



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

89773

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T.XI, № 3(41), 2021

DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021



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.

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

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: Neonatologîa, 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. Рудневої, 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 – Горовенко 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 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 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:

Аверін В.І. (м. Мінськ, Беларусь)
Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Левицька 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 С.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)
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)
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. Бишкек, 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)
Починко 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 №1 від 26 серпня 2021 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, web-сайт OpenJournalSystems (OJS).

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

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

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються
в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій»

Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів

(International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): <http://www.icmje.org/>





Шановні колеги!

Всесвітня пандемія COVID-19 не відпускає всіх нас і, нажаль, продовжує вносити корективи у наше життя. Напередодні третьої хвилі захворюваності уся українська педіатрична наукова і практична спільнота в очікуванні XV Конгресу педіатрів «Актуальні проблеми педіатрії», який відбудеться під егідою Національної академії медичних наук України, МОЗ України, Асоціації педіатрів України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», НМУ ім. О.О. Богомольця 12-13 жовтня 2021 року у м. Києві. Дійсно, на сьогодні є багато гострих проблем не тільки в роботі неонатологічної служби, але й в організації медичної допомоги дітям в умовах пандемії, а також на тлі катастрофічного браку фахівців в Україні. Сподіваємось, що усі ці питання будуть обговорюватися на щорічному науковому заході педіатричної спільноти. А ми з вами продовжуємо сумлінно працювати, надаючи висококваліфіковану медичну допомогу нашим маленьким пацієнтам, долаючи усі виклики сьогодення.

Продовжується життя і нашого журналу, на сторінках якого висвітлюються найбільш важливі та актуальні питання в неонатології, неонатальній хірургії, акушерстві та гінекології, педіатрії та медичній генетиці, обговорюються результати вітчизняних наукових досліджень та сучасні дані світової літератури, представлені випадки з практики та рекомендації для впровадження. Матеріали часопису допомагають нам розширювати кругозір й підвищувати кваліфікацію медичних фахівців у режимі безперервної дистанційної медичної освіти, що як і раніше сприяє удосконаленню напрямків медичної допомоги дітям в Україні з урахуванням сучасних міжнародних стандартів.

Усім міцного здоров'я та наснаги! Бережіть себе і ваших близьких!

*Головний редактор,
д.мед.н., професор,
Голова Вченої Ради
Буковинського державного медичного
університету МОЗ України
Бойчук Тарас Миколайович*

*Шеф-редактор,
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 Національної медичної академії
України», завідувача відділення неонатології,
Президент Всеукраїнської громадської організації
«Асоціація неонатологів України»,
заслужений лікар України
Знаменська Тетяна Костянтинівна*

ЗМІСТ**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В НЕОНАТОЛОГІЇ
ТА ПЕДІАТРІЇ**

*Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова, І. Е. Кузнецов,
І. В. Ластівка, Т. В. Голота, А. В. Крємезна, В. В. Кривошеєва,
М. В. Обод, І. Г. Самойленко*

ОСОБЛИВОСТІ РОЗШИРЕНОГО СКРИНІНГУ
НА СПАДКОВІ ХВОРОБИ ОБМІНУ РЕЧОВИН
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....5

І. І. Редько

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ
ІННОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ
У ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ.....17

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

А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський

НОВІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ
БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ В ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....21

Ю. Д. Годованець, А. В. Фрунза

ПЕРСПЕКТИВНІ УРИНАРНІ БІОМАРКЕРИ
З ОГЛЯДУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ
ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....27

М. М. Кісельова, А. В. Комар,

О. М. Маланчак, О. В. Поцюрко
АДАПТАЦІЯ ДІТЕЙ У РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ
ПЕРІОДІ, НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ,
ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ НА COVID-19 ПІД ЧАС
ВАГІТНОСТІ (ОПИС ДВОХ ВИПАДКІВ).....34

ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ

О. М. Горбатюк

ЗАЩЕМЛЕНІ ПАХОВІ ГРИЖИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ
І НЕМОВЛЯТ.....41

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

ЧИ Є МАЙБУТНЕ У ПРОБІОТИКІВ В НЕОНАТОЛОГІЇ?
(АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДАНИХ,
ЧАСТИНА 1).....46

С. Бабуч, О. Горбатюк, В. Єремія, В. Петрович

СПОНТАННИЙ РОЗРИВ ПРАВОГО КУПОЛУ
ДІАФРАГМИ ПРИ ЙОГО ЕВЕНТРАЦІЇ
ЯК ПОКАЗАННЯ ДО ХІРУРГІЧНОЇ
КОРЕКЦІЇ У ДИТИНИ
З МЕГАДОЛІХОКОЛОНОМ.....55

