborn", the neonatal period in children, and complications of COVID-19 infection in newborns.

**Keywords:** Coronavirus Infection; SARS-CoV-2; "Mother-Fetus-Newborn" System; Newborns; Clinical Course; Complication.

### Контактна інформація:

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Луцької НАМН України", завідувач відділу неонатології, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м. Київ, Україна)

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

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

### Contact Information:

**Tetiana Znamenska** – DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)

**E-mail:** tkznamenska@gmail.com

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

© Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова, О.О. Мельник,  
Ю.В. Марушко, І.Г. Самойленко, 2022

© T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova, O.O. Melnik,  
Yu.V. Marushko, I. G. Samoilenko, 2022

Надійшло до редакції 12.01.2022 р.  
Підписано до друку 10.03.2022 р.

УДК: 616-006-053.2:316-055.52  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.10

## НЕОНАТАЛЬНА ЛЕЙКЕМІЯ: ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

*С.М. Цвіренко, Н.С. Артёмова,  
О.О. Калюжка, Н.І. Гасюк, Л.А. Жук*

Полтавський державний медичний університет  
(м. Полтава, Україна)

**Резюме.** *Захворювання, які виникають в періоді новонародженості, мають обмежену варіативність клінічних проявів і лабораторних синдромів, проте етіологія цих патологічних станів є різноманітною та вимагає від лікаря-неонатолога та педіатра, який займається курацією пацієнтів неонатального періоду, значних резервів теоретичного базису та напрацювань клінічного досвіду щодо проведення диференціальної діагностики. Неонатальні лейкомі відносяться до злоякісних процесів зі швидким прогресивним перебігом, який внаслідок інтенсивного розвитку патологічного процесу може набувати характеру інкурабельного та високозагрозливого для життя новонародженого. Саме тому питання диференціальної діагностики неонатальних лейкомі є актуальним, навіть не дивлячись на низьку частоту зустрічності цієї патології серед когорти неонатальних пацієнтів.*

*У представленій статті розглянуті основні клінічні та лабораторні синдроми неонатальних лейкомі, які можуть мати місце в якості клінічних проявів інших захворювань неонатального періоду, вказані особливості та індивідуальні характеристики кожного з синдромів при різних патологіях. Визначення комбінацій клінічних та лабораторних синдромів при генералізованих інфекціях в періоді новонародженості, незлоякісних гематологічних захворювань та неопластичних процесах дозволяє використовувати зазначені дифеніції в діагностичному алгоритмі неонатальних станів з обранням подальшої терапевтичної тактики ведення педіатричного пацієнта.*

**Ключові слова:** *неонатальна лейкомія; синдром чорничного кекса; диференціальна діагностика; неонатальна патологія.*

Лейкемія – патологічна подія в неонатальному періоді достатньо нечаста, клінічні прояви якої виникають до 28 доби життя. Переважна більшість лейкомі є вродженою [1-3], тобто таким станом, при якому перша мутація, що призводить до виникнення клітини-родоначальниці пухлинного клону, виникає ще внутрішньоутробно. Мембрани цих клітин пухлинного клону не реагують на контролюючу стимуляцію клітин мікрооточення, а вже сформована нова стовбурова лінія клітин продовжує незалежно та інтенсивно збільшувати темпи ділення, уникаючи відстеження та контролюючий вплив імунної системи та намагаються забезпечити достатнє кровотворення для подальшого росту і розвитку [3,4]. Позаяк розвиток та наростання пухлинної маси має хвилеподібний характер і залежить від характеристик стовбурової лінії пухлинних клітин, у разі виникнення такого сценарію розвитку патології дитина вже при народженні буде мати яскраві клінічні та гематологічні симптоми лейкомі, на відміну від тих лейкомі, які маніфестують в ранньому дитячому віці, - в цих випадках первинні мутації «мовчазні» протягом певного періоду часу, а розгортання патологічного стану буде відбуватися тільки після додаткового тригерного моменту [5].

Неонатальний лейкоз є одним з найпоширеніших видів раку у новонароджених після тератоми та нейробластоми, проте без проведення спеціального лікування – хіміотерапії, майже завжди призводить до летального результату. Патологія та прогноз лейкомі у цій віковій групі відрізняються від таких у випадках, що виникають у пізнішому віці. Хоча етіологія невідома, наявність лейкомі при народженні передбачає можливий внутрішньоутробний вплив медикаментів або

інших токсинів, генетичних аномалій, при цьому мутація гену КМТ2А була виявлена в 25-40% випадків. Незважаючи на недавні багатоцентрові клінічні випробування, прогноз неонатальних лейкомі залишається дуже поганим, із загальною виживаністю за 2 роки від моменту діагностики лише 23-25% [3, 5].

Неонатальний лейкоз клінічно характеризується шкірним синдромом – появою інфільтратів у верхніх шарах шкіри, а також гепато- та спленомегалією, тоді як лімфаденопатія зустрічається достатньо рідко [6-8]. Обмежена клінічна симптоматика та неспецифічні прояви ускладнюють діагностику неонатальних лейкомі. Ураження шкіри зазвичай проявляється фіолетовими чи голубовато-сірими непрозорими папулами і вузликами, особливо на голові, шиї і тулубі, що має назву «синдрому чорничного кекса» [7 8]. Однак цей шкірний синдром не є специфічним і також може виявлятися у новонароджених із вродженими інфекціями [9] або бути викликаний дермальним еритропоезом у немовлят з гемолітичними захворюваннями новонароджених та/або неопластичними інфільтраціями у разі дисемінованої нейробластоми, рабдіоміосаркоми, гістіоцитозі з клітин Лангерганса [10-12].

Найчастішими клінічними ознаками є гепатомегалія, спленомегалія та шкірні елементи. Жовтяниця, асцит і плевральний випіт також досить поширені, а лімфаденопатія – рідше. Печінкова недостатність, яка може супроводжувати неонатальну лейкомію як ускладнення, може призвести до смерті, незважаючи на регрес лейкомі на фоні лікування. У цілому нині інфільтрація центральної нервової системи виникає приблизно у 56% всіх випадків неонатальних лейкомі, проявля-



ється випинанням великого тім'ячка, набряком зорового сосочка та множинними крововиливами в сітківку, змінами рівня свідомості (що може бути пов'язані з лейкостазом, внаслідок гиперлейкоцитозу). У немовлят з гиперлейкоцитозом часто виникає респіраторний дистрес з важкою гіпоксією та ацидозом, серцева недостатність та ниркова недостатність [12-15].

### Лабораторні прояви

Стійкою гематологічною ознакою лейкоемії новонароджених є гиперлейкоцитоз з кількістю до  $800 \times 10^9/\text{л}$  [16]. Новонароджені з неонатальною лейкоемією мають анемію та тромбоцитопенію вже при народженні. Ці гематологічні ознаки зазвичай дуже швидко прогресують протягом перших кількох годин або діб життя. Саме з цих причин неонатальну лейкоемію зазвичай легко диференціювати від реактивних змін, що спостерігаються як у зв'язку з материнським хоріоамніонітом [17], так і при наявності тяжкої інфекції, особливо у передчасно народжених з низькою та екстремально низькою масою тіла (<26 тижнів вагітності при народженні). У периферичній крові пацієнтів з неонатальною лейкоемією вже одразу після народження можуть виявляти циркулюючі бластні клітини та гиперлейкоцитоз ( $> 50 \times 10^9/\text{л}$ ). Порушення коагуляції можуть бути наслідком інфільтрації печінки або дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [16, 19-21].

Отже, слід більш детально розглядати кожен із зазначених клінічних та лабораторних синдромів у неонатальних пацієнтів, особливо тих, які мають складний прегравідарний фон та важкий клінічний стан при народженні.

«Синдром чорничного кекса (маффіна)» клінічно має прояви розповсюдженої макулопапульозної висипки багряно-синюшного або пурпурного кольору, елементи якої куполоподібно підвищуються над неушкодженими тканинами. Зазначені зміни виникають внаслідок стійкого тривалого шкірного еритропоезу. Відомо, що під час нормального ембріологічного розвитку екстрамедулярне кровотворення виникає у багатьох органах, у тому числі, в дермі, така активність зберігається до 20 тижня вагітності. Екстрамедулярне кровотворення відіграє важливу роль під час внутрішньоутробного розвитку – забезпечує виживання плоду до утворення функціонально активного пулу гемопоетичних клітин кісткового мозку [12, 22]. У відповідь на інфекційний процес екстрамедулярне кровотворення відбувається в селезінці та печінці, відбувається мієлопоез з утворенням фагоцитуючих та антигенпрезентуючих клітин [21, 22-24]. Так, наприклад, у разі виникнення внутрішньоутробних інфекцій чи гематологічних дискразій виникає постнатальний прояв нормального екстрамедулярного кровотворення плода. Серед причин, які можуть індукувати патологію, виділяють [8, 9, 23, 25]:

1. Інфекційні стани (вроджені інфекції): токсоплазмоз, червоничка, цитомегаловірус, вірус Коксакі, хламідіоз, вітряна віспа, вірус Ебштейна-Барр, ВІЛ, Т-лімфотропний вірус людини, сифіліс [22, 24].

2. Незлоякісні гематологічні стани: сфероцитоз, аллоімунна гемолітична анемія, синдром

трансфузії близнюків, синдром материнсько-пłodової трансфузії [26].

3. Неопластичні стани: неонатальний монобластний лейкоз, нейробластома, вроджена альвеолярна рабдіоміосаркома, інфільтрація шкіри бластними клітинами [26, 27].

4. Порушення обміну речовин: мевалонова гіперацидурия, некетоцична гіпергліцинемія, хвороба Гоше.

5. Вроджені стани, які пов'язані з патологією судин.

6. Інші стани (вроджений червоний вовчак, гістіоцитоз з клітин Лангерганса) [21, 28].

Для визначення приналежності синдрому «чорничного кекса» до проявів одного з вищезазначених захворювань необхідне детальне вивчення анамнезу вагітності та вивчення результатів пренатальних лабораторних досліджень з детальною увагою до інфекційного статусу новонародженого, а також дослідження групи крові та визначення антитіл. У разі відсутності неопластичної етіології цього синдрому гістопатологічне дослідження утворень на шкірі буде свідчити про наявність агрегатів попередників еритроцитів з відсутністю клітин мієлоїдного та/або мегакаріоцитарного типу. У переважній більшості випадків такі утворення будуть регресувати без ускладнень протягом 4-8 тижнів на фоні терапії основного захворювання [10, 29]. У разі відсутності позитивної динаміки у вигляді зворотного розвитку шкірних елементів або у разі прогресування та збільшення їх кількості, слід переглянути тактику ведення пацієнта з виключенням неопластичного процесу, навіть у разі наявності даних, які будуть свідчити на користь активного інфекційного процесу та генералізованої інфекції.

Гепато- та спленомегалія не є специфічними при неонатальному лейкозі. Гіперспленізм (гіперспленічний синдром) слід відрізнити від спленомегалії. Він визначається значним зниженням клітинного складу одного або декількох видів паростків в периферійній крові (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів) у поєднанні зі спленомегалією та компенсаторним розширенням проліферації відповідних клітин-попередників у кістковому мозку. Основна відмінність полягає в тому, що гіперспленізм – це функціональна аномалія селезінки, а спленомегалія – структурна аномалія [23, 30]. Гіперспленізм також є частим проявом у пацієнтів з вродженою портальною гіпертензією, крім того, це може бути пов'язано з хронічним внутрішньосудинним гемолізом, який може призвести до активації тромбоцитів та тромбозу судин селезінки. Імуноопосередковане руйнування еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів в подальшому призводить до цитопенії (аутоімунна гемолітична анемія, імуноопосередкована нейтропенія, синдром Фелті, вторинна імунона тромбоцитопенія). У разі наявності злоякісних новоутворень, які мають походження з гемопоетичних клітин (гострі лейкоемії, мієлопроліферативні захворювання) інфільтрують селезінку, викликаючи спленомегалію. До захворювань неонатального віку, які характеризуються гепатомегалією також відносяться вроджені патологічні стани, які супроводжуються холестазом, пухлини, вроджені та набуті судинні аномалії. Рання діагностика з

використанням скануючих методик візуалізації (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія) важлива для запобігання затримок в лікуванні [30, 31].

Жовтяниця, асцит та присутність плевральної випітної рідини у разі неонатальної лейкемії достатньо розповсюджене явище та є ознакою декомпенсації стану та прологованого перебігу процесу, лімфаденопатія у новонароджених зустрічається не часто, на відміну від лейкемій, які виникають в ранньому дитячому віці [28, 32].

У немовлят з неонатальною лейкемією при народженні (вроджений лейкоз) також спостерігається респіраторний дистрес внаслідок наявності лейкемічної інфільтрації в легенях, або через ателектази [24, 26]. Проте, у тих випадках, коли захворювання розвивається протягом першого місяця (не при народженні), симптоми погано виражені із субфебрильною температурою, діареєю, гепатомегалією та відсутністю прибавки маси тіла.

На відміну від клінічних, лабораторні синдроми є суворо специфічними, що дозволяє чітко диференціювати неонатальну лейкемію від інших патологій, які мають місце в неонатальному періоді. Найбільш яскравоспецифічною рисою лейкемій є зменшення чи взагалі відсутність нормальних гемопоетичних елементів. Анемія, яка має місце у пацієнтів нормоцитарна, за рахунок гіоплазії червоноклітинного паростку кількість ретикулоцитів нижче очікуваного рівня. Наявне зниження рівня гемоглобіна від мінімальних до вкрай низьких цифр. Присутня також тромбоцитопенія, яка зазвичай відповідає ступеню геморагічного синдрому (у пацієнтів з наявними петехіальними елементами, які виникають мимовільно, кількість тромбоцитів становить  $< 20\ 000/\text{мкл}$ ), проте не слід забувати, що разом з тромбоцитопенією може мати місце коагулопатія з наступним розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВСЗ) [32, 33]. Існує два варіанти лабораторних змін відносно кількості лейкоцитів в периферичній крові може бути лейкопенія або лейкоцитоз, іноді можна спостерігати гіперлейкоцитоз зі збільшенням кількості лейкоцитів більше ніж  $50 - 80 \times 10^9/\text{л}$  ( $>50-80\ 000/\text{мкл}$ ) і саме аналіз лейкоцитарного складу є важливою діагностичною складовою під час проведення диференціальної діагностики неонатальної лейкемії: зазвичай у разі наявності розгорнутої клінічної картини в периферичних мазках кількість зрілих нейтрофілів зазвичай знижено, присутні недиференційовані бласти, примітивні гранулоцити або попередники моноцитів. У біохімічних дослідженнях сироватки крові внаслідок посилення проліферації клітин та їх руйнування наявне збільшення рівня сечової кислоти та лактатдегідрогенази [12, 18, 34]. Гіпокальціємія, гіперкаліємія та лактатацидоз є характерними ознаками загрозливого стану для життя новонародженого – синдрому лізису пухлини. Тести для визначення коагуляційного профілю пацієнта під час первинної діагностики є обов'язковими в діагностичному алгоритмі, оскільки необхідне раннє виявлення лабораторних ознак ДВСЗ.

Візуалізуючі діагностичні маніпуляції не містять знахідки, які є специфічними для неонаталь-

них лейкемій, але вони є надзвичайно корисними для виявлення наявний ускладнень захворювання. З метою виключення наявності пухлинної маси середостіння рутинно використовують рентгенографію органів грудної клітки, особливо, якщо у новонародженого присутні респіраторні синдроми; у разі наявності вираженого абдомінального синдрому рентгенографічне дослідження застосовують з метою виключення перфорації полого органу. При проведенні рентгенографії кісток часто виявляють утворення періосту, метафізарні утворення в дистальних відділах стегнових кісток, вогнищевий лізис кісток та патологічні переломи.

Найбільш оптимальними візуалізуючими методами на сьогодні є комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), яка може стати гарним доповненням до загальнорекомендованого діагностичного алгоритму та уникнути розбіжностей у твердженнях фахівців. Так, виявлення потовщення та набряку стінок кишківника свідчить про наявність тифліту [21, 26, 31]. У разі ж наявності неврологічної симптоматики данні діагностичні методи є незамінними для виключення внутрішньочерепних крововиливів, інфільтруючих утворень, ураження хребта, кісток черепа та скелету.

Але у будь-якому випадку, фінальну крапку у проведенні диференціально-діагностичного пошуку поставити тільки дослідження кісткового мозку. При проведенні мієлограми характерними рисами неонатальних лейкемій (як і лейкемій, які виникають в більш старшому дитячому віці) є саме наявність високого вмісту недиференційованих клітин та низький вміст зрілих гемопоетичних елементів. Біоптати кісткового мозку демонструють характерну субституцію нормальних клітинних елементів лейкемічними бластними клітинами. При наявності значної інфільтрації кісткового мозку бластнами або у разі значного фіброза кісткового мозку використовують пункційну біопсію, з метою оцінки клітинності [30, 34].

## Висновки

Захворювання, які виникають в періоді новонародженості мають обмежену варіативність клінічних проявів і лабораторних синдромів, проте етіологія цих патологічних станів є різноманітною та вимагає від лікаря-неонатолога та педіатра, який займається курацією пацієнтів неонатального періоду, значних резервів теоретичного базису та напрацювань клінічного досвіду щодо проведення диференціальної діагностики. Неонатальні лейкемії відносяться до злоякісних процесів зі швидким прогресивним перебігом, який внаслідок інтенсивного розвитку патологічного процесу може набувати характеру інкурабельного та високо загрозливого для життя новонародженого. Саме тому питання диференціальної діагностики неонатальних лейкемій є актуальним навіть не дивлячись на низьку частоту зустрічаємості цієї патології серед когорти неонатальних пацієнтів. Основні клінічні та лабораторні синдроми неонатальних лейкемій, можуть мати місце в якості клінічних проявів інших захворювань неонатального періоду, вказані особливості та індивідуальні характеристики кожного з синдромів при різ-

них патологіях. Визначення комбінацій клінічних та лабораторних синдромів при генералізованих інфекціях в періоді новонародженості, незлоякісних гематологічних захворювань та неопластичних процесах дозволяє використовувати зазначені дифеніції в діагностичному алгоритмі неонаталь-

них станів з обранням подальшої терапевтичної тактики ведення педіатричного пацієнта.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

### Література

1. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol.* 2018;182(2):170-84. doi: 10.1111/bjh.15246
2. Oliver R, Juergens AL 2nd, Hatch D, Lucia D, DeLario M. Neonatal acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 10];36(2):e102-3. Available from: [https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/2020/02000/Neonatal\\_Acute\\_Lymphoblastic\\_Leukemia.26.aspx](https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/2020/02000/Neonatal_Acute_Lymphoblastic_Leukemia.26.aspx) doi: 10.1097/PEC.0000000000001956
3. Zhang Q, Ren Z, Yang J, Yin A. Analysis of 59 cases of congenital leukemia reported between 2001 and 2016. *J Int Med Res.* 2019;47(10):4625-35. doi: 10.1177/0300060519872899
4. Green K, Tandon S, Ahmed M, Toscano W, O'Connor D, Ancliff Ph, et al. Congenital acute myeloid leukemia: challenges and lessons. A 15-year experience from the UK. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(3):688-95. doi: 10.1080/10428194.2020.1845335
5. Cenariu D, Iluta S, Zimta AA, Petrushev B, Qian L, Dirzu N, et al. Extramedullary Hematopoiesis of the Liver and Spleen. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 8];10(24):5831. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5831> doi: 10.3390/jcm10245831
6. Furusawa J, Mizoguchi I, Chiba Y, Hisada M, Kobayashi F, Yoshida H, et al. Promotion of Expansion and Differentiation of Hematopoietic Stem Cells by Interleukin-27 into Myeloid Progenitors to Control Infection in Emergency Myeloipoesis. *PLoS Pathog* [Internet]. 2016[cited 2022 Jan 10];12(3):e1005507. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005507> doi: 10.1371/journal.ppat.1005507
7. Wagner R, Bellettini SV, Bandeira M, Gubert EM, Schmitz Fereira Santos ML. Mevalonic aciduria as a differential diagnosis of blueberry muffin baby. *J Neonatal Biol*[Internet]. 2016[cited 2022 Jan 12];5(3):1000225. Available from: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/mevalonic-aciduria-as-a-differential-diagnosis-of-blueberry-muffin-baby-2167-0897-1000225.pdf>
8. Shah VH, Rambhia KD, Mukhi JI, Singh RP. Blueberry Muffin Baby with Cytomegalovirus Hepatitis. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(3):327-29. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_291\_18
9. Cyr J, Langley A, Demellawy DE, Ramien M. A neonate with Langerhans cell histiocytosis presenting as blueberry muffin rash: Case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 10];8:1-7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2050313X20919616> doi: 10.1177/2050313X20919616
10. Rosanio FM, D'Acunzo I, Mozzillo F, Di Pinto R, Tornincasa C, Amabile S, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease presenting with blueberry muffin lesions. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(5):1357-8. doi: 10.1111/pde.14735
11. Taj FT, Sarin V. Blueberry muffin baby (dermal erythropoiesis) with non-ketotic hyperglycinemia. *Indian J Paediatr Dermatol.* 2013;14(1):30-2. doi: 10.4103/2319-7250.116855
12. Артьомова НС, Соловійова ГО, Калюжка ОО, Фастовець ММ, Гасюк НІ. Біль у педіатричного пацієнта з онкодіагнозом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(3):4-9. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.4
13. Артьомова НС, Цвіренко СМ, Похилько ВІ, Калюжка ОО, Вернигора СІ. Клінічний випадок неонатального гострого лімфобластного лейкозу. Здоров'я ребенка. 2019;14(5):317-22. doi: 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177408
14. Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood.* 2019;133(3):205-14. doi: 10.1182/blood-2018-04-785980
15. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, Aversa LA, Brethon B, Biondi A, et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the Interfant-06 protocol; Results from an international phase III randomized study. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2246-56. doi: 10.1200/JCO.19.00261
16. Bader P, Salzmann-Manrique E, Balduzzi A, Dalle J-H, Woolfrey AE, Bar M, et al. More precisely defining risk peri-HCT in pediatric ALL: Pre- vs. post-MRD measures, serial positivity, and risk modeling. *Blood Adv.* 2019;3(21):3393-405. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000449
17. Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, Rodrigues V, Yuan C, Stetler-Stevenson M, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2019;33(4):1061-2. doi: 10.1038/s41375-019-0426-8
18. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Targeted therapy paves the way for the cure of acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(2):207-23. doi: 10.1111/bjh.16207
19. Schlegel S, Hamm H, Reichel A, Kneitz H, Ernestus K, Andres O, et al. Neonatal Acute Lymphoblastic Leukemia with t(9;11) Translocation Presenting as Blueberry Muffin Baby: Successful Treatment by ALL-BFM Induction Therapy, Allogeneic Stem Cell Transplantation from an Unrelated Donor, and PCR-MRD-Guided Post-Transplant Follow-Up. *Am J Case Rep* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 10];21:e927153. Available from: <https://www.amjcaserep.com/abstract/full/idArt/927153> doi: 10.12659/AJCR.927153
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. Baumann I, Bennett JM, Neimeyer CM, Thiele J. Juvenile myelomonocytic leukaemia; p. 89-92.
21. Bolouri H, Farrar JE, Triche T Jr, Ries RE, Lim EL, Alonzo TA, et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med.* 2018;24(1):103-12. doi: 10.1038/nm.4439
22. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Tabuchi K, Yamato G, Park M-J, et al. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017;56(5):394-404. doi: 10.1002/gcc.22444
23. Chisholm KM. Infant leukaemias, Congenital leukaemias, Neonatal leukaemias. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2020;24(7):278-83. doi: 10.4267/2042/70770

24. Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaur G, Fehina L, Renneville A, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia*. 2018;32(2):273-84. doi: 10.1038/leu.2017.213
25. Cooper TM, Ries RE, Alonzo TA, Gerbing RB, Loken MR, Brodersen LE, et al. Revised risk stratification criteria for children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 10];130(1):407. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/407/72764/Revised-Risk-Stratification-Criteria-for-Children>
26. Guest EM, Aplenc R, Sung L, Raimondi SC, Hirsch BA, Alonzo TA, et al. Gemtuzumab ozogamicin in infants with AML: results from the Children's Oncology Group trials AAML03P1 and AAML0531. *Blood*. 2017;130(7):943-45. doi: 10.1182/blood-2017-01-762336
27. Cruickshank MN, Ford J, Cheung LC, Heng J, Singh S, Wells J, et al. Systematic chemical and molecular profiling of MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia reveals efficacy of romidepsin. *Leukemia*. 2017;31(1):40-50. doi: 10.1038/leu.2016.165
28. Garrido Castro P, van Roon EHJ, Pinhanços SS, Trentin L, Schneider P, Kerstjens M, et al. The HDAC inhibitor panobinostat (LBH589) exerts in vivo anti-leukaemic activity against MLL-rearranged acute lymphoblastic leukaemia and involves the RNF20/RNF40/WAC-H2B ubiquitination axis. *Leukemia*. 2018;32(2):323-31. doi: 10.1038/leu.2017.216
29. Cooper TM, Sison EAR, Baker SD, Li L, Ahmed A, Trippett T, et al. A phase 1 study of the CXCR4 antagonist plerixafor in combination with high-dose cytarabine and etoposide in children with relapsed or refractory acute leukemias or myelodysplastic syndrome: a Pediatric Oncology Experimental Therapeutics Investigators' Consortium study (POE 10-03). *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 10];64(8):e26414. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26414> doi: 10.1002/pbc.26414
30. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48. doi: 10.1056/NEJMoa1709866
31. Mejstříková E, Hrusak O, Borowitz MJ, Whitlock JA, Brethon B, Trippett TM, et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer J*. 2017;7(12):659. doi: 10.1038/s41408-017-0023-x
32. Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, Adams S, Amroliya P, Stafford S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 16];9(377):aam9292. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-017-0023-x> doi: 10.1126/scitranslmed.aam9292
33. Kerstjens M, Driessen EM, Willekes M, Pinhanços S, Schneider P, Pieters R, et al. MEK inhibition is a promising therapeutic strategy for MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia patients carrying RAS mutations. *Oncotarget*. 2017;8(9):14835-46. doi: 10.18632/oncotarget.11730
34. Tomizawa D, Miyamura T, Imamura T, Watanabe T, Saito AM, Ogawa A, et al. A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial. *Blood*. 2020;136(16):1813-23. doi: 10.1182/blood.2019004741

#### NEONATAL LEUKEMIA: ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

*S.N. Tsvirenko, N.S. Artomova, E.A. Kaliuzhka, N.I. Hasiuk, L.A. Zhuk*

**Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)**

**Summary:** Diseases emerging in the neonatal period can manifest themselves only with a limited number of variants of clinical manifestations and laboratory syndromes. Despite this, the etiology of pathological conditions that occur in the neonatal period is very diverse and requires significant reserves of the theoretical base from a neonatologist and a pediatrician who is involved in clinical support and observation of patients of the neonatal period, as well as clinical experience regarding differential diagnosis. Neonatal leukemias refer to malignant processes with a rapid progressive course, which, due to the intensive development of the pathological process, can acquire an incurable character and threaten newborn's life. Therefore, the issues of differential diagnosis of neonatal leukemias are relevant even despite the low incidence of this pathology among the cohort of neonatal patients.

The presented article discusses the main clinical and laboratory syndromes of neonatal leukemia, which can occur as clinical manifestations of other diseases of the neonatal period; specifies the features, as well as the individual characteristics of each of the syndromes in different pathological conditions. Determination of combinations of clinical and laboratory syndromes in generalized infections in the neonatal period, non-malignant hematological diseases and neoplastic processes makes it possible to use these diphenifications in the diagnostic algorithm of neonatal conditions with the definition of further therapeutic tactics for managing a pediatric patient.

**Keywords:** Neonatal Leukemia; Blueberry Muffin Syndrome; Differential Diagnosis; Neonatal Pathology.

#### Контактна інформація:

**Цвіренко Світлана Миколаївна** - кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університета (м. Полтава, Україна)  
**e-mail:** elajsa@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-2304-9136>  
**Scopus Author ID:** 6602431937

#### Contact Information:

**Tsvirenko Svitlana** - PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1 with Propaedeutics and Neonatology, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)  
**e-mail:** elajsa@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-2304-9136>  
**Scopus Author ID:** 6602431937

© С.М. Цвіренко, Н.С. Артьомова,  
 О.О. Калюжка, Н.І. Гасюк, Л.А. Жук, 2022

© S.N. Tsvirenko, N.S. Artomova,  
 E.A. Kalyuzhka, N.I. Gasyuk, L.A. Zhuk, 2022

Надійшло до редакції 14.12.2021 р.  
 Підписано до друку 12.02.2022 р.

УДК: 616.233/.24-007.17-053.32-08-039.57  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.11

С.О. Мокія-Сербіна

Дніпровський державний медичний університет  
(Дніпро, Україна)СУЧАСНА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ  
НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ  
З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ  
ПРИ ВИПИСЦІ З НЕОНАТАЛЬНОГО  
ВІДДІЛЕННЯ І В ДОМАШНІХ УМОВАХ  
НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ

**Резюме.** Незважаючи на значні успіхи у виходженні недоношених дітей, бронхолегенева дисплазія (БЛД), як і раніше, асоціюється з високою захворюваністю та смертністю дітей на першому році життя, високим ризиком формування хронічної легеневої патології, що потребує організації структурованої системи спостереження за дітьми з моменту народження.

У статті відображено сучасні уявлення про вітчизняні та закордонні тактики ведення недоношених дітей з БЛД на етапі виписки з неонатального відділення та в домашніх умовах на амбулаторному етапі. Дано докладний опис умов, яких необхідно дотримуватись при виписці дітей. Акцентовано увагу на необхідності оцінки тяжкості БЛД, клінічного стану дитини, рівня медичного обслуговування за місцем проживання дитини, соціальних умов її життя, готовності батьків прийняти дитину. Висвітлено сучасне уявлення про роль кабінету катамнезу та паліативної служби у наданні медичної допомоги дітям, які потребують респіраторної підтримки. Розглянуто основні складові виїзної паліативної допомоги дітям із тяжкою БЛД вдома. Охарактеризовано роль лікаря первинної медичної допомоги (педіатра) у її наданні. Визначено показання та терміни спостереження на амбулаторному етапі дитячого пульмонолога. Обґрунтовано доцільність та показання до проведення додаткових методів обстеження, яких потребує дитина з БЛД.

**Ключові слова:** недоношені діти; бронхолегеневі дисплазія; організація виписки; амбулаторне ведення.

**Вступ**

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) є найбільш значущим наслідком перинатальної патології у недоношених дітей. Завдяки впровадженню сучасних медичних технологій відзначено підвищення виживання недоношених дітей, але у зниженні частоти БЛД досягнуто обмеженого прогресу [14, 36]. В останнє десятиліття показники частоти формування БЛД у світі широко варіюють, що можна пояснити відмінностями гестаційного віку, а також маси тіла під час встановлення діагнозу [23, 33]. БЛД формується насамперед у недоношених дітей з екстремально малою масою тіла (ЕММТ) і дуже малою масою тіла (ДММТ), при тривалій респіраторній підтримці у неонатальному періоді та кисневій залежності більше 28 днів [8]. Частота БЛД серед немовлят, народжених з гестаційним віком (ГВ) менше 32 тижнів, коливається від 13,7 % згідно даних Ізраїльської мережі новонароджених до 12,3 і 14,6 % згідно даних Канадської та Японської мереж новонароджених відповідно, та до 26-30 % згідно даних мережі Vermont Oxford Network. Як показали багатокентрові дослідження 62 % дітей з ГВ менше 32 тижнів на 28-й день життя все ще потребують інвазивної респіраторної підтримки; і навіть за відсутності потреби у вентиляції з позитивним тиском в 36 тижні постконцептуального віку вони залишалися в групі ризику формування легеневих ускладнень [17].

Відзначається, що діти з БЛД часто знаходяться значно довше у неонатальному відділенні, ніж того вимагає їхній стан, тому що не можуть бути переведені на домашню кисневу терапію або «хронічну» ШВЛ у зв'язку з відсутністю на амбулаторному етапі фахівців та обладнання для допомоги таким дітям вдома [2]. Отже, дотепер вирішення питання виписки дітей із неонатальних відділень є серйозною проблемою.

БЛД і недоношеність мають довгостроковий вплив на легеневу функцію і можуть підвищувати ризик пізньої легеневої захворюваності [5, 13]. Половина дітей з БЛД на першому році життя повторно госпіталізуються та мають високий ризик смерті внаслідок респіраторних ускладнень БЛД, гострого

бронхіоліту, легеневої гіпертензії, тяжкої нутритивної недостатності, супутніх захворювань [6]. Показник смертності недоношених дітей із БЛД упродовж перших 3 місяців життя становить 4,1 %, а протягом першого року життя – 1,2-2,6 % [35].

Подібний перебіг захворювання визначає диференційовані підходи до пацієнтів на різних етапах. Крім оптимізації реанімаційних технологій необхідно забезпечити своєчасну маршрутизацію пацієнтів, сучасне оснащення амбулаторно-поліклінічного відділення та підготувати медичний персонал з питань ведення дітей з БЛД на амбулаторному етапі [12].

Для надання висококваліфікованої допомоги глибоко недоношеним дітям з БЛД у великих містах організовано кабінети катамнезу. Однак, як правило, не всі діти спостерігаються регулярно, що може бути пов'язане з віддаленістю їхнього місця проживання від великого міста [24]. В останні роки активно розвивається паліативна допомога дітям. Виїзна служба паліативної допомоги займається дітьми з тяжкою БЛД, які потребують цілодобової кисневої підтримки та/або ШВЛ [9]. Дуже актуальним є створення багатопрофільних амбулаторних клінік за участю вузьких фахівців: педіатрів, пульмонологів, кардіологів, терапевтів, психологів та соціальних працівників, які контролюватимуть та лікуватимуть дітей та дорослих [20, 38]. На сучасному етапі найчастіше з дітьми, які страждають на БЛД, зустрічаються лікарі амбулаторної практики та педіатри, які спостерігають їх у подальшому та надають допомогу з приводу частих респіраторних інфекцій.

Незважаючи на те, що вивчення БЛД у дітей проводиться протягом багатьох років, немає остаточної ясності щодо організації медико-соціальної допомоги на амбулаторному етапі. На сьогоднішній день немає посібників із комплексних стратегій спостереження за дітьми, які виписуються з неонатального відділення під амбулаторне спостереження [10, 41].

Тож, метою дослідження є систематизація сучасних літературних даних та надання інформації про вітчизняну та зарубіжну тактику ведення недо-

ношених дітей при виписці з неонатального відділення та в домашніх умовах на амбулаторному етапі.