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ
ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ
В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ,
ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА
МЕДИЦИНА».....62

CONTENTS**CURRENT ISSUES OF MEDICAL CARE
IN NEONATOLOGY
AND PEDIATRICS**

*T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova, I. E. Kuznietsov,
I. V. Lastivka, A. V. Kremezna, M. V. Obod, I. G. Samoilenko,
V. V. Kryvosheieva, T. V. Holota*

PECULIARITIES OF EXPANDED NEWBORN
SCREENING FOR THE INHERITED METABOLIC
DISORDERS IN PREMATURE NEWBORNS.....5

I. I. Redko

FEATURES OF USING MODERN INNOVATIVE
TECHNOLOGIES IN POSTGRADUATE
EDUCATION.....17

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

A. O. Menshykova, D. O. Dobryansky

NEW APPROACHES TO THE DEFINITION AND
CLASSIFICATION OF BRONCHOPULMONARY
DYSPLASIA IN PRETERM INFANTS.....21

Yu. Hodovanets, A. Frunza

PERSPECTIVE URINARY BIOMARKERS
ACCORDING TO PATHOGENETIC MECHANISMS
OF ACUTE KIDNEY INJURY
IN PRETERM-BORN CHILDREN.....27

M. M. Kiselova, A. V. Komar,

O. M. Malanchak, O. V. Potsyurko
ADAPTATION OF EARLY NEONATAL
CHILDREN BORN FROM MOTHERS
WHO REVIVED COVID-19 DURING PREGNANCY
(DESCRIPTION OF TWO CASES).....34

PEDIATRIC SURGERY

O. M. Gorbatyuk

INCARCERATED INGUINAL HERNIA IN NEWBORNS
AND INFANTS.....41

ANALYTICAL REVIEWS

T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova

DO PROBIOTICS HAVE ANY FUTURE IN
NEONATOLOGY? (ANALYSIS OF THE
LATEST DATA. PART I).....46

S. Babuci, O. Gorbatyuk, V. Eremia, V. Petrovici

SPONTANEOUS RUPTURE OF THE RIGHT
CONGENITAL DIAPHRAGMATIC EVENTRATION
ON THE RIGHT SUBJECTED TO SURGICAL
CORRECTION IN A CHILD WITH
MEGADOLICOCOLON.....55

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION
TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE
MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«NEONATOLOGY, SURGERY
AND PERINATAL MEDICINE».....62

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕДІАТРІЇ / CURRENT ISSUES OF MEDICAL CARE IN NEONATOLOGY AND PEDIATRICS

УДК 616-056.3 – 053.1 – 053.36
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1

*Т. К. Знаменська¹, О. В. Воробйова¹,
І. Е. Кузнєцов², І. В. Ластівка³,
Т. В. Голота¹, А. В. Кремезна²,
В. В. Кривошеєва⁴, М. В. Обод²,
І. Г. Самойленко⁴*

ОСОБЛИВОСТІ РОЗШИРЕНОГО
СКРИНІНГУ НА СПАДКОВІ ХВОРОБИ
ОБМІНУ РЕЧОВИН У ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»¹
(м. Київ, Україна)
Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест»²
(м. Рубіжне, Україна)
Буковинський державний медичний університет³
(м. Чернівці, Україна)
Донецький національний медичний університет⁴
(м. Лиман, Україна)

Резюме

Відносна доля передчасних пологів в Україні складає біля 6%. Передчасно народжені діти знаходяться в групі найбільшого перинатального ризику формування важкої хронічної патології нервової системи та внутрішніх органів. Рівень інвалідизації недоношених дітей у 22 рази перевищує цей показник у дітей, народжених в термін. Біля третини випадків ранньої неонатальної смертності пов'язано із спадковими хворобами обміну речовин (СХОР), які значною мірою порушують адаптацію та виходжування немовлят з ознаками морфо-функціональної незрілості. Ефективність виходжування передчасно народжених дітей залежить від своєчасної діагностики як загальносоматичних, так і рідкісних метаболічних порушень. З огляду на відсутність специфічних симптомів, встановлення діагнозу СХОР при клінічному огляді дитини зазвичай неможливо. Дієвим інструментом виявлення генетично обумовленого дефіциту певних ферментів, що спричиняє СХОР, є розширений скринінг новонароджених (РСН). Практичний досвід виконання РСН свідчить про те, що найбільш складною є інтерпретація його результатів для передчасно народжених дітей з огляду на численні відмінності біохімічних показників їх крові від таких у доношених малюків, які використовуються в якості референтних значень.