**Матеріали і методи дослідження**

Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Google Scholar, Cross Ref. Зважаючи на дослідження, проведені в останні 10 років, проаналізовано 116 робіт, докладно вивчено результати досліджень, висвітлених у 41 роботі. Для визначення рекомендацій враховувалися дані Торонського керівництва з профілактики бронхолегеневої дисплазії, 2019 (Guideline for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. children with bronchopulmonary dysplasia, 2020).

**Результати дослідження та їх обговорення**  
Бронхолегенева дисплазія - хронічне дифузне

інтерстиціальне ураження легень. Розвивається у недоношених новонароджених у результаті респіраторного дистресс-синдрому та/або недорозвинення легень. Діагностується на підставі киснезалежності у віці 28 днів життя та/або 36 тижнів ПКВ [25].

Клінічні особливості та діагностика БЛД у недоношених дітей. Тяжкість і прогноз БЛД визначається ступенем кисневої залежності, яка оцінюється у 36 тижнів постконцептуального віку (ПКВ) у дітей, які народилися з гестаційним віком менше 32 тижнів, або на 56 день життя у дітей з гестаційним віком понад 32 тижні, або при виписці, якщо вона настане раніше. Необхідність кисневої терапії (FiO<sub>2</sub>>21 %) та/або застосування позитивного тиску в дихальних шляхах (PPV або NCPAP) на 36 тижні ПКВ або на 56 дні життя є відображенням звичайного стану пацієнта, динаміки захворювання за кілька попередніх днів (табл.1).

Таблиця 1

**Класифікація БЛД за ступенем тяжкості**

Ступінь тяжкості БЛД	Діагностичні критерії для дітей різного гестаційного віку при народженні	
	Гестаційний вік	
	Менше 32 тижнів	32 тижні і більше
	Час і умови оцінки	
	36 тижнів постконцептуального віку або виписка додому (що настане раніше)	Від 28 до 56 дня після народження або виписка додому (що настане раніше)
	Дотація кисню (більш 21%) протягом 28 днів*	
Легка БЛД	Дихання кімнатним повітрям в 36 тиж. ПКВ або при виписці	Дихання кімнатним повітрям в 56 днів або при виписці
Средньотяжка БЛД	Потреба в кисні менш 30% в 36 тиж. ПКВ або при виписці	Потреба в кисні менш 30% на 56 день або при виписці
Тяжка БЛД	Потреба в кисні більш 30% і/або PPV**, NCPAP*** в 36 тиж. ПКВ або при виписці	ПОТРЕБА в кисні більш 30% і/або PPV**, NCPAP*** на 56 день життя або при виписці

\*За одну добу лікування потребують кисневої дотації тривалістю не менше 12 годин.

\*\*PPV (positive pressure ventilation) – вентиляція під позитивним тиском

\*\*\*NCPAP (nose continious positive airway pressure) – постійний позитивний тиск у дихальних шляхах через носові катетери

Одноразове вимірювання SpO<sub>2</sub> протягом дня або ночі не відображає справжнього стану, тому необхідний моніторинг SpO<sub>2</sub> на початку проведення кисневої терапії, протягом 6-12 годин під час неспання, під час годування та під час сну. Для оцінки SpO<sub>2</sub> слід використовувати регулярний запис показника (кожні 15 хвилин, вказується мінімальний рівень SpO<sub>2</sub>) [16].

Запропоновано «фізіологічне визначення» БЛД, яке уточнює показник SpO<sub>2</sub>, для підтримки якої дитині в 36 тижнів ПКВ або при виписці може знадобитися додатковий кисень. При тяжкій БЛД цільова SpO<sub>2</sub> повинна бути не нижче 90-92% (90-95%), за наявності легеневої гіпертензії – не нижче 92-95 % [27].

Однак, при визначенні ступеня тяжкості БЛД недостатньо лише даних про тривалість кисневої підтримки, необхідно також враховувати відповідність маси тіла гестаційному віку, наявність супутньої патології (синдром аспірації, шунт зліва направо при відкритій артеріальній протоці, генетичні асоціації з БЛД та ін.) та ускладнень (легенева гіпертензія, легеневе серце, хронічна та гостра дихальна недостатність, тяжка нутритивна недостатність, бронхіоліт). Слід також враховува-

ти перинатальні фактори ризику, пов'язані з БЛД: хоріоамніоніт, чоловіча стать, наявність у сімейному анамнезі бронхіальної астми, куріння, а також алгоритм ведення пацієнта, які можуть впливати на тяжкість перебігу БЛД [26, 28, 31, 37].

Об'єктивним, надійним і безпечним тестом для визначення ступеня тяжкості БЛД є «тест відновлення кисню» - стандартизована оцінка насичення киснем під час ступінчастого зниження кількості кисню, що дотується. У дітей, залежних від кисню з FiO<sub>2</sub> < 30 % або з SpO<sub>2</sub> > 96 %, при дотації додаткового O<sub>2</sub> з концентрацією >30% проводиться поступове зменшення вмісту O<sub>2</sub> аж до дихання кімнатним повітрям під контролем SpO<sub>2</sub>. Якщо при диханні кімнатним повітрям протягом приблизно 30 хвилин значення SpO<sub>2</sub> складають > 89%, то дитина розцінюється як така, що не потребує кисневої терапії [39]. Об'єктивне визначення ступеня тяжкості БЛД може бути важливим при вирішенні питання виписки з неонатального відділення та подальшого ведення дітей.

Умови виписки недоношених дітей із БЛД. Згідно з керівництвом Торонського центру здоров'я новонароджених при виписці дітей з неонатального відділення необхідно дотримуватися таких умов

[18]: планування виписки дітей із встановленою БЛД, що виписуються на домашню киснедотерапію, потребує багатопрофільної бригади для координації виписки; планування виписки вимагає індивідуального підходу, що базується на потребах сім'ї та підтримці держави; підготовка до виписки має починатися за кілька тижнів до виписки; перед випискою з лікарні рекомендовано проведення ехокардіограми для оцінки легеневої гіпертензії; якщо в будинку, куди виписується дитина, є курці, необхідно звернути увагу на важливість недопущення диму у навколишньому середовищі (навіть на одязі та шкірі дорослих, якщо куріння відбувається на вулиці, оскільки це може збільшити симптоми у дитини).

Критерії безпеки виписки додому включають: безпечну та стабільну потребу в кисні; можливість орального годування чи складання альтернативного плану годування; комплексну координацію ресурсів для догляду вдома; організацію взаємодії з лікарем первинної медико-санітарної допомоги; залучення команди нейророзвитку.

Дитина з легкою та середньотяжкою БЛД може бути виписана додому під амбулаторне спостереження за наступних умов [7]:

- дитина не потребує додаткового кисню, при цьому  $SpO_2$  вище 90% при диханні атмосферним повітрям;
- рентгенографічна картина легень стабільна у динаміці;
- дитина горується орально, має активне смоктання і позитивну динаміку маси тіла;
- відсутні клініко-лабораторні ознаки інфекції.

Дитина з тяжкою БЛД може бути виписана додому за умов, якщо [7]:

- рентгенологічна картина у легенях стабільна у динаміці;
- є самостійне смоктання та позитивна динаміка маси тіла;
- відсутні клініко-лабораторні ознаки інфекції;
- дитина не потребує додаткового кисню ( $SpO_2$  вище 92% при диханні атмосферним повітрям);
- якщо у дитини є хронічна дихальна недостатність, слід забезпечити проведення тривалої домашньої киснедотерапії.

Тривала домашня кисневотерапія може проводитися цілодобово (24 години на добу), може бути сон-асоційованою (під час сну і навіть під час денного сну) або нічною (виключно у нічний час).

Забезпечення кисневої терапії в домашніх умовах краще, ніж тривале перебування в лікарні, як з точки зору якості життя, так і з точки зору психологічного впливу на немовля, батьків та сім'ю. Домашня киснева терапія сприяє прискоренню посту дітей та зниженню середнього тиску у легеневій артерії [11, 22].

Основні принципи проведення домашньої кисневої терапії включають наступні положення [1].

- Перевагу слід надати кисневій терапії через назальні канюлі. Рівні  $SpO_2$  повинні бути стабільними під час годування, сну та неспання.
- У разі стабільного стану дитини з БЛД, спроба припинення додаткової оксигенації починається під контролем  $SpO_2$  з дихання атмосферним повітрям протягом 10 хв (інтервал часу для проведення повторної спроби - 2 тижні).
- Якщо кисневозалежні діти без легеневої гіпертензії можуть підтримувати  $SpO_2$  у межах більше 90% при диханні кімнатним повітрям протягом хоча б 40 хвилин. то можна продовжити відлучення їх від додаткового кисню.
- Якщо рівні  $SpO_2$  нормальні, дотацію кисню припиняють під час неспання, але продовжують

під час сну. При цьому проводиться моніторинг значень  $SpO_2$  із записом протягом всієї ночі. Нормальні рівні  $SpO_2$  під час сну є критерієм для скасування киснедотерапії.

- У разі, якщо після відміни кисневої терапії пацієнт має низьку надбавку маси тіла (< 15-30 г/сут), незважаючи на гіперкалорійну дієту, цілодобова киснедотерапія повинна відновитися, так як низька надбавка в масі – ключовий та надійний маркер наявності епізодів гіпоксемії.

- Припиняти киснедотерапію рекомендується при стабільному стані пацієнта лише після відміни діуретиків та системних стероїдів.

- При неможливості виписки дитини без додаткового кисню слід виключити легеневу гіпертензію, гастроєзофагеальний рефлюкс, епізоди мікроаспірації, недиагностовані хвороби серця.

Після припинення киснедотерапії слід залишити обладнання (концентратор кисню, пульсоксиметр) ще на 3-6 місяці в зв'язку з можливістю виникнення кризових ситуацій.

Штучна вентиляція легень вдома. Тривала ШВЛ вдома – нова перспективна технологія надання медичної допомоги, яка має численні переваги: підвищення якості життя дітей та членів їх сімей; зниження ризику смерті від внутрішньолікарняних інфекцій; соціалізація дітей. Але це дороге медичне втручання, пов'язане з високою лікарською небезпекою та усвідомленим ризиком. Тому переведення додому дітей з тяжкою БЛД під амбулаторне спостереження має здійснюватися тільки у стані клінічної стабільності.

Критерії стабільності пацієнта для можливості проведення тривалої ШВЛ вдома включають [30]:

- клінічні ознаки – позитивна динаміка кривої росту та ваги, відсутність лихоманки чи інфекції, стабільність стану під час періоду ігор;
- фізіологічні ознаки - стабільні повітропровідні шляхи протягом 1 місяця і більше після накладання трахеостоми,  $pO_2 \geq 60$  торр при  $FiO_2 \leq 0,4$ , відсутність потреби в частих змінах налаштувань вентилятора.

Клінічні стани та соціальні умови, що виключають тривале проведення ШВЛ вдома, це [19]:

- потреба пацієнта у кисневій терапії з  $FiO_2 > 0,4$ ;
- потреба у високому позитивному тиску наприкінці видиху (> 10 см водн.ст.);
- функціональна нестабільність трахеостоми;
- відмова законних представників пацієнта молодше 15 років або самого пацієнта старше 15 років отримати ШВЛ вдома;
- небезпечне оточення пацієнта (наявність пожежної небезпеки, загрози для здоров'я або безпеки пацієнта, включаючи антисанітарні умови, відсутність адекватних домашніх зручностей, таких як опалення, кондиціонування повітря, електропостачання);
- недостатність ресурсів вдома (фінансових, у тому числі для придбання витратних матеріалів), а також пов'язаних з персоналом; недостатній для забезпечення ШВЛ вдома рівень медичного спостереження за місцем проживання, значна територіальна віддаленість від зони обслуговування, респіраторної служби або виїзної бригади паліативної допомоги.

У зв'язку з важкими найближчими та віддаленими наслідками БЛД надзвичайно важлива наступність «стаціонар-будинок», включаючи кабінети катамнезу, паліативну допомогу та міждисциплінарний супровід. У кабінетах катамнезу на підставі результатів проведених клінічних, функціональних та лабораторних досліджень визначається подальша тактика ведення дитини в амбулаторних умовах [29, 40].

У розвинених країнах спостерігати дітей із тяжкою БЛД може виїзна паліативна служба, що має медичних та немедичних фахівців, а також досвід ведення кисневозалежних дітей та дітей на ШВЛ у домашніх умовах. Лікар паліативної допомоги, поряд з лікарем первинної медичної допомоги, педіатром, пульмонологом, анестезіологом-реаніматологом, кардіологом, гастроентерологом, медичною сестрою та соціальним працівником входять до складу мультидисциплінарної команди. Батьки також навчаються догляду та стають членами команди. «Ключовим» спеціалістом може виступати лікар паліативної медичної допомоги (за його відсутності – лікар первинної медичної допомоги), дільничний педіатр, який організовує та координує роботу мультидисциплінарної команди допомоги вдома, спадкоємність зі стаціонарними медичними установами. Перед випискою дитини з важкою БЛД «ключовий спеціаліст» організує зустріч міждисциплінарної команди, складає індивідуальний план, який включає таку інформацію: список спеціалістів команди; контакти «ключового» спеціаліста педіатра та «гарячої лінії» дитячого хоспісу; коротку виписку із зазначенням медичних проблем в анамнезі та нині; лист призначень, включаючи дозу та кратність препаратів; витяг з протоколу лікарської комісії про те, що дитина потребує паліативної допомоги [34].

Показання для надання паліативної допомоги при тяжкій БЛД включають хронічну дихальну недостатність та потребу в домашній тривалій ШВЛ; тяжку нутритивна недостатність із необхідністю встановлення назогастрального зонда або накладання гастростоми.

При наданні паліативної допомоги в амбулаторних умовах пацієнту необхідно для підтримки функцій органів та систем організму надати апарати ШВЛ, концентратор кисню, НГЗ, гастростомічні трубки та витратні матеріали до них. При цьому батьки мають бути навченими: техніці інгаляційної кисневої терапії та ШВЛ, якщо вони проводяться вдома; діагностиці дихальної недостатності (за частотою дихання, наявністю свистячих хрипів, пульсоксиметрії); техніці легенево-серцевої реанімації; комплексу пасивних дихальних вправ із рекомендаціями постійних занять.

Батьки повинні самостійно оцінювати ускладнення БЛД за наявністю наступних ознак:

- тахіпное (частота дихання більше 60 за 1 хв у дітей старше 2 місяців скоригованого віку);
- задишка, ціаноз, апное;
- SpO<sub>2</sub> нижче 90-92 %;
- свистяче дихання;
- низька прибавка в масі тіла та маса тіла нижче 10 перцентилу.

Ведення дитини з важкою БЛД вдома вимагає наявності «ключового» спеціаліста з питань БЛД – педіатра, який доступний для членів сім'ї 24/7, щоб оглянути дитину вдома або проконсультувати по телефону; координує лікування та обстеження дитини вузькими фахівцями; швидко розпізнає причини різких змін стану дитини.

Для спостереження за дітьми, що перебувають на ШВЛ, необхідний спеціаліст з респіраторної патології (респіраторний спеціаліст), який здійснює консультації вдома або по телефону, знає особливості БЛД у дітей різного віку, знає питання фармако- та киснедотерапії. Вузькі медичні фахівці в кризових ситуаціях консультують та обстежують дитину амбулаторно, у стаціонарі у будь-який час при необхідності, а також здійснюють планові обходи у перші 2 роки життя – від 1 разу на тиждень, до 1 разу на 3 місяці, залежно від стану дитини,

далі – за показаннями [9, 32].

Особливості амбулаторного ведення недоношених дітей із БЛД. Консультація вузькими спеціалістами проводиться амбулаторно за необхідності.

Амбулаторного спостереження пульмолога потребують діти з тяжкою БЛД, тобто ті, що знаходяться на ШВЛ/НСРАР в 36 тижнів ПКВ або в 56 днів життя (залежно від гестаційного віку), за наявності респіраторних симптомів; з клінічними ознаками хронічної дихальної недостатності (тахіпное, задишка), легеневою гіпертензією; при відновленні респіраторної симптоматики, повторних епізодів бронхообструкції [7]. Перший плановий візит до пульмолога планується через 2 тижні після виписки з неонатального відділення або на 40 тижні скоригованого віку. Надалі відвідування пульмолога планується кожні 1-3 місяці на першому році та 3-6 місяців на другому – залежно від потреб [3].

Лікар пульмонолог визначає програму та кратність додаткових консультацій спеціалістів; забезпечує взаємодію з лікарем первинної медичної допомоги, педіатром та іншими фахівцями для здійснення комплексу лікувальних та реабілітаційних заходів; надає консультативну допомогу у вирішенні питань щодо наявності показань для встановлення інвалідності.

Згідно з рекомендацією Європейського респіраторного товариства щодо довгострокового ведення дітей з БЛД, необхідність у проведенні рентгенографії органів грудної клітки може виникнути при підозрі на пневмонію. Немає сенсу у проведенні контрольних рентгенологічних обстежень для оцінки динаміки стану, оскільки встановлено, що морфологічні і відповідно резидуальні рентгенологічні зміни зберігаються довічно, незалежно від тяжкості захворювання. Моніторинг за допомогою візуалізації легень з використанням іонізованого випромінювання проводити лише в окремих підгрупах (наприклад, діти з тяжкими респіраторними симптомами та/або повторною госпіталізацією через респіраторні захворювання). Дослідження з використанням КТ та МРТ можуть бути розглянуті для кращого визначення тяжкості БЛД або для діагностики та виключення інших причин БЛД. Моніторинг функції легень може бути виправданий, незважаючи на відсутність доказів його ефективності у дітей раннього віку [15].