У даній статті наведені основні чинники, що впливають на прогностичну значущість результатів РСН у передчасно народжених, зокрема, терміни відбору крові з урахуванням особливостей окремих нозологій, кратність проведення обстежень, вплив гестаційного віку, стан здоров'я матері, супутню патологію, склад сумішей для парентерального харчування тощо. У статті проаналізовано та систематизовано дані та інформацію з другого видання Міжнародної Настанови «Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight and Sick Newborns», 2-nd Ed. CLSI Guideline NBS03, 2019 р., яка презентує консенсусні рішення глобальної команди неонатологів, лікарів-метаболістів та медичних генетиків щодо точності, надійності та термінів лабораторних визначень маркерів СХОР, а також комплексу факторів, які обов'язково слід враховувати при інтерпретації результатів РСН для передчасно народжених, маловагових та новонароджених з перинатальною патологією.

Діюча в Україні процедура неонатального скринінгу для передчасно народжених має бути адаптована до сучасних вимог, які викладені у відповідних настановах всесвітньо відомих медичних інституцій, включаючи CLSI. Ключовим питанням покращення якості та підвищення надійності неонатального скринінгу є багаторазовий (повторний) відбір зразків крові для лабораторних вимірювань вмісту маркерних речовин. Належним чином організована і чітко працююча система розширеного неонатального скринінгу є одним з ключових інструментів зниження ранньої дитячої смертності та інвалідності, що пов'язана із спадковими хворобами обміну речовин.

Ключові слова: розширений неонатальний скринінг; спадкові хвороби обміну речовин; передчасно народжені діти.

За даними ВООЗ частота передчасних пологів у світі складає від 10 до 15%, що становить близько 15 мільйонів новонароджених, і цей показник постійно зростає. Згідно експертної оцінки, частота передчасних пологів в Україні коливається в межах 6% [1, 2]. Передчасні пологи – це не лише серйозне акушерське ускладнення з боку матері, а й, зазвичай вкрай важкий стан передчасно народженої дитини. Найбільш вразливими

є діти, які народилися із надзвичайно малою масою тіла (НММТ, <1000 г) або дуже малою масою тіла (ДММТ, 1000-1499 г) при народженні. Вони мають менші шанси на виживання у зв'язку з високим ризиком розвитку патологій, порівнюючи з дітьми інших вагових категорій [2].

На відміну від доношених новонароджених, передчасно народжені діти повністю залежать від забезпечення основними поживними речовинами,

депо яких формується у третьому триместрі вагітності. У таких немовлят потреби в енергії забезпечуються запасами глікогену лише протягом перших 2-3 днів життя. Незрілість травної системи та обмежене засвоєння нутрієнтів може призвести до ранньої затримки постнатального фізичного розвитку (ПФР) та віддалених неврологічних порушень [3].

Ранніми наслідками морфо-функціональної незрілості шлунково-кишкового тракту та недостатнього засвоєння ентерального харчування (ЕХ) передчасно народженою дитиною в неонатальному періоді є значна постнатальна втрата маси тіла, підвищена інфекційна захворюваність та формування хронічної патології, насамперед бронхо-легеневої дисплазії. Довгостроковими наслідками недостатнього забезпечення поживними речовинами можуть бути стійкий неврологічний дефіцит і затримка психомоторного розвитку, метаболічний імпринтинг (порушений ріст клітин, формування серцево-судинної патології, цукрового діабету, патології нирок тощо), а також прискорений відновний ріст, який може призвести до артеріальної гіпертензії або метаболічного синдрому Х в дорослому віці [4]. Саме немовлята з НММТ знаходяться у групі найбільшого ризику щодо розвитку хронічної патології нервової системи, органів зору та слуху, системи дихання [5].

Крім загальновідомих та прогнозованих станів, передчасно народжені діти також можуть маскувати рідкісні, у тому числі, генетично детерміновані, порушення обміну речовин. Величезну проблему становлять діагностика та визначення тактики ведення таких хворих, що вимагає залучення до діагностичного процесу значної кількості спеціалістів мультидисциплінарної команди. Необхідним також є урахування особливостей функціонування незрілого організму передчасно народженої дитини та фонових загальносоматичних патологій. Ці діти потребують високоякісної медичної допомоги та специфічного катамнестичного спостереження, що спрямовано на ранню діагностику, профілактику віддалених наслідків, мінімальну агресивність медичних втручань та введення індивідуальних програм реабілітації передчасно народжених дітей з ДММТ та НММТ [6].