Частота проведення ехокардіографічного обстеження при підозрюваній або діагностованій легеневій гіпертензії становить:

- спочатку один або два рази на місяць – у всіх дітей з клінічною підозрою на легеневу гіпертензію, підставами для цього може бути підвищення потреби в кисні або гіпоксемія, поступове збільшення параметрів ШВЛ або зростання потреби в кисні та клінічні ознаки правшлуночкової недостатності;

- кожні 3 місяці – у дітей з БЛД у разі необхідності проведення кисневої терапії або наявності факторів ризику легеневої гіпертензії;

- кожні 3-6 місяців – у дітей із групи ризику, тобто у дітей із затримкою росту, дуже низькою масою тіла при народженні, за потреби у ШВЛ/СРАР у віці старше 28 днів життя, відсутності адекватних прибавок маси тіла, незважаючи на калорійне харчування [21].

Системна артеріальна гіпертензія, що часто поєднується з легеневою гіпертензією і зустрічається у 18% дітей з БЛД. При кожному огляді дитини слід проводити контроль артеріального тиску з використанням манжет тонометру, відповідних віку. Такі діти потребують амбулаторного кардіологіч-



ного спостереження [7].

При веденні дітей з БЛД слід дотримуватися принципу мінізації призначення обстежень та проводити лише ті обстеження, які дійсно потрібні конкретній дитині, з урахуванням її стану у момент звернення.

На амбулаторному етапі необхідно регулярно, залежно від стану дитини, проводити оцінку нутритивного статусу, основним показником якого є фізичний розвиток. При цьому повинні враховуватись як показники маси тіла, так і росту. Лінійний ріст вважається найкращим маркером адекватності раціону харчування і пов'язаний з приростом безжирової маси тіла, ростом та розвитком органів. У дітей віком до 36 місяців рекомендовано також оцінювати коло голови, з 6 до 59 місяців – коло середньої третини плеча. Оцінку соматичного стану, фізичного, нервово-психічного та моторного розвитку необхідно проводити на підставі скоригованого віку [4, 18].

Рекомендації щодо відвідування дітьми з БЛД дошкільних закладів повинні ґрунтуватись на віці дитини, порі року, а також бажаннях та можливостях батьків [15].

Подальше спостереження дітей визначає їх стан здоров'я та передбачає їх диференційоване ведення залежно від тяжкості захворювання, його клінічного перебігу та наявності ускладнень.

#### Література

1. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Володин НН, Давидова ИВБ Овсянников ДЮ, Иванов ДО, и др. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. Педиатрическая фармакология. 2016;13(4):319-33. doi: 10.15690/pf.v13i4.1603
2. Беяшова МА, Овсянников ДЮ, Зайцева АС, Даниэл-Абу М, Елисеєва ТИ. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? Педиатрия им.Сперанского Г.Н. 2018;97(6):133-48. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-133-140
3. Гончарь МО, Сенаторова ГС, Логвінова ОЛ, Муратов ГР. Бронхолегенева дисплазія у дітей: сучасна діагностика, наслідки та їх лікування (оновлено 2017). Здоров'я дитини. 2017;12(7): 132-40. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116186
4. Добрянський ДА. Недостатність харчування й сповільнений фізичний розвиток у ранньому дитинстві: сучасні визначення, класифікація, харчова профілактика й корекція. Здоров'я ребенка. 2020;15(7):525-37. doi: 10.22141/2224-0551.15.7.2020.219235
5. Добрянський ДО, Меньшикова АО, Борисюк ОП. Віддалені наслідки бронхолегенової дисплазії у недоношених немовлят. Сучасна педіатрія України. 2019;4:43-52. doi: 10.15574/SP.2019.100.43
6. Межинский СС, Карпова АХ, Мостовой АВ, Андреев АВ, Шилова НА, Харламова НВ, и др. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом - 2019. Неонатология: новости, мнения, обучение: 2019;7(3):46-58. doi: 10.24411/2308-2402-2019-13006
7. Овсянников ДЮ, Геппе НА, Малахов АБ, Дегтярева ДН, редакторы. Бронхолегочная дисплазия. Москва: Проспект; 2020.175 с.
8. Пожарищенская ВК, Давыдова ИВ, Савостьянов КВ, Пушков АА. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Педиатрия. Журнал им.Г.Н.Сперанского. 2019;98(6):78-85.
9. Савва НН, Овсянников ДЮ, Жесткова МА, Петрова НА, Горев ВВ, Халед М, и др. Тяжелая бронхолегочная дисплазия: Медицинское сопровождение на дому. Москва: Проспект; 2020. 120 с.
10. Хабиева ТХ, Утеулиев ЕС, Сайранкызы С. Организация качественной медико-социальной помощи в катамнезе детям с бронхолегочной дисплазией (литературный обзор) Вестник КазНМУ. 2018;1:416-19.
11. Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, et al. Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProM) Collaboration. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. JAMA. 2018;319(21):2190-201. doi: 10.1001/jama.2018.5725
12. Bhandari V, Gruen JR, Jang KL, Göpel W, Yalman M, Lavoie PM. Genetics of bronchopulmonary dysplasia: when things do not match up, it is only the beginning. J. Pediatr. 2019;208:298–99. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.01.014
13. Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2018;42:478–84. doi: 1053/j.semper. 2018.09.013
14. Davidson LM, Berkelhamer S. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. J Clin Med [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 18];6(1):4. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/6/1/4> doi: 103390/jcm 601010004
15. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer WM, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. European Respiratory Journal [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 18];55(1):1900788. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/1/1900788>. long doi: 10.1183/13993003.00788-2019
16. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatrics. 2005;116(6):1353–60. doi: 10.1542/peds.2005-0249
17. Guaman MC, Gien J, Baker CD, Zhang H, Austin ED, Collaco JM. Point Prevalence, Clinical Characteristics,

#### Висновки та перспективи подальших досліджень

Маючи обмежені опубліковані дані про організацію виписки з неонатальних відділень та амбулаторного ведення недоношених дітей з БЛД, проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури дозволив надати інформацію, яка допоможе у вирішенні питань маршрутизації дітей з БЛД, дасть можливість лікарю персоніфікувати реабілітаційні заходи та проводити обстеження за допомогою втручань із доведеною ефективністю.

Однак, спостереження дітей з БЛД не повинно обмежуватись лише раннім віком, тому що у них тривалий час зберігаються проблеми, які можуть призводити до розвитку хронічних захворювань та інвалідності. Необхідно проспективне, стандартизоване спостереження за дітьми з БЛД від виписки з неонатального відділення до дорослого віку, оскільки воно може допомогти зібрати важливі дані для майбутніх досліджень з моніторингу та лікування.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність будь-якого конфлікту інтересів під час підготовки статті.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

- and Treatment Variation for Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* 2015;32(10):960-7. doi: 10.1055/s-0035-1547326
18. Guideline for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia and Assessment of Evolving Bronchopulmonary Dysplasia. Toronto Centre for Neonatal Health BPD Guideline. Toronto: University of Toronto; 2019. 28 p.
19. Hayes D Jr, Wilson KC, Krivchenia K, Hawkins SMM, Balfour-Lynn IM, Gozal D, et al. Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 7];199(3):e5-23. Available from: [https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201812-2276ST?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201812-2276ST?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) doi: 10.1164/rccm.201812-2276ST
20. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr.* 2018;197:300-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043
21. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung disease in premature and full-term neonates and infants. *European Pediatric Pulmonary Vascular Network*, approved by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016;102(2):49-56. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308591
22. Hines D, Modi N, Lee SK, Isayama T, Sjörs G, Gagliardi L, et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr.* 2017;106(3):366-74. doi: 10.1111/apa.13672
23. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, et al. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2017[cited 2022 Feb 3];171(3):e164396. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2595570> doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4396
24. Загіпова С. Медичинська реабілітація новороджених останеться безплатною [Інтернет]. *Liter.kz.* 2019. Доступно: <https://liter.kz/9831-meditsinskaya-reabilitatsiya-novorogdennyh-ostanetsya-besplatnoy/>
25. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060
26. Lal CV, Bhandari V, Ambalavanan N. Genomics, microbiomics, proteomics, and metabolomics in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018;42(7):425-31. doi: 10.1053/j.semperi.2018.09.004
27. Laliberte C, Hanna Y, Ben Fadel N, Lemyre B, Bijelic V, Barrowman N, et al. Target oxygen saturation and development of pulmonary hypertension and increased pulmonary vascular resistance in premature infants. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(1):73-81. doi: 10.1002/ppul.24193
28. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: effects on lung development, respiratory morbidities, and and life long lung health. *Paediatr Respir Rev.* 2017;21:27-33. doi: 10.1016/j.prrv.2016.08.005
29. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Poindexter BB, Schibler K, Cotten CM, et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(3):364-74. doi: 10.1164/rccm.201612-2414OC
30. Wilmott R, Deterding R, Ratjen F, Sly P, Zar H, Li AP, editors. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children* 9 Ed. ELSEVIER; 2018. Panitch HB. Children Dependent on Respiratory Technology. p. 1424–76. doi: 10.1016/B978-1-4377-1984-0.00015-2
31. Parad RB, Winston AB, Kalish LA, Gupta M, Thompson I, Sheldon Y, et al. Role of genetic susceptibility in the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2018;203:234-41. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.099
32. Porta NFM. Palliative care approaches to neonates with chronic respiratory failure. *Semin Perinatol.* 2017;41(2):124-7. doi: 10.1053/j.semperi.2016.11.009
33. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal outcomes of very low weight and very preterm neonates: an international comparison. *J Pediatr.* 2016;177:144-52. doi:10.1016/j.jpeds.2016.04.083
34. Shepherd EG, Knupp AM, Welty SE, Susey KM, Gardner WP, Gest AL. An interdisciplinary bronchopulmonary dysplasia program is associated with improved neurodevelopmental outcomes and fewer rehospitalizations. *J Perinatol.* 2012;32(1):33-8. doi:10.1038/jp.2011.45
35. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(11):1721-31. doi: 10.1080/14767058.2019.1646240
36. 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. *JAMA.* 2015;314(10):1039-51. doi:10.1001/jama.2015.10244
37. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):78. doi: 10.1038/s41572-019-0127-7
38. van Mastrigt E, Kakar E, Ciet P, den Dekker HT, Joosten KF, Kalkman P, et al. Structural and functional ventilatory impairment in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(8):1029-37. doi: 10.1002/ppul.23696
39. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004;114(5):1305-11. doi: 10.1542/peds.2004-0204
40. Younge N, Noelle Younge, MD, Goldstein R. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med* 2017;376:617-28. doi: 10.1056/NEJMoa1605566
41. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG.* 2013;120(11):1356-65. doi: 10.1111/1471-0528.12281

**MODERN TACTICS OF MANAGING PREMATURE CHILDREN  
WITH BRONCHO-PULMONARY DYSPLASIA DURING DISCHARGE  
FROM THE NEONATAL DEPARTMENT AND AT HOME AT THE AMBULATORY STAGE**

*S.A. Mokiya-Serbina*

**Dnipro State Medical University  
(Dnipro, Ukraine)**

**Summary:** Despite significant advances in nursing premature babies, bronchopulmonary dysplasia (BPD), as before, is associated with high morbidity and mortality in children of the first year of life, a high risk of developing chronic pulmonary pathology, which requires the organization of a systematic monitoring system for children from the moment of birth.

The article reflects modern ideas about native and foreign tactics of managing premature infants with BPD at the stage of discharge from the neonatal department and at home at the outpatient stage. It is given a detailed description of the conditions that must be observed when discharging children. Attention is focused on the need to assess the severity of BPD, the clinical condition of the child, the level of medical care at the child's place of residence, the social conditions of his life, the willingness of the parents to accept the child. The modern understanding of the role of the follow-up room and palliative service in the provision of medical care to children that are needed in respiratory support is highlighted. We considered the main components of palliative care at home for children with severe BPD. The role of the primary health care physician (pediatrician) in its providing is characterized. The indications and observation periods at the outpatient stage of the pediatric pulmonologist were determined. The expediency and indications for additional examination methods, which a child with BPD needs, have been substantiated.

**Key words:** Premature Infants; Bronchopulmonary Dysplasia; Organization of Discharge; Outpatient Management.

**Контактна інформація:**

**Мокія-Сербіна Світлана Олексіївна** – д.мед.н., професор кафедри педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.  
**e-mail:** mavropulotk@ukr.net

© С.О. Мокія-Сербіна, 2022

**Contact Information:**

**Svitlana Mokiya-Serbina** – DM, Professor of the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine  
**e-mail:** mavropulotk@ukr.net

© S.A. Mokiya-Serbina, 2022

Надійшло до редакції 28.01.2022 р.  
Підписано до друку 18.03.2022 р.

## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616.71-007.235-053.31:575.224.2  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.12

A CLINICAL CASE OF OSTEOGENESIS IMPERFECT TYPE III, DETERMINED BY COL1A1 (P.GLY845ARG) GENE MUTATION IN A NEWBORN GIRL

I.V. Lastivka<sup>1</sup>, V.V. Antsupova<sup>2</sup>,  
A.G. Babintseva<sup>1</sup>, O.I. Yurkiv<sup>1</sup>,  
L.I. Brisevac<sup>3</sup>, I.O. Malieieva<sup>2</sup>

Bukovinian State Medical University  
(Chernivtsi, Ukraine)<sup>1</sup>  
Bogomolets National Medical University  
(Kyiv, Ukraine)<sup>2</sup>  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine  
(Kyiv, Ukraine)<sup>3</sup>

### Summary

*Osteogenesis imperfecta (OI) is a disease that is characterized by hereditary connective tissue dysplasia and is clinically manifested as excessive bone fragility and limb deformity. The overall incidence of OI is 1:10,000-20,000 live births. The main autosomal dominant inheritance path, autosomal recessive and X-linked forms have been established, and sporadic cases of the disease, denovo mutations and familial mosaicism have been described. 85% of cases are connected with mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes, which leads to quantitative and qualitative changes in the synthesis of type I collagen. Quantitative defects are due to the formation of a null allele, in which the structure of collagen remains unchanging, and its amount is halved. Out of qualitative defects, the most common type of mutation is associated with the replacement of glycine with a larger amino acid. This leads to a disruption in the formation of the triple chain and structural changes in the type I procollagen molecule.*

*The article presents a clinical case of type III osteogenesis imperfecta caused by a mutation in the COL1A1 (p.Gly845Arg) gene in a newborn girl. Antenatally diagnosed with oligohydramnios and shortening of the limbs, after birth phenotypically revealed congenital dwarfism with short limbs, small size of the cartilaginous skull, hypertelorism, depressed nose bridge and micrognathia. X-ray examination revealed fractures of the humerus. The results of the molecular genetic study revealed the c.2533G>A (p.Gly845Arg) mutation of the COL1A1 gene.*

*Molecular genetic examination of family members (mother, father and two sisters of the proband) did not reveal the pathological allele diagnosed in the proband, that is, the birth of a child with a hereditary pathology of the musculoskeletal system occurred as a result of a new mutation.*

**Key words:** *Osteogenesis Imperfecta; Mutation of the COL1A1 gene (p.Gly845Arg); de novo Mutation.*

### Introduction

Osteogenesis imperfecta (OI) is a disease characterized by hereditary connective tissue dysplasia and clinically manifested as excessive bone fragility and limb deformity. The overall frequency of OI is 1:10 000-20 000 live births, the frequency of type I is 1:30 000, the frequency of type II is 1:60 000, the total frequency of three congenital forms (types II, III, IV) is 1:20 000. However, with a mild course, the disease often remains undiagnosed due to the weak severity of clinical manifestations. The age of manifestation depends on the severity of the course, in severe cases it manifests in utero [1, 2, 7, 8, 9, 12].

According to the literature, the synthesis and maturation of collagen begins in the cell nucleus and ends in the extracellular matrix. Type I collagen is a heterotrimer consisting of two pro- $\alpha$ 1(I)- and one pro- $\alpha$ 2(I)-polypeptide chains. After translation, pro- $\alpha$ 1- and pro- $\alpha$ 2-chains are transferred to the endoplasmic reticulum, where the process of formation of the type I procollagen triple helix is initiated. The coiling process requires the presence of post-translational proteins (CRTAP, CyPB, P3H1). The presence of a mutation in the CRTAP, LEPRE1, PPIB genes encoding these proteins leads to the development of the disease. Type I collagen is formed after transport of type I procollagen to the Golgi complex and

subsequent exocytosis into the extracellular matrix, cleavage of C- and N-propeptides. The presence of covalent bonds between type I collagens promotes the formation of multiple collagen fibrils, which form collagen fibers, the most important protein in the organic part of the bone tissue [4, 7].

At present, the main autosomal dominant inheritance, autosomal recessive and X-linked forms have been established, and sporadic cases of the disease, denovo mutations, and familial mosaicism have been described. In 85% of cases, mutations occur in the COL1A1 and COL1A2 genes, which leads to quantitative and qualitative changes in the synthesis of type I collagen. Quantitative defects are due to the formation of a null allele, in which the structure of collagen remains unchanging, and its amount is halved; the course of the disease in this case is mild. Out of the qualitative defects, the most common type of mutation is associated with the replacement of glycine with a larger amino acid in one of the  $\alpha$ -chains that make up the collagen triple helix, which leads to a disruption in the formation of the triple chain and structural changes in the type I procollagen molecule [1, 2, 7, 9].