Незрілість органів і фізіологічних систем, гіпоксія, передчасне припинення транс плацентарного гемотрофного забезпечення нутрієнтами, парентеральне харчування (ПХ), апаратна респіраторна підтримка, інфузійна терапія, антибіотикотерапія та інші фактори суттєво змінюють біохімічні показники крові передчасно народженої дитини. Успішне лікування та виходжування цієї найбільш вразливої категорії пацієнтів вимагає адекватного визначення фізіологічних показників і відповідних лабораторних досліджень. Клінічна біохімія передчасно народжених та маловагових дітей стикається з комплексом специфічних питань, які стосуються можливості відбору лише мінімальної кількості біоматеріалу з огляду на дуже малий обсяг циркулюючої крові і, відповідно, необхідності використання високочутливого вартісного аналітичного обладнання. Швидка зміна стану передчасно народженої дитини (ПНД) потребує оперативної доставки зразків до лабораторії та швидкого виконання тестів, але найбільш

складною частиною діагностичного процесу є інтерпретація результатів з урахуванням комплексу означених вище факторів [7].

Додаткові труднощі у інтерпретації результатів біохімічних досліджень і визначенні стратегії лікування та виходжування ПНД та немовлят з НММТ пов'язані зі спадковими хворобами обміну речовин (СХОР). Цим терміном позначають групу генетичних хвороб, що виникають внаслідок продукування дефектних (нефункціональних) ферментів, транспортних та регуляторних протеїнів, і пов'язаного з цим пригнічення або блокування певних метаболічних шляхів. Метаболічний блок, який створює дефектний фермент, спричиняє накопичення вихідної речовини (субстрату ферментативної реакції) та дефіцит продукту цієї реакції, який в свою чергу виступає субстратом наступної біохімічної реакції у метаболічному ланцюгу перетворення амінокислот, вуглеводів, жирних кислот та інших сполук. В результаті генетично обумовленого зниження активності лише одного ферменту пригнічується функціонування всього метаболічного ланцюга. Накопичення субстрату не лише спричиняє пряму токсичну дію на внутрішні органи та більшою мірою на ЦНС і головний мозок малюка, але й призводить до активації альтернативних метаболічних шляхів і утворення небезпечних речовин, які відсутні у організмі здорової дитини [8].

На теперішній час відомо біля 1000 СХОР; до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) внесено біля 250 таких захворювань; надійні методи діагностики, лікування та супроводу розроблені для понад 50 СХОР. Частота народження дітей із окремими генетичними відхиленнями обміну речовин в популяції є незначною і складає один випадок на декілька тисяч новонароджених, але кумулятивна частота виникнення цих орфанних захворювань є достатньо високою і становить 1:500 новонароджених.

Близько 25% СХОР маніфестують у неонатальному періоді. Вони можуть перебігати під «маскою» інших, більш поширених, соматичних хвороб, що утруднює своєчасну діагностику рідкісних захворювань. Близько 70% СХОР характеризуються гострою маніфестацією у вигляді метаболічних кризових станів. Оскільки до відділень інтенсивної терапії новонароджених направляються діти з порушенням ранньої постнатальної адаптації, які потребують відновлення, корекції та підтримання функцій життєво важливих органів і систем, вірогідність виявлення СХОР у таких малюків є більш високою [9].

Важкість токсичної дії метаболітів та інтермедіатів, що накопичуються у організмі новонародженої дитини зі СХОР, безпосередньо корелює із тривалістю експозиції та інтенсивністю токсичного впливу (концентрацією токсичних агентів), тобто є тим більшою чим довший проміжок часу минає від народження до встановлення діагнозу і початку корегуючих дій. У тяжких випадках при дуже низькій або нульовій залишковій активності ушкодженого ферменту типовим результатом запізної діагностики СХОР є незворотні ушкодження ЦНС та метаболічні кризові стани із фатальними наслідками.