In other cases, the disease develops as a result of a mutation in the genes of proteins involved in post-translational modification, chaperone attachment,

collagen folding and cross-linking. In patients with OI, changes in the process of bone tissue formation were also revealed, which were not associated with collagen, but with a violation of bone mineralization, differentiation and functioning of osteoblasts. This improved understanding of the cellular and biological pathogenesis of OI [7].

As a result of the biosynthesis of defective collagen in patients with OI, the formation of the bone matrix is disturbed, while the balance between resorption and bone formation changes towards the predominance of resorption. A child with growing OI has thin bone with impaired trabecular structure, a thin cortical layer, and a high level of remodeling, which leads to an extremely high risk of fractures. As a result of mutations, the altered  $\alpha$ -chain undergoes the folding process more slowly, and therefore the enzymes that carry out post-translational modification interact with the  $\alpha$ -chain for a longer time and disrupt its structure. These changes lead to disruption of exocytosis and cross-linking of collagen molecules into fibrils, which can lead to the activation of the apoptosis mechanism. As a result of these changes, the architectonics of bone tissue is disturbed. The mildest and most common forms of OI are due to premature codon termination or a defect in RNA splicing, which leads to disruption of type I collagen biosynthesis by osteoblasts. In patients with severe forms, the processes of bone remodeling are accelerated [4, 7].

To date, 20 genes are known, which mutations cause OI. Violations of post-translational modification of collagen, a defect in hydroxylation are caused by the genes CRAPT, LEPRE1, PPIB; violation of bone tissue formation and mineralization – IFITM5, SERPINF1; terminal propeptide cleavage defect – BMP1; impaired interaction with chaperones and cross-linking of collagen – SERPINH1, FKBP10, PLOD2; impaired differentiation and functioning of osteoblasts – SP7, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, SPARC, MBNPS2 [1, 4, 9].

The first classification was proposed by D.O. Sillence (1978), supplemented by M. Ramachandran and based on the data of clinical and radiographic examination of the patient, distinguishes 4 main types of the disease with predominantly AD-type of inheritance. At the moment, the classification of D.A. Sillence is more commonly used in clinical practice. In 2009, the unique classification was supplemented by F.N. Glorieux with four other types of OI (V – with AD-type and VI, VII, VIII – with AR-type of inheritance, which are not associated with type I collagen pathology). However, the use of this classification in routine clinical practice is difficult due to the lack of clear differences between the new types and the classic four types [1, 7, 11].

In 2009, at the meeting of the International Committee for the Nomenclature of Constitutional Skeletal Disorders (INCDS), the distribution of OI types into 5 groups was proposed: 1. Violations of the synthesis and structure of collagen; 2. Violation of bone mineralization; 3. Violation of post-translational modification of collagen; 4. Violation of collagen maturation and chaperone attachment; 5. Violation of differentiation and maturation of osteoblasts.

All mutations that will increase the genetic heterogeneity of the disease in the future will be distributed as subtypes of phenotypic groups. To complete this classification, a large group of syndromes was added, which were also accompanied by reduced bone mineral density and had a cross-clinical picture with OI. Characterization of phenotypes according to the new classification is described in F.S. VanDijk and D.O. Sillence. The full version of the classification was published in Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders in 2015 [5]. Significant genetic and phenotypic polymorphism of OI, the lack of genotypic-phenotypic correlation, similarity of clinical manifestations, complexity of diagnosis indicate the need for new generation sequencing technologies.

OI type I is the mildest and most common form of the disease. Patients produce collagen of normal quality, but in small quantities. Fractures occur postnatally, and the incidence of fractures decreases or even stops after puberty. The risk of fractures in OI type I increases in women after menopause and in men after 60. Patients with type I OI have blue sclera, an increased tendency to hemorrhage, hearing loss or hypermobility syndrome, slight growth retardation, and slight deformities of the long bones. Based on the presence or absence of dentinogenesis imperfecta, OI subtypes A and B are distinguished [1].

OI type II is the most severe form of the disease, accompanied by a high rate of perinatal mortality. In most cases, children die within the first year of life due to respiratory failure or intracranial hemorrhage. Such children are often born with a delay in fetal development and physiological gestational age. Over time, severe deformities of the extremities are formed, on radiographs, long tubular bones have pronounced osteoporosis, signs of intrauterine fractures and abnormal modeling. The growth of children with OI type II is low. Skull with pronounced delayed mineralization and wide fontanelles. Sclera is grey-blue. Bones consist mainly of bone tissue without haversian canals or with a disordered arrangement of plates. Collagen is of insufficient quantity or quality [1, 10].

Type III OI is known as the progressive deforming variant. Dentinogenesis is imperfect. There may be breathing problems and early hair loss. Most patients with OI type III have a severe form of bone dysplasia in childhood. They have extremely fragile bones, they register up to hundreds of fractures throughout their lives. Long tubular bones are easily deformed from normal muscle tension and due to fractures, have a pronounced growth retardation, almost all patients develop scoliosis. X-ray – wide metaphyses, layering like "popcorn" in the growth zones in addition to osteoporosis. Collagen is of insufficient quality [1].

OI type IV is a very severe form. Diagnosis can be made at birth or at school age. Features of the phenotype: the color of the sclera can be different, early hair loss, imperfect dentinogenesis. These children often have several fractures per year and a curvature of the long bones. The frequency of fractures may decrease both may not even be after puberty. In general, patients with type IV OI have a low final height. Many of these patients respond to growth hormone therapy and may grow

significantly. Bone X-rays show osteoporosis and mild modeling abnormalities. Many patients have vertebral compression fractures and scoliosis. With constant rehabilitation and orthopedic correction, these patients can move without assistance. Collagen is of low quality [1].

Osteogenesis imperfecta types II and III can be diagnosed prenatally by ultrasonography, since fetuses with this pathology usually have intrauterine fractures. The disease is confirmed by antenatal laboratory studies: chorionic villus biopsy with cultivation of cells demonstrating the production of abnormal type I collagen in the form of post-translational super modification of procollagen on electrophoresis; chorionic villus biopsy/amniocentesis to obtain fetal DNA for molecular analysis of genes involved in the development of OI. Pre-implantation or prenatal genetic diagnosis is possible in cases where pathological variants of gene mutations are already known in the family. The purpose of such an examination is to exclude the implantation of an embryo carrying a pathogenic mutation or termination of pregnancy [1].

Postnatal diagnosis of OI is based on data obtained from the collection of anamnestic reports, clinical manifestations and results of radiography (osteopenia, osteoporosis, fractures, deformities of long tubular bones, additional skull bones), osteodensitometry (assessment of tooth tissue and bone density), laboratory diagnostic data (determination of serum concentrations of vitamin D, calcium, phosphorus, parathyroid hormone and alkaline phosphatase) and specific biochemical parameters of bone metabolism. At the initial diagnostic search, it is important to exclude metabolic causes of osteoporosis and fractures [3, 7, 11].

To facilitate diagnosis, the most characteristic features of OI have been deduced: hereditary history or recurrent fractures; idiopathic fractures and/or bones calluses; short stature; blue sclera; imperfect dentinogenesis; progressive hearing loss; ligament weakness; "fish" vertebrae, as a result of compression fractures of the spine (mainly in adult patients); wormian (additional) bones in the region of the sutures of the skull (up to 4-6 mm) in diameter; acetabular protrusions; low bone density (radiological, densitometry). The key diagnostic point of OI is the generalization of the nature of connective tissue defects, which can be in various combinations, in particular, facial defects (triangular or flattened skull, blue sclera, opal teeth), macrocephaly, chest deformity (barrel-shaped or funnel-shaped), hypermobility joints, morphological changes in the vertebrae, growth retardation [1, 8, 11].

The International Osteoporosis Foundation recommends the use of reference markers of bone metabolism in all clinical studies, namely markers of bone resorption (type I collagen C-terminal telopeptide, CPT) and bone formation (type I procollagen N-propeptide, PINP).

Genetic research is used to diagnose mild forms of OI and in the absence of characteristic phenotypic traits. Determining the type of OI is important for assessing the severity of the disease, predicting complications of surgical treatment and choosing the most effective drug treatment. Genome analysis

of people with OI or their relatives can determine the possibility of OI in their child. Next generation sequencing (NGS) can be used to analyze the entire exome using panels with known genes responsible for OI [1, 7, 12].

Differential diagnosis of hereditary diseases of connective tissue is difficult in connection with the expressed clinical polymorphism and similarity of clinical displays at various diseases of this group. The exact diagnosis can be established on the basis of molecular genetic research, which in its turn will allow timely choice of tactics of the patient. Differential diagnosis is performed with other connective tissue dysplasias (Brooke's syndrome, Carpenter's syndrome, hypophosphatasia, Ehlers-Danlo syndrome, osteoporosis-pseudoglioma syndrome, idiopathic juvenile osteoporosis, etc.) [11].

Treatment of patients with OI is symptomatic and depends on the severity of the course. The goal of treatment is to reduce the frequency of fractures, increase mobility and independence, reduce pain, timely detection and control of extraskeletal manifestations, and prevention of drug therapy side effects. Patients with OI need a team multidisciplinary approach that includes a pediatrician, endocrinologist, rehabilitation specialist, orthopedic traumatologist, geneticist, dentist, audiologist, psychologist, and social worker [1, 7, 9, 12].

For many years (since 1987) the main method of therapy has been the use of bisphosphonates. The assessment of the dynamics of treatment with bisphosphonates is carried out by analyzing clinical and anamnestic data, the results of X-ray densitometry [6]. RANKL inhibitors, osteoanabolic drugs, including human parathyroid hormone analogues, sclerostin inhibitors, TGF inhibitors, and others are currently undergoing clinical trials. The main idea of cell replacement therapy is the transplantation of bone marrow or mesenchymal stem cells in order to obtain a pool of cells capable of producing collagen. The task of surgical treatment is timely and effective osteosynthesis of fractures, correction of deformities of long bones and scoliosis. Monitoring the course of the disease is carried out using radiological methods. Rehabilitation therapy consists in restoring the motor activity of patients after fractures and operations, which is the basis for maximum physical activity in patients with OI. Physical therapy should begin in early childhood and include aerobic exercise, muscle strengthening exercises, and walking protectors. Exercises to increase muscle strength (isotonic and anti-gravity, aerobic exercises) are performed between orthopedic interventions. Patients should also be encouraged to swim in the pool. Children and their parents need psychological support for social adaptation, as well as for learning to walk after correction and osteosynthesis of fractures. Correction of secondary diseases in OI, in particular, hearing loss, basilar intussusception, is carried out in specialized institutions according to the developed coordinated programs [1, 7, 9].

### Clinical case

The child was born from the third desired pregnancy, which took place against the background of a threatened abortion at 8 and 14 weeks of gestation,

diffuse non-toxic goiter of the 1st A degree, simple flat pelvis, oligohydramnios; third natural labor at 38 weeks of gestation. Outpouring of a small amount of amniotic fluid was noted; the anhydrous interval was 15 hours.

The first and second pregnancies ended with the birth of healthy children in the physiological gestational age. The hereditary history of the mother and father is aggravated by oncopathology.

The results of the screening antenatal ultrasound examination of the fetus at gestational age 33-34 weeks showed that the length of the limbs of the fetus corresponds to 25 weeks; no other abnormalities in the examination of the fetus were found. Also diagnosed with oligohydramnios and cord entanglement. A congenital malformation of the musculoskeletal system of the fetus is suspected: atelosteogenesis, which must be differentiated from campomelic dysplasia.

The child's body weight at birth was 2300 g, body length – 43 cm, head circumference – 31 cm, chest circumference – 29 cm. Apgar score at the end of the first minute of life – 6 points, the fifth minute of life – 7 points. At birth and in the early neonatal period, the child's condition was regarded as moderate due to moderate respiratory disorders, neurological symptoms in the form of depression syndrome and vegetative-visceral disorders against the background of small size before the gestational age and congenital pathology of the musculoskeletal system.

Phenotypically, congenital dwarfism with short limbs, small cartilaginous skull, hypertelorism, depressed nose bridge, micrognathia, and suspected campomelic dysplasia were found.

After birth, an X-ray examination was performed to help identify fractures of the humerus.

During its stay in the neonatal intensive care unit of the obstetric hospital, the child was nursed in an open resuscitation system in compliance with the safety rules, received mechanical ventilation in the

nIPPV/nCPAP mode with parameter correction; partial parenteral nutrition, tube-enteral nutrition; antibiotic therapy and pharmacological/non-pharmacological anesthesia. The child was consulted by specialist doctors: a geneticist, a neurologist, an orthopedist.

Based on the data of genetic, clinical and instrumental examination of the child, a preliminary clinical diagnosis was established: Osteogenesis Imperfecta. Parents were offered a molecular genetic study the results of which revealed a mutation c.2533G> A (p.Gly845Arg) of the COL1A1 gene.

Molecular genetic study of family members (mother, father and two sisters of the proband) did not reveal the pathological allele diagnosed in the proband. It can be assumed that the presence of a hereditary pathology of the musculoskeletal system in this child occurred as a result of a new mutation. After a comprehensive examination, the girl was diagnosed with osteogenesis imperfecta type III.

The family was given recommendations on prenatal diagnosis of the disease during subsequent pregnancy.

### Conclusions

1. Significant genetic and phenotypic polymorphism of OI, the absence of genotype-phenotype correlation, similarity of clinical manifestations, and the complexity of diagnosis indicate the need for new generation sequencing technologies. 2. Currently, there are no standards for providing care to patients with OI, and each patient needs an individual approach when choosing drug therapy and planning surgical treatment. 3. Further studies are needed to focus on the effectiveness of long-term treatment and its impact on fracture risk in large cohorts of patients with different types of OI.

**Conflict of interest:** absent.

**Sources of funding:** self-financing.

### List of references:

1. Бурцев МЕ, Фролов АВ, Логвинов АН, Ильин ДО, Королев АВ. Хирургическое лечение оскольчатого внутрисуставного перелома дистальной трети бедренной кости у пациента с несовершенным остеогенезом I типа. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2019;7(2):87-102. doi: 10.17816/PTORS7187-96
2. Яхяева ГТ, Намазова-Баранова ЛС, Маргиева ТВ, Журкова НВ, Пушков АА, Савостьянов КВ. Молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся частыми переломами. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(2):175-8. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1536
3. Bayram S, Mert L, Anarat FB, Chodza M, Ergin ÖN. A newborn with multiple fractures in osteogenesis imperfecta: a case report. J Orthop Case Rep. 2018;8(3):71-3. doi: 10.13107/jocr.2250-0685.1116
4. Bini L, Schvartz D, Carnemolla C, Besio R, Garibaldi N, Sanchez JC, et al. Intracellular and Extracellular Markers of Lethality in Osteogenesis Imperfecta: A Quantitative Proteomic Approach. Int J Mol Sci [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 9];22(1):429. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/1/429> doi: 10.3390/ijms22010429
5. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A. 2015;167(12):2869-92. doi: 10.1002/ajmg.a.37365
6. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: From diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. Swiss Med Wkly [Internet]. 2016[cited 2022 Jan 18];146:w14322. Available from: <https://smw.ch/article/doi/smw.2016.14322> doi: 10.4414/smw.2016.14322
7. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F, Murakami T. Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. Medicina [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 24];57(5):464. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/5/464> doi: 10.3390/medicina57050464
8. Folkestad L. Mortality and morbidity in patients with osteogenesis imperfecta in Denmark. Dan Med J [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 4];65(4):B5454. Available from: <https://ugeskriftet.dk/dmj/mortality-and-morbidity-patients-osteogenesis-imperfecta-denmark>
9. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. Pediatr Clin North Am. 2014;61(6):1243-57. doi: 10.1016/j.pcl.2014.08.010
10. McKusick VA. Osteogenesis imperfecta, Type II; O12. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. 1986[update 2016 Sep 7; cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://omim.org/entry/166210>
11. Sam JE, Dharmalingam M. Osteogenesis Imperfecta. Indian J Endocrinol Metab. 2017;21(6):903-8. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_220\_17
12. Zhytnik L, Simm K, Salumets A, Peters M, Märtsen A, Maasalu K. Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a review. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 26];15(1):128. Available from: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01404-w> doi: 10.1186/s13023-020-01404-w

**КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК НЕДОСКОНАЛОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ III ТИПУ,  
СПРИЧИНЕНИЙ МУТАЦІЄЮ ГЕНА COL1A1 (p.Gly845Arg),  
У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДІВЧИНКИ**

*І.В. Ластівка<sup>1</sup>, В.В. Анцупова<sup>2</sup>, А.Г. Бабінцева<sup>1</sup>,  
О.І. Юрків<sup>1</sup>, Л.І. Бришева<sup>3</sup>, І.О. Малєєва<sup>2</sup>*

**Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)<sup>1</sup>  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)<sup>2</sup>  
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ, Україна)<sup>3</sup>**

**Резюме.** Недосконалий остеогенез (НО) – захворювання, яке характеризується спадковою дисплазією сполучної тканини та клінічно проявляється у вигляді надмірної ламкості кісток та деформації кінцівок. Загальна частота НО становить 1:10 000-20 000 живонароджених. Встановлено основний аутосомно-домінантний шлях успадкування, аутосомно-рецесивні та Х-зчеплені форми, а також описані спорадичні випадки хвороби, мутації de novo та сімейний мозаїцизм. У 85 % випадків мутації виникають в генах COL1A1 та COL1A2, що призводить до кількісних та якісних змін синтезу колагену I типу. Кількісні дефекти обумовлені формуванням нульового алеля, при якому структура колагену не змінюється, а його кількість знижується вдвічі. З якісних дефектів найбільш поширений тип мутації пов'язаний із заміною гліцину на амінокислоту більшого розміру. Це призводить до порушення процесу формування потрійного ланцюга та структурних змін молекули проколагену I типу.

У статті представлено клінічний випадок недосконалого остеогенезу III типу, спричинений мутацією гена COL1A1 (p.Gly845Arg), у новонародженої дівчинки. Антенатально діагностовано маловоддя та вкорочення кінцівок, після народження фенотипово виявлено вроджену карликовість з короткими кінцівками, малі розміри хрящового черепа, гіпертелоризм, втиснуте перенісся та мікрогнатію. При рентгенологічному обстеженні діагностовано переломи плечових кісток. Результати молекулярно-генетичного дослідження виявили мутацію c.2533G>A (p.Gly845Arg) гену COL1A1.

Молекулярно-генетичне обстеження членів родини (мати, батько та дві рідні сестри пробанда) не виявило патологічного алеля, діагностованого у пробанда, тобто народження дитини зі спадковою патологією опорно-рухового апарату сталося в результаті нової мутації.

**Ключові слова:** незавершений остеогенез; мутація гену COL1A1 (p.Gly845Arg); мутація de novo.

**Контактна інформація:**

**Бабінцева Анастасія Геннадіївна** – доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.  
**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>  
**Scopus (Author) ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57201633922>

© І.В. Ластівка, В.В. Анцупова, А.Г. Бабінцева, О.І. Юрків, Л.І. Бришева, І.О. Малєєва, 2022

**Contact Information:**

**Anastasiya Babintseva** – Doctor of Medicine, PhD, MD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.  
**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>  
**Scopus (Author) ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57201633922>

© I.V. Lastivka, V.V. Antsupova, A.G. Babintseva, O.I. Yurkiv, L.I. Brisevac, I.O. Malieieva, 2022

Надійшло до редакції 12.01.2022 р.  
Підписано до друку 15.03.2022 р.



УДК: 616.711-007.55-053.32-036.882-08  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.13

**О. Шлемкевич, М. Кісельова**

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

ПИТАННЯ, ЩО ПОСТАЮТЬ ПЕРЕД  
КОМАНДОЮ ЛІКАРІВ, ЗАДІЯНИХ  
У НАДАННІ ДОПОМОГИ ЕКСТРЕМАЛЬНО  
НЕДОНОШЕНІЙ НОВОНАРОДЖЕНІЙ  
ДИТИНІ З ПРИРОДЖЕНИМ СКОЛІОЗОМ  
(КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

**Резюме.** Кількість новонароджених, в яких вже при народженні знаходять різні вади розвитку складає, у відповідності з даними ВООЗ, 2,5-3 %. Майже 1 % з них – це прояви моногенних захворювань, близько 0,5% - хромосомних захворювань, 1,5-2 % припадає на долю природжених вад розвитку (ПВР), спричинених впливом несприятливих факторів екзогенного і ендогенного походження. Частота ПВР збільшується до кінця першого року життя дитини і сягає 5-7 % за рахунок проявів недіагностованих при народженні вад розвитку зору, слуху, нервової та ендокринної систем. Оцінка частоти вроджених аномалій хребта (ВАХ) у загальній популяції становить 0,13-0,5/1000 новонароджених. Близько 10-12 % дітей мають сколіоз. У частини дітей ця патологія є вродженою і належить до складних неонатальних патологій вад розвитку хребта.

Актуальність і пріоритетність питань профілактики та ранньої терапії природженого сколіозу обумовлена розвитком тяжких деформацій, порушень в роботі внутрішніх органів, а також косметичними дефектами.

У статті представлений опис клінічного випадку природженого сколіозу у передчасно народженої дитини з іншими патологіями, специфічними для перинатального періоду, що були виявлені й підтверджені до завершення першого тижня життя дитини: респіраторний дистресс-синдром новонародженого, внутрішньошлунковий крововилив III ступеня, ознаки перивентрикулярної лейкомаляції з дискретними крововиливами в ділянці спинного мозку, дизморфний синдром, анемія недоношених, метаболічні порушення (гіперкаліємія), недоношеність 28 тижнів.

Опис даного клінічного випадку поставив актуальні питання, що неминуче виникли у команди лікарів, які були залучені до надання допомоги дитині з екстремально малою масою тіла при народженні. Виділено складові проведення первинної, вторинної та третинної профілактики розвитку спадкової патології, як на етапі планування вагітності, так і у пренатальному періоді. Визначальна роль в комплексі заходів з профілактики природжених і спадкових захворювань сьогодні належить пренатальній діагностиці, що дозволяє попереджати народження дітей з важкими неконтрольованими вадами розвитку, соціально значимими смертельними генними і хромосомними захворюваннями. При забезпеченні медичної допомоги дітям з важкою природженою, комбінованою патологією важливим є обговорення питання надання паліативної допомоги дітям.

Невід'ємною частиною прийняття терапевтичних рішень щодо виду і способу медичної допомоги дитині є урахування волі батьків, за умови, що думка батьків є свідомою і ґрунтується на отриманій вичерпній інформації про всі можливі дії медичних працівників із зазначенням не лише сприятливих, а й несприятливих наслідків у довгостроковій перспективі життя хворого новонародженого.

**Ключові слова:** новонароджені; природжений сколіоз; вади хребта; профілактика.

## Вступ

Згідно з епідеміологічними дослідженнями природжені вади розвитку трапляються у 2-4% новонароджених і становлять одну з головних причин смерті немовлят, а також найчастішу причину фізичної неповносправності, яка часто пов'язана з неповносправністю інтелектуальною. Народження дитини з серйозними вадами розвитку або групою вад, часто різко погіршує якість життя сім'ї, тим більше, що ці діти вимагають багаторічної, мультидисциплінарної і вартісної медичної допомоги, що найчастіше не змінює статусу їхнього функціонування [1, 7].

У відповідності з даними ВООЗ в 2,5-3% новонароджених, вже при народженні, знаходять різні вади розвитку. Майже 1% з них – це прояви моногенних захворювань, близько 0,5% - хромосомних захворювань, і 1,5-2 % припадає на долю природжених вад розвитку (ПВР), спричинених впливом несприятливих факторів екзогенного і ендогенного походження. Частота ПВР збільшується до кінця першого року життя дитини і сягає 5-7 % за рахунок проявів не діагностованих при народженні вад розвитку зору, слуху, нервової і

ендокринної систем [2, 8]. Близько 10-12 % дітей мають сколіоз (грец. skoliosis – викривлення) – це захворювання опорно-рухового апарату, що характеризується викривленням хребта у фронтальній (боковій) площині з розворотом хребців навколо своєї вертикальної осі, що веде до функціональних порушень у роботі органів грудної клітки, а також до косметичних дефектів. Частіше сколіоз зустрічається у дівчаток, ніж у хлопчиків, відповідно 6-9:1. Оцінка частоти природжених аномалій хребта (ПАХ) у загальній популяції становить 0,13-0,5/1000 новонароджених.

Відомо, що закладка майбутнього хребта відбувається на перших тижнях вагітності, тому частина дітей мають дану проблему природжену, що входить до структури складних неонатальних патологій вад розвитку хребта. Причинами деформації хребта є неправильне формування окремих хребців. Саме кількість неправильно сформованих хребців набуває вирішального значення. Якщо кількість неправильно сформованих хребців перевищує два або більше, і вони розташовані підряд – це є несприятливим прогностичним симптомом. ПАХ може бути як ізольованою,

так і об'єднаною з іншими вадами нирок, серця, спинного мозку. ПАХ можуть бути також частиною основного захворювання або хромосомних аномалій. Природжені аномалії хребта у вигляді сколіозу клінічно можуть проявитися в пізньому дитинстві, коли прогресування деформації стане очевидним [5]. Природжений сколіоз не є спадковим, відповідно відсутній ризик його передачі наступним поколінням. Будь-яка негативна причина (прийом різних токсичних речовин, лікарських препаратів, вплив іонізуючої радіації і т. д.) може викликати неправильний розвиток структур хребта [10]. ПАХ найчастіше поєднуються з аномаліями голови та шиї (розщелина піднебіння і / або верхньої губи, деформації нижньої щелепи, вушної раковини), природженими вадами серця, органів сечовивідної системи, аплазією легень, деформацією груднини, кінцівок тощо [5, 9, 10]. Симптоми сколіозу можуть зустрічатися при деяких природжених та спадкових захворюваннях і, найчастіше, при наступних синдромах:

(а) синдром Алажиля (периферичний стеноз легенів, холестаза, дисморфізм обличчя);

(б) синдром Ярхо-Левіна (карликовість, певні вади розвитку кісток хребта та ребер, дихальна недостатність та / або інші аномалії);

(в) синдром Кліппеля-Фейла (коротка шия, низько розміщена межа волосся на шиї та малорухома голова);

(г) синдром Гольденхара (пов'язаний з черепно-лицьовими аномаліями, такими як мікродія вуха і епібульбарний дермоїд);

(д) синдром VACTERL (аномалії хребця, атрезія анусу, вади серця, трахео-стравохідний свищ, аномалії нирок та дефекти кінцівок).

Оскільки ПАХ та пов'язані з ним синдроми, зазвичай, являють собою спорадичні випадки, визначити причину генетичні фактори, навіть у межах певної сім'ї, складно. Сучасна діагностика природженої деформації хребта максимально інформативна у разі застосування тривимірної комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) [8, 11]. Підсилення актуальності і пріоритетності питань профілактики і ранньої терапії природженого сколіозу обумовлена розвитком тяжких деформацій та порушень у функціонуванні внутрішніх органів, а також видимими косметичними дефектами [7, 9].

### Клінічний випадок

Ми представляємо випадок природженого сколіозу у дитини з іншою природженою патологією, специфічною для перинатального періоду, що була виявлена й підтверджена до завершення першого тижня життя дитини. Даний клінічний випадок став частиною власного практичного досвіду лікаря-неонатолога, що проходив стажування в одній із клінік Австрії.

Дитина С. народилась від першої вагітності, I передчасних пологів через природні родові шляхи у терміні 28 тижнів. Вік матері 37 років. Соматичний анамнез матері: гіпотиреоз (приймала еутірокс), багатоводдя. З приводу загрози передчасних пологів жінка була шпиталізована в пологовий стаціонар за день до пологів. Провели антенатальну профілактику РДС кортикостероїда-

ми. Наступного дня розпочалась активна пологова діяльність. Амніотичні води чисті. Передчасні пологи спровокувала загроза – пролабування плідного міхура.

Відразу після народження, зовнішній вигляд дитини привертав увагу: змінені риси обличчя, велика голова з невеликою лицевою частиною черепа та низько розміщеними вухами, виражена деформація грудної клітки та контрактури великих суглобів. Судини пуповини – без аномалій. Затримки внутрішньоутробного розвитку за результатами оцінювання за допомогою центильних таблиць не виявлено: маса тіла при народженні 950 г (>10 - <50 перцентилей), довжина тіла 31 см (>10 - <50 перцентилей), окружність голови 26,3 см, (>10 - <50 перцентилей). Оцінка за шкалою Апгар (хвилини/бали) – 1/4, 5/5, 10/7, рН пуповинної крові 7,32.

Стан дитини при народженні важкий. Відзначався знижений м'язовий тонус, блідо-синюшні шкірні покриви, частота серцевих скорочень становила від 60 до 80 в хвилину, без самостійного дихання. Після короткої санації ротоглотки розпочали СРАР-терапію, але бажаного ефекту даний вид респіраторної підтримки не забезпечив, у зв'язку з чим провели інтубацію трахеї (на третій хвилині життя) з наступним введенням сурфактанту.

У розгорнутому аналізі крові на першу добу життя відмічались незначне зниження гематокри-ту, біохімічні показники, що визначались не виходили за межі норми: лейкоцити 16 850 / мкл, гематокрит 42,2 %, тромбоцити 232 000 / мкл, С-реактивний протеїн 5,3 мг/л, креатинін 0,51 мг/дл, сечовина 59 мг/дл. На 10 добу життя: лейкоцити 13750 / мкл, гематокрит 37,3 % (прогресування зниження показника), тромбоцити 584,000 / мкл, сечовина 48 мг / дл, креатинін 0,23 мг/дл.

При проведенні УЗД органів черевної порожнини було виявлено двосторонній гідронефроз II-III ступеню та помірно збільшену печінку.

Патологічні зміни були виявлені на МРТ головного мозку та хребта на сьому добу життя: внутрішньошлуночковий крововилив III ступеня, ознаки перивентрикулярної лейкомаляції з дискретними крововиливами в ділянці спинного мозку.

За результатами нейросонографії, проведеної на 10 добу життя, відзначалась виражена щільність в перивентрикулярній ділянці, в правій півкулі більше, ніж у лівій, а також перивентрикулярна лейкоенцефаломалія.

За результатом ехокардіографії діагностовано відкрита артеріальна протока 3 мм.

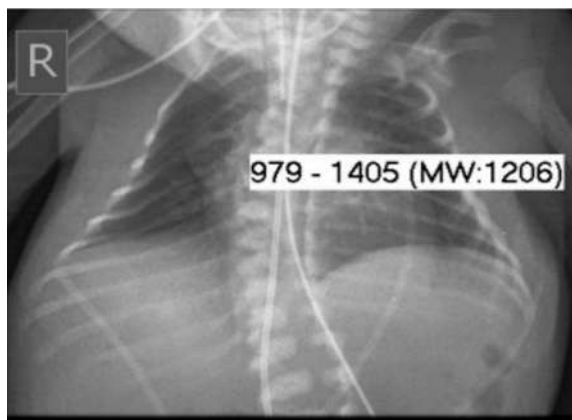
Під час проведення рентгенографії грудної клітки виявили ознаки важкого правобічного природженого сколіозу (рис.1).

Генетичне дослідження. Генетичне консультування проводилося на основі вищезгаданих видимих особливостей. Була висунута припущення, що у дитини необхідно виключити: трисомію 18, псевдотрисомію 18, церебро-окуло-фасціоскелетний синдром з мутацією гену ERCC6.

Первинне генетичне дослідження не виявило жодних доказів наявності трисомії 13, 18 або 21 та псевдотрисомії 18. Цитогенетичний каріотип був нормальним: 46 XX. Матриксна порівняльна геномна гібридизація не змінена. Було прийняте

рішення продовжити генетичне з'ясування причин важкого природженого сколіозу.

Складовими лікувальних втручань у дитини були ШВЛ, антибіотикотерапія, симптоматичне лікування. З метою лікування відкритої артеріальної протоки, дитина отримувала індометацин, після чого був застосований ібупрофен.



**Рис.1. Рентгенограма грудної клітки дитини з важкою формою природженого сколіозу. На рентгенограмі видно деформовану, дзвоникоподібну грудну клітку, потовщені ніжки дуг грудних хребців, широкий, в поперековому відділі, хребцевий канал**

Екстубація і припинення проведення респіраторної терапії були неможливими через повну відсутність самостійного дихання і прогресування дихальних розладів.

Первинна мета терапії природженого сколіозу – попередити розвиток важкої деформації, не чекаючи поки важка деформація розвинеться, тільки тоді зробити складну і небезпечну операцію. У даному випадку важкого природженого сколіозу з яскраво вираженими проявами деформації хребта, поєднання кількох нозологічних одиниць, специфічних для перинатального періоду новонародженої дитини з екстремально малою масою тіла при народженні взаємообтяжували перебіг один одного, що призвело до летального завершення.

Під час лікування й обстеження дитини батьки неодноразово залучались до обговорення ймовірних причин важкості стану дитини й подальшого прогнозу. Лікарі отримали від батьків згоду на паліативну допомогу. На 18-ту добу життя дитина померла в присутності батьків.

Остаточний клінічний діагноз: Exitus letalis. Респіраторний дистрес-синдром новонародженого. Важкий природжений сколіоз. Дизморфний синдром. Внутрішньощлуночковий крововилив III ступеня, ознаки перивентрикулярної лейкомаляції з дискретними крововиливами в ділянці спинного мозку. Анемія недоношених. Метаболічні порушення: гіперкаліємія. Недоношеність 28 тижнів.

Аналізуючи особливості діагностики, клінічного перебігу й завершення представленого клінічного випадку, впливають кілька важливих аспектів, які потрібно пам'ятати команді лікарів, які забезпечують медичну допомогу і супровід.

Перше – це виконання заходів щодо профілак-

тики спадкової патології: первинної, вторинної, третинної. Під первинною профілактикою розуміють дії, спрямовані на попередження зачаття хворої дитини. Реалізується первинна профілактика шляхом планування народження дитини і покращення умов життя людей. Планування народження дитини включає три основні позиції: 1) оптимальний репродуктивний вік – 21-35 років; 2) відмова від народження у випадках високого ризику спадкової і природженої патології при відсутності надійних методів допологової діагностики, лікування, адаптації і реабілітації хворих; відмова від народження у шлюбі з кровними родичами і між двома гетерозиготними носіями патологічного гену [1].