З метою якомога раннього виявлення СХОР на початку 70-х років минулого сторіччя у нео-

натологічну практику було впроваджено процедуру скринінгу новонароджених на вроджені вади метаболізму. У той час діагностували лише одне захворювання – фенілкетонурію. За більш ніж півстолітню історію неонатального скринінгу ця процедура кардинально змінилася, а перелік СХОР, які надійно діагностуються та для яких розроблені ефективні методи лікування та супроводу пацієнтів сягає 50 і постійно розширюється. Досвід передових країн світу, в яких розширений неонатальний скринінг було впроваджено понад 20 років тому, свідчить про те, що ця процедура є найбільш дієвим інструментом зниження дитячої смертності та інвалідності. За оцінкою ВООЗ впровадження розширеного скринінгу новонароджених стало найбільш вагомим досягненням глобальної системи охорони здоров'я у першій декаді ХХІ сторіччя [9].

В Україні впровадження РНС було розпочато у грудні 2019 в рамках сумісної Програми «Baby Screen» (<https://baby-screen.com.ua>), виконавцями якої є ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ВГО «Асоціація неонатологів України» та ТОВ «КДЦ «Фармбіотест». Мета Програми – виконання розширеного неонатального скринінгу на 31 СХОР, забезпечення своєчасного медичного супроводу та лікування виявлених хворих, накопичення первинних даних та розрахунок референтних значень вмісту маркерних речовин у сухих плямах крові для української популяції.

На сторінках журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» протягом останніх років була опублікована низка статей, присвячених різним аспектам реалізації цієї Програми та популяризації світового досвіду і досягнень у діагностиці та лікуванні СХОР [10-13]. Продовжуючи цю роботу, у даній статті ми звертаємося до одного з найбільш складних та контраверсійних питань – особливостей виконання розширеного неонатального скринінгу на вроджені вади метаболізму у передчасно народжених дітей та немовлят з низькою масою тіла при народженні.

У загальному вигляді розширений неонатальний скринінг (РНС) – це біохімічний аналіз крові, який полягає у селективному вимірюванні вмісту декількох десятків маркерних речовин. Надійність результатів лабораторних визначень залежить не тільки від характеристик аналітичного методу та обладнання, але у значній мірі – від належного виконання відбору крові, умов і термінів транспортування зразків до лабораторії, а також від повноти інформації стосовно перебігу вагітності та пологів, супутніх захворювань матері, фармакотерапії, яку отримує дитина – тобто комплексу факторів, що впливають на біохімічний склад крові. Для передчасно народжених та маловагових малюків, а також для дітей з перинатальною патологією існує підвищений ризик отримання хибнонегативних та хибнопозитивних результатів РНС, що пов'язано із одночасним впливом багатьох факторів, таких як ПХ, інфузійна терапія, медикаменти (антибактеріальна, протисудомна, гормональна терапія), склад харчових сумішей тощо [14].

Важкохворим та передчасно народженим дітям з метою зменшення дефіциту нутрієнтів та прискорення росту відразу після народження призна-

чають альтернативні джерела поживних речовин у вигляді розчинів вуглеводів, амінокислот та ліпідів для ПХ. Відмінності у складі сумішей можуть впливати на обмін речовин у дитини, що ускладнює діагностику метаболічних порушень. При приготуванні розчинів для ПХ використовуються різні хімічні форми харчових речовин. Наприклад, амінокислота тирозин може входити до складу харчових сумішей у формі вільного тирозину, або як N-ацетилтирозин. Очікувано, що харчування сумішшю, яка містить N-ацетилтирозин, може призвести до підвищення рівня ацетилкарнітину в крові малюка, що може замаскувати спадкове порушення обміну карнітину - первинний системний дефіцит карнітину (аутосомно-рецесивне порушення транспортеру карнітину). Зазвичай, у зразках крові немовлят, які отримують ПХ, відмічається підвищення вмісту амінокислот, але це спостереження не є загальним правилом [15].

Розчини глюкози є обов'язковим компонентом ПХ, оскільки глюкоза є одним з основних джерел енергії для клітин організму. Адекватне забезпечення вуглеводами підвищує синтез глікогенних замісних амінокислот (АК) (пролін, аспартат, серин, глутамат, аланін і гліцин) та всмоктування вільних АК в кишечнику. Слід зазначити, що у передчасно народжених дітей внаслідок функціональної та морфологічної незрілості навіть за умов адекватного надходження вуглеводів нерідко відмічається зниження рівня саме глікогенних АК. Обмежене перетворення глюкози в ці АК, в першу чергу є результатом незрілості відповідних внутрішньоклітинних ферментних систем. Крім того, перетворення глюкози в пролін, аспартат і цистеїн у недоношених