Вторинна профілактика природжених вад розвитку реалізується шляхом переривання вагітності у випадку високої ймовірності загибелі плоду або пренатально діагностованої хвороби. Основою для елімінації ембріону або плода є спадкове захворювання. В нашій країні штучне переривання вагітності дозволено тільки до 22 тиж. вагітності, здійснюється відповідно до Переліку підстав, за наявності яких можливе штучне переривання вагітності, термін якої становить від 12 до 22 тижнів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 15.02.2006 N 144 ( 144-2006-п ) "Про реалізацію статті 281 Цивільного кодексу України".

Значно менше було б перинатальних втрат і наслідків, асоційованих з важкими аномаліями розвитку плода, якщо внести зміни до Постанови Кабінету Міністрів від 15 лютого 2006 р. № 144 «Про реалізацію статті 281 Цивільного кодексу України» і дозволити переривання вагітності після 22 тиж. у випадках важкої аномалії розвитку плода, яка призведе до важкої фізичної або розумової інвалідизації дитини або смерті дитини, незважаючи на висококваліфіковану медичну допомогу в установах третинного рівня. В таких випадках проведення експертної автопсії та генетичного аналізу має бути обов'язковим.

Третинна профілактика – корекція проявів патологічних генотипів. Третинна профілактика застосовується як при спадкових захворюваннях, так і при хворобах із спадковою схильністю. З її допомогою можна досягти повної нормалізації або зниження проявів патологічного процесу [1].

Профілактика спадкової хвороби може бути повною і ефективною, якщо в зиготу буде вбудований ген, функція якого замінить мутантний. Способи щодо корекції генів в клітинах зародка вже створюються. Це і розшифровка геному, і розробка методів направленої хімічного мутагенезу [1, 2].

Все ж таки, нині визначальна роль в комплексі заходів з профілактики природжених і спадкових захворювань сьогодні належить пренатальній діагностиці, що дозволяє попереджати народження дітей з важкими неконтрольованими вадами розвитку, соціально значимими смертельними генними і хромосомними захворюваннями, зменшуючи, таким чином, тягар популяції. Медико-генетичний підхід до профілактики спадкової патології, шляхом елімінації генетично-дефектних ембріонів заміняє спонтанний аборт як природне явище

і дозволить попередити важке захворювання не тільки в конкретного індивіда, але й у всіх наступних поколіннях.

Команді медичного персоналу, що буде забезпечувати медичну допомогу дитині з важкою природженою, комбінованою патологією необхідно обговорити питання паліативної допомоги. Завжди слід використовувати етичну рефлексію під час обговорень і в момент прийняття рішень. Якщо наявні природжені аномалії розвитку асоціюються з майже стовідсотковою ранньою смертністю або критично високим рівнем важкої захворюваності (інвалідності) в небагатьох дітей, які виживуть – це є одним з показань до проведення паліативної допомоги. У випадках непевного прогнозу, сумнівних шансів виживання і значного ризику важких віддалених наслідків необхідно підтримувати бажання батьків дитини. Якщо ж батьки приймають рішення про забезпечення дитині паліативної допомоги, реанімаційні заходи не розпочинають, проводять паліативну, «комфортну допомогу», мета якої покращити якість життя пацієнтів та їхніх родин, які стикнулися з проблемами, пов'язаними зі смертельними захворюваннями, через профілактику і полегшення страждань шляхом раннього виявлення, точної оцінки і корекції болю й інших проблем, фізичних, психосоціальних і духовних.

Лікуючий лікар усвідомлює, що вирішення проблеми якості життя дитини – це не його завдання, тож він почувається зобов'язаним вжити всіх доступних заходів для підтримки життя. Важливу роль у прийнятті рішень щодо тактики і стратегії лікування новонароджених відіграють батьки. В описаному випадку батьки брали безпосередню участь у спостереженні, наданні медичної допомоги дитині, що надзвичайно важливо для повного розуміння того, що відбувається з дитиною, як вона реагує на допомогу. Постійна безперешкодна присутність батьків біля дитини

дозволяє безсумнівно прийняти неминучість того, що відбувається з їхньою дитиною. Висловлюючи власні переконання, з юридичної точки зору вони виступають як законні представники своєї дитини. Воля батьків повинна бути важливою точкою відліку у прийнятті терапевтичних рішень, однак, за умови, що вона є свідомою і ґрунтується на отриманій вичерпній інформації про всі можливі дії медичних працівників із зазначенням не лише сприятливих, а і несприятливих наслідків у довгостроковій перспективі життя хворого новонародженого. До підготовки батьків для прийняття тяжких життєвих подій, пов'язаних з народженням хворої дитини та рішень, оптимальних для кожної конкретної ситуації, необхідно залучати авторитетних осіб з медичною, психологічною, духовною освітою, а також батьків, які пережили подібну життєву ситуацію. Спільно, на етапі генетичного консультування, пренатальних консилиумів необхідно допомогти батькам прийняти рішення вибору: «маленького горя» чи «живої трагедії тривалого проміжку життя», медаборт за медичними показаннями чи народження дитини з тяжкими природженими вадами, що асоціюються зі смертю дитини; первинна реанімація чи паліативна допомога...

Таким чином, батькам дітей з важким природженим сколіозом, на тлі екстремально малої маси тіла при народженні, необхідно роз'яснити заходи, що попередять народження хворої дитини в майбутньому, з реалізацією, у повному обсязі, складових вторинної профілактики спадкової патології.

Команда лікарів, задіяних до допомоги екстремально недоношеній дитині з важким природженим сколіозом має визначитись через обговорення з батьками про оптимальні складові допомоги такій дитині з точки зору прогнозу та гуманності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

### Література

1. Акуленко ЛВ, Козлова ЮО, Манухин ИБ. Дородовая профилактика генетической патологии плода. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 256 с.
2. Джонс КЛ. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: атлас-справочник: пер. с англ. Москва: Практика; 2011. 998 с.
3. Про затвердження інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених. Наказ МОЗ України від 29.03.2006 р. № 179 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2006 [цитовано 2022 Січ 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0427-06#Text>
4. Про затвердження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні. Наказ МОЗ України від 28.03.2014р. № 225 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014 [цитовано 2022 Січ 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text>.
5. Дольницький ОВ, Галаган ВО, Ромадіна ОВ. Природжені вади розвитку. Основи діагностики та лікування. Київ; 2009. 1080 с.
6. Parikh NA, Arnold C, Langer J, Tyson JE. Evidence-Based Treatment Decision for Extremely Preterm Newborns. *Pediatrics*. 2010;125(4):813-6. doi: 10.1542/peds.2010-0194
7. Giampietro PF, Raggio CL, Blank RD, McCarty C, Broeckel U, Pickart MA. Clinical, Genetic and Environmental Factors Associated with Congenital Vertebral Malformations. 2013;4(1-2):94-105. doi: 10.1159/000345329
8. Giampietro PF. Genetic Aspects of Congenital and Idiopathic Scoliosis. *Scientifica (Cairo)* [Internet]. 2012[cited 2021 Dec 21]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2012/152365/> doi: 10.6064/2012/152365
9. Вікіпедія. Сколіоз [Інтернет]. 2021[оновлено 2022 Січ 15; цитовано 2022 Січ 25]. Доступно: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Сколіоз>
10. Mednews. Природжений сколіоз хребта. [Інтернет]. [цитовано 2022 Січ 10]. Доступно: <http://mednews.in.ua/home/ortopedija-i-travmatologija/23308-prirodzhenij-skolioz-hrebt>
11. Arlet V, Odent Th, Aebi M. Congenital scoliosis. *Eur Spine J*. 2003;12(5):456-63. doi: 10.1007/s00586-003-0555-6

ISSUES OF THE TEAM OF DOCTORS INVOLVED IN ASSISTANCE  
AN EXTREMELY PREMATURE INFANT WITH CONGENITAL SCOLIOSIS  
(CLINICAL CASE)

*O. Shlemkevich, M. Kiselova*

Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
(Lviv, Ukraine)

**Summary.** The number of newborns who already have various malformations at birth is, according to WHO data, 2.5-3%. Almost 1% of them are manifestations of monogenic diseases, about 0.5% - chromosomal diseases, 1.5-2% are caused by congenital malformations (CM) caused by the influence of adverse factors of exogenous and endogenous origin. The frequency of CM increases by the end of the first year of a child's life and reaches 5-7% due to the manifestations of undiagnosed malformations of vision, hearing, nervous and endocrine systems at birth. The estimate of the incidence of congenital spinal abnormalities in the general population is 0.13-0.5 / 1000 newborns. About 10-12% of children have scoliosis. In some children, this pathology is congenital and refers to complex neonatal pathologies of spinal malformations.

The relevance and priority of issues of prevention and early treatment of congenital scoliosis are due to the development of severe deformities, disorders in the internal organs, as well as cosmetic defects.

The article describes a clinical case of congenital scoliosis in a prematurely born child with another congenital pathology specific to the perinatal period, which was detected and confirmed before the end of the first week of the child's life: respiratory distress syndrome of the newborn, intraventricular hemorrhage grade III, signs of periventricular leukomalacia with discrete hemorrhages in the spinal cord, dimorphic syndrome, anemia of premature babies, metabolic disorders (hyperkalemia), prematurity is 28 weeks.

The description of this clinical case raised topical questions that inevitably arose from a team of doctors who were involved in the medical care of a child with extremely low birth weight. The components of primary, secondary, and tertiary prevention of the development of hereditary pathology are identified, both at the stage of pregnancy planning and in the prenatal period. The defining role in the complex of measures for the Prevention of congenital and hereditary diseases today belongs to prenatal diagnostics, which makes it possible to prevent the birth of children with severe uncontrolled malformations, socially significant fatal genes, and chromosomal diseases. When providing medical care to children with severe congenital, combined pathology, it is important to discuss the issue of providing palliative care to children.

An integral part of making therapeutic decisions about the type and method of medical care for a child is to consider the will of the parents, provided that the opinion of the parents is conscious and based on the comprehensive information received about all possible actions of medical professionals, indicating not only conducive but also adverse consequences in the long term of the life of the sick newborn.

**Keywords:** Newborns; Congenital Scoliosis; Spinal Defects; Prevention.

**Контактна інформація:**

**Кисельова Марія Миколаївна** – доктор медичних наук, завідувачка кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

**E-mail:** drmaria@online.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/Q-6735-2016>

**Contact Information:**

**Mariia Kiselova** – PhD, MD, prof., Chief of the Department of Pediatrics and Neonatology Faculty of Postgraduate Education Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

**E-mail:** drmaria@online.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/Q-6735-2016>

## НОВИНИ ПАЦІЄНТСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ / NEWS OF PATIENT ORGANIZATIONS

### ДІТИ З ФЕТАЛЬНИМ АЛКОГОЛЬНИМ СИНДРОМОМ (ФАС)/ФЕТАЛЬНИМ АЛКОГОЛЬНИМ СПЕКТРОМ ПОРУШЕНЬ (ФАСП) – ЦЕ СТОСУЄТЬСЯ ВСІХ НАС

Ще 4 роки тому я, Ольга Большова, засновниця організації «Діти з ФАС» нічого не знала про фетальний алкогольний синдром (ФАС), а тим більше про фетальний алкогольний спектр порушень (ФАСП).

Більше того, не усі українські лікарі знали про ФАС і ФАСП. У моєї всиновленої дитини не було діагностовано ФАС до 4 років, хоча вона мала ознаки відразу після народження. Однак ні лікар акушер-гінеколог, ні неонатолог, ні педіатр, а ні невролог не розпізнали в той час ознак пренатального впливу алкоголю. Таким чином ми втратили час і не отримали допомоги з раннього втручання.

Коли я зрозуміла, що моя дитина в 2 роки має затримку розвитку, то почалися постійні походи до лікарів, які казали, що в дитини педагогічна запущеність, затримка мовлення, затримка психічного розвитку, гіперактивність, порушення метаболізму і вже з цього часу ми почали лікування в генетиків, психіатрів та відвідували щоденні заняття з корекційними спеціалістами.

Я все ще думала (бо мені казали так деякі лікарі), що моя дитина дожене своїх однолітків і тому всі свої зусилля я спрямувала на роботу з найкращими дитячими спеціалістами дефектологами, логопедами, поведінковими спеціалістами, реабілітологами тощо. Ми займалися сенсорною інтеграцією, нейрокорекцією, ігротерапією, музичною терапією, іпотерапією, психомоторним розвитком. Звісно заняття давали свої результати, але причину затримки розвитку я так і не знала.

Щоб найкраще допомогти дитині батькам потрібно мати ресурс. Психологічно найлегше мамі отримати підтримку в сім'ї та в колі однодумців. Тому я стала спілкуватися у батьківських групах в фейсбуці, які об'єднувалися навколо теми аутизму (це було найближче до порушень, які мала моя дитина, хоч власне аутизму не мала). Так я попала на міжнародну конференцію з аутизму, на якій американська лікар-педіатр оглянула мою дитину і сказала, що в її практиці було чимало таких дітей і порушення, які є в моєї дитини, швидше за все, пов'язані в пренатальним впливом алкоголю. Так я дізналася про ФАСП.

Я досить швидко прочитала всю інформацію, яка була на той час про ФАСП українською мовою, але нічого не знайшла про успішні стратегії лікування і виховання таких дітей в Україні, хоча англійські джерела давали багато таких матеріалів. Тоді створила групу в фейсбуці, щоб мати змогу спілкуватися з іншими батьками, які виховують дітей з ФАС. Всі батьки говорили про однакові проблеми – більшість дітей не діагностовані, немає чіткості, хто має поставити діагноз і що далі з цим робити, як бути з проблемами в навчанні, поведінці тощо.

Практичним кроком до того, щоб спромогтися вирішити ці та інші проблеми навколо теми ФАСП, стало заснування ГО «Діти з ФАС – це стосується всіх НАС».

У перші місяці робота велася навколо згуртування батьківської спільноти та визначення основних проблемних моментів. Тому пріоритетним

завданням для організації стало почати публічно говорити про ФАСП і висвітлювати цю тему в ЗМІ. Очевидним чином з'явилася потреба в широкому просвітництві. Наша ціль – запобігання фетального алкогольного спектру порушень та допомога дітям з ФАС та ФАСП стати успішними повноцінними членами суспільства.

Ми хочемо, щоб кожна дитина з ФАС та ФАСП зростала в атмосфері сприйняття, розуміння і підтримки з боку сім'ї та суспільства. А це можливо лише тоді, коли діти будуть діагностовані і будуть мати змогу отримувати відповідну допомогу.

Як відомо, ФАСП – це спектр порушень – цей термін використовується для опису впливу алкоголю на мозок та організм дитини, що перебувала в утробі, тому немає двох однакових дітей із ФАСП. Більше того, труднощі, яких зазнають діти з ФАСП, часто приховані від інших. Оскільки ми не можемо побачити фізичні зміни мозку або зміни у функціонуванні мозку, то ФАСП називають станом із «невидимими порушеннями».

Зараз у нашій батьківській спільноті близько 400 батьків, які виховують дітей з ФАСП. Найчастіші прояви порушень, які ми бачимо у наших дітей наступні:

**ВИКОНАВЧА ФУНКЦІЯ** – слабка організованість, складність постановки та досягнення цілей, вузьке мислення, невміння застосовувати знання на практиці, важко визначити причинно-наслідковий зв'язок...

**КОГНІТИВНА СФЕРА** – труднощі у навчанні (особливо важко дається математика), повільна обробка інформації, труднощі із запам'ятовуванням, проблеми з узагальненням, прямолінійність, труднощі з розумінням абстрактних понять (гроші, час), читанням, письмом...

**МОТОРНІ ФУНКЦІЇ** – незграбність, погано розвинена дрібна і крупна моторика, труднощі з письмом, малюванням...

**ПОВЕДІНКОВА СФЕРА** – розлади поведінки (розлад дефіциту уваги та гіперактивності (РДУГ), опозиційно-викличний розлад, розлад прихильності, тривожний розлад), розлад сну, проблеми зі зчитування соціальних сигналів, схильність до емоційного перевантаження, імпульсивні дії, вразливість до тиску однолітків, погане розуміння особистого простору...

**СОЦІАЛЬНА СФЕРА** – наївні, довірливі, відсутність страху перед чужими, мають вікову незрілість, поверхневе неглибоке спілкування (важко організувати свої думки в логічну послідовність), часто мають проблеми з мовленням, конфабуляцією, персеверацією...

**СЕНСОРНА СФЕРА** – надмірна або недостатня чутливість до: смаків, запахів, дотиків, зору, слуху, вестибулярні порушення та порушення пропріоцепції. Дитина може часто переціплятися, падати, не відчуває силу стиснення, або навпаки гіперчутлива. Більшість дітей з ФАСП дуже люблять обійматися, але є й такі, які уникають цього.

Якщо такі симптоми ігнорувати або застосовувати неправильні підходи до вже існуючих порушень, то в дітей з'являються ще більші труднощі



в зв'язку із невідповідністю між потребами дитини, його рівнем функціонування та середовищем. Це може проявлятися через руйнівну поведінку, проблеми в школі, низьку самооцінку, високу тривожність, труднощі з вибором друзів.

Що може допомогти нашим дітям?

- Раннє розпізнавання та діагностика (гінеко-



лог, акушер, неонатолог, педіатр, генетик, невролог, психіатр, психолог...)

- Раннє втручання

- Робота зі спеціалістами (психолог, поведінковий корекційний педагог, логопед, дефектолог, фізіотерапевт, нейропсихолог) з дітьми будь-якого віку

- Навчання лікарів по діагностиці ФАСП

- Впровадження протоколів по розпізнаванню ФАСП для дітей різного віку



- Створення комплексної програми по ФАСП (хто, де, як діагностує, маршрутний план для лікарів, батьків та інших спеціалістів по роботі з дітьми з ФАСП)

- Створення центрів ФАСП в Україні
- Доступ до ліків, які добре зарекомендували себе в інших країнах для дітей з ФАСП (напр. Dexamphetamine, Lisdexamfetamine, Dexedrine, Methylphenidate, Guanfacine)
- Адапована навчальна програма для дітей в школі (мінімум навантаження), розуміння вчителів.



Що можуть лікарі поради́ти батькам дітей з ФАСП?

- Створити безпечне середовище для дитини вдома і в школі
- Мати індивідуальний підхід до дитини – не порівнювати її з однолітками
- Встановлення реалістичних очікувань від дитини у відповідності до її порушень – не вимагати від них багато
- Знизити стресові ситуації в сім'ї і в школі
- Давати чіткі інструкції дитині
- Забезпечити постійний нагляд за дитиною
- Багато хвалити дитину: маленькі успіхи – підкріплювати, а відсутність успіхів – не оцінювати
- Орієнтуватися не на хронологічний вік дитини, а на реальний вік її розвитку
- Відокремити поведінку дитини від особистості дитини. Думайте про поведінку як про симптом невидимої інвалідності.
- Варто вчити дитину саморегуляції (дихати, присідати, випити води...)
- Перенаправляти поведінку дитини з неприйнятної на більш прийнятну (не просто заборонити, а перенаправити)

Діти з ФАСП мають багато сильних сторін. Кожна дитина унікальна і здатна досягти успіху з підтримкою відповідальних дорослих (батьків, опікунів, лікарів, вчителів, соц. працівників, громади тощо).

Діти з ФАСП часто є говіркими, артистичними, музичними, дружелюбними, щедрими, готові допомагати, гарно ладять з малими дітьми і тваринами, швидко пробачають.

Це наші діти, їх багато і вони потребують нашої допомоги.

**Більше про особливості і роботу з дітьми з ФАСП можна дізнатися на ресурсах:** <https://fasdunited.org/>  
**Сторінка ГО «Діти з ФАСП»**

<https://www.facebook.com/FAS.Ukraine>

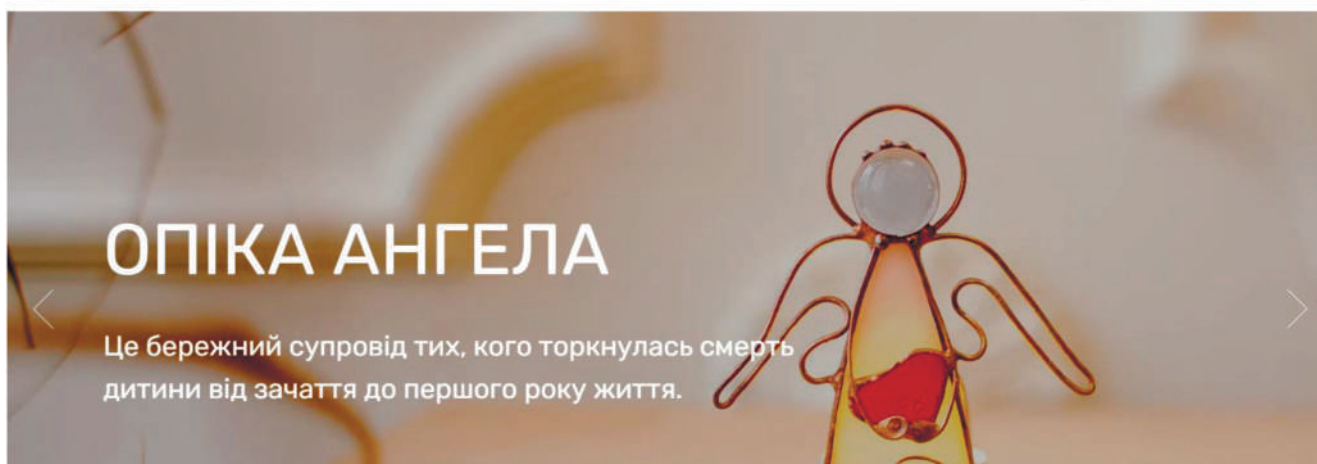
**Сторінка групи для батьків і спеціалістів «Діти з ФАСП»**

<https://www.facebook.com/groups/768041696951260>

**Канал про розвиток дитини з ФАСП -**

[https://www.youtube.com/channel/UC-OP\\_NrKJ01KKuyvX5710rA](https://www.youtube.com/channel/UC-OP_NrKJ01KKuyvX5710rA)

**e-mail:** [fasukraine@gmail.com](mailto:fasukraine@gmail.com)



## «ОПІКА АНГЕЛА» - БЕРЕЖНИЙ СУПРОВІД ТИХ, КОГО ТОРКНУЛАСЬ СМЕРТЬ ДИТИНИ ВІД ЗАЧАТТЯ ДО ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

«ОПІКА АНГЕЛА» – волонтерська організація, створена батьками, які втратили дітей для підтримки тих, хто проходить через такий важкий час зараз чи пережив втрату раніше.

На жаль, за різними статистичними даними, кожна четверта вагітність закінчується втратою. Ми не можемо запобігти цьому, але хочемо стати опорою для батьків та дотичних сторін, які проходять через таке горе. Ми надаємо підтримку за принципом «рівний – рівному», тобто батьки, які пережили втрату раніше, прожили горе та пройшли спеціальне навчання, підтримують тих, хто зараз на шляху проживання горя.



До нас можуть звертатись жінки, які пережили втрату дитини через позаматкову вагітність, викидень, завмерлу вагітність, переривання вагітності за медичними показами, антенатальну загибель дитини, неонатальну смерть або синдром раптової смерті немовляти; якщо втрата сталась нещодавно або вже пройшло багато часу; ті, хто відчуває потребу у підтримці, бажання говорити про свою дитину, свої емоції та почуття та готові розділити свій шлях з іншими батьками; а також спеціалісти, які працюють із сім'ями у горі: медичні працівники, доули та інші спеціалісти.

«Опіка Ангела» заснована у серпні 2019 року та свій досвід переймає від організації Британії та Австралії, де система підтримки батьків розвивається з 1980 року та є імплементованою у всіх медичних

установах, а також, де є підтримка для батьків після того, як вони покинуть медичну установу.

Першим кроком було створення інформаційного ресурсу для батьків, адже на той час в Україні про тему втрати дитини не було достатньо інформації. Ані батьки не знали, як діяти, як проживати горе, а ні лікарі не мали у відкритому доступі інформації щодо того, як вони можуть надавати підтримку.



Сьогодні найбільшим досягненням «Опіки Ангела» є те, що кожна жінка в Україні, яка зіткнулась з гірким досвідом втрати, може отримати гідну, якісну підтримку у проживанні горя безкоштовно; що кожен медичний працівник та спеціаліст, хто працює з батьками у горі, може у вільному доступі отримати інформацію, як саме працювати з такими сім'ями.

Ми почали долати стигму. Понад 2000 спеціалістів отримали посібник по роботі з батьками у горі «Прощання з Ангелом», а ще понад 700 завантажили її онлайн версію, 2 медичні установи в Україні впровадили систему підтримки батьків. Понад 300 сімей за весь час існування організації пройшли групи підтримки, а майже 1000 сімей пройшли онлайн програму психологічної підтримки «Бути батьками Ангела».

«Я – травматерапевт і, коли працюю з людьми, що пережили втрату, відчуваю як їм бракує додаткової підтримки. Формат «рівний рівному» працює не лише завдяки тому, що ведучі самі мали досвід



втраги. Дуже важливо також, що в таких групах немає ієрархії, що дозволяє учасникам сформуванню особливу довіру один до одного. «Своїй людині» легше ставити «незручні питання», бо немає страху, що тебе не зрозуміють. Психіка людей, які проживають горе, працює трохи інакше: людині здається, що все життя проходить начебто «за стіною». І звідти, «з-за стіни», важко приймати підтримку і допомогу. А у форматі «рівний рівному» підтримка йде «зсередини», «з цього боку стіни». Таку допомогу легше прийняти - травматерапевтка, тренерка ведучих груп підтримки, Ксенія Віттенберг.

#### ОСНОВНІ ПРОСЬБИ:

1) Для батьків: <https://angelscare.org.ua/forparents>

2) Для медичного персоналу: [https://angelscare.org.ua/for\\_professionals](https://angelscare.org.ua/for_professionals)

3) «Прощання з Ангелом» - рекомендації при роботі з перинатальними та неонатальними втратами для медичних працівників, доул та всіх, хто професійно працює з потерпілими батьками. Брошура «Прощання з Ангелом» доступна безкоштовно в електронному виді або її можна замовити разом із інформаційними матеріалами для медичних установ безкоштовно.

#### Завантажити електронну версію:

<https://angelscare.org.ua/getbrochure>

#### Замовити друковані матеріали

#### для медичної установи:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfRvYMXyTnDd9k5PD4rdgScCLezRARdXC6WOGI0saLG3V-GMQ/viewform>

4) Впровадження системи підтримки батьків в перинатальних та неонатальних центрах України.

Втрата дитини у вагітності, пологах або за короткий час після них – це травматичний досвід, який призводить до ускладненого процесу горювання.

Наслідки для батьків: соціальна ізоляція, клінічна депресія, суїцидальні думки, розлучення, погіршення догляду за іншими дітьми у сім'ї, залежності, емоційна спустошеність, психологічне непліддя.

Наслідки для лікарів: професійне вигорання, емоційна спустошеність, постійна ретравматизація якщо є власний непрожитий досвід втрати, залежності, втрата відчуття емпатії та співпереживання, бажання уникати та не взаємодіяти з пацієнтами в горі, відчуття вини, безсоння, депресія.

Ми на ранніх етапах травматичного досвіду вчимо надавати підтримку лікарів та надаємо допомогу батькам, щоб запобігти ускладненому горюванню та його наслідкам, допомогти прожити горе та повернутися до повноцінного життя.

Детальніше про впровадження системи підтримки:

<https://angelscare.org.ua/traininghc>

5) «Коло турботи» - серія вебінарів по профілактиці професійного вигорання медичних працівників та роботи з пацієнтами, які переживають втрату дитини під час вагітності, пологів або за короткий час після них.

#### Посилання на вебінари:

<https://eduzerone.com/kolo-turboti-yak-pracyuvati-z-batkami-kotri-perezhyvayut-perinatalnu-vtratu-44db307e>

#### ЯК МИ ДОПОМАГАЄМО ЖІНКАМ ТА ХТО МОЖЕ ДО НАС ЗВЕРНУТИСЯ?

Першим кроком у проживанні горя є усвідомлення: я не одна, я впроважуюсь. Вже самим існу-

ванням «Опіка Ангела» ми допомагаємо багатьом жінкам усвідомити, що вони не одні у своєму горі, що цей біль не буде вічним і що все, що вони зараз відчують, - є нормальним. <https://www.facebook.com/groups/2209907845995019>



Жінки можуть долучитись до закритої спільноти батьків, де у будь-який час доби можуть отримати підтримку від таких же мам, як вони.

Також, один раз на місяць, у нас проходять безкоштовні групи підтримки, відкриті і для жінок і для чоловіків. Є окремо групи для жінок, які пережили втрату дитини у першому триместрі, для мам та татів, які пережили втрату дитини у будь-який термін вагітності та до року життя, а також групи для підтримки жінок на шляху вагітності після втрати.

Посилання: <https://angelscare.org.ua/supportgroups>

Для тих, хто не готовий поки говорити та ділитись власними переживаннями, працює онлайн програма психологічної підтримки, розроблена батьками та психологами, які мали досвід втрати. Цю програму можна проходити самостійно або із партнером. Там розкрито теми горя, стосунків, турботи про тіло та теми вагітності після втрати.

Посилання: <https://angelscare.org.ua/online-support>

Інформаційний блог: <https://angelscare.org.ua/blog>

#### Як нам допомогти (фінанси/волонтерство)?

«Опіка Ангела» є волонтерською організацією та не має, на жаль, донора або спонсора. Підтримка є можливою завдяки благодійним внескам батьків, які пережили втрату дитини, отримали підтримку та зараз фінансово підтримують організацію. Також дуже часто до підтримки організації долучаються друзі та близькі тих, хто пережив втрату. Щоб підтримати організацію, можна оформити щомісячну підписку на добро у нас на сайті: <https://angelscare.org.ua/donate>

Також ми завжди запрошуємо волонтерів до організації. Нам потрібна допомога із СММ та комунікацією, а також із адміністративними завданнями.

#### Рекомендовані посилання на сайт та соціальні мережі:

<https://angelscare.org.ua/>

<https://www.facebook.com/angelscareua>

[https://www.instagram.com/angels\\_care\\_ua/](https://www.instagram.com/angels_care_ua/)

[https://www.instagram.com/angels\\_care\\_ua/](https://www.instagram.com/angels_care_ua/)

Фото та лого:

<https://drive.google.com/drive/folders/1lzy-iK08MB2WqPoikOD5GBdMzZ2Wg8K6?usp=sharing>

---

---

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ  
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ  
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»  
2022 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 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 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, 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 прийнятну назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля

– по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

**Важливо!** Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською 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 абревіатури 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.slovnyk.ua/services/translit.php>.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

При складанні пристейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безшовних 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 англomовним 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, підготовки та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

**Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:**

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:**

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

**Листування з питань видавничої діяльності:**

**Контактна адреса:**

Проф. Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Контактний телефон:** +38 (050) 6189959

**Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»:** 89773.

**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 нарядковий цифровий індекс: <sup>1</sup>.**

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

**Наприклад:**

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс<sup>1</sup>

**Наприклад:**

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.<sup>2</sup>

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньо текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

**Наприклад:**

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".<sup>1(c23)</sup>

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

**Наприклад:**

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies <sup>1,5-7</sup> have suggested that...

**Упорядкування списку використаних джерел**

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

**Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел**

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначати скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англomовні: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals><sup>21</sup>
- україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU\\_3582\\_2013.pdf](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf)<sup>1</sup>

	<b>СХЕМА</b>	<b>ПРИКЛАД</b>
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6.  Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75.  Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ильченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9.  Baturyn SA, Diachenko NKh, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: <a href="http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255">http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255</a>  Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: <a href="http://radio.kpi.ua/article/view">http://radio.kpi.ua/article/view</a>  Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: <a href="http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872">http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872</a> DOI: 10.1177/0363546512458223  Польшиков КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82–3. Доступно: <a href="http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029">http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029</a> DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.  *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.  Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с.  Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.  *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p.  Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33.  Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: <a href="http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&amp;template=#toc">http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&amp;template=#toc</a> DOI: 10.1036/0737302658  Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: <a href="http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820">http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820</a>
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 P.  ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З НЕСКІНЧЕННОЮ ПІСЛЯДІЄЮ [ДИСЕРТАЦІЯ]. ЧЕРНІВЦІ: ЧЕРНІВ. НАЦ. УН-Т; 2014. 68 с.  SHVACHKA MT. VLASTYVISTI ROZVIAZKIV SKHOLASTYCHNYKH DYFERENTSIALNO-FUNKTSIONALNYKH RIVNIANY Z NESKINCHENOIU PISLIADIEIU [DYSERTATSIIA]. CHERNIVTISI: CHERNIV. NATS. UN-T; 2014. 68 s.
Автореферат (онлайн) чи дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: <a href="http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0">http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0</a>  Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: <a href="http://www.disslib.org/analitychni-ta-statystychni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html">http://www.disslib.org/analitychni-ta-statystychni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html</a>
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал.  або  Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50.  Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20.  Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.  Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

**Матеріал опубліковано з видання:** Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	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: <a href="http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA">http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA</a>  Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: <a href="http://sit.nouu.org.ua/article/view/37210">http://sit.nouu.org.ua/article/view/37210</a>  Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: <a href="http://www.abms.org/publications.asp">http://www.abms.org/publications.asp</a>  Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: <a href="http://icatt.org.ua/proc/">http://icatt.org.ua/proc/</a>
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: <a href="http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/">http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/</a>  Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: <a href="http://journals.uran.ua/">http://journals.uran.ua/</a>
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: <a href="http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376">http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376</a>  Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: <a href="http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753">http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753</a>
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації.  *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1.  Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10.  Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsk botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv 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.



---

---

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT  
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL  
«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»  
2022**

**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 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 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 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 (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 (separation mark ";").

---

---

4. The text of the article should contain the following parts:  
when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

#### **Regulations concerning copyright**

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted

---

---

to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

**Electronic version of the journal available on the official web-site:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:**

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua).

**Contact phone number of the editor-in-chief of web-site:** +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

**Correspondence concerning publishing activities:**

**Mailing address:**

Hodovanets Yuliya, MD, Professor

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Bukovinian State Medical University

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto: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 – Джус І.В.  
Редагування англійського тексту – Голота Т.В.  
Дизайн – Вашуленко Н.П.  
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 30.03.2022 р.  
Формат 64Х90/9.

Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.  
Друк офсетний. Ум-друк. арк. 17.0 Тираж 500 пр.  
Вартість журналу 55 грн.

Віддруковано: ТОВ "ПРИНТ МЕДІА".  
03142, м. Київ, вул. Академіка Кржижановського, 4  
тел.: (044) 456-19-82  
факс.: (044) 456-19-86

Видавництво «КЖД «Софія» Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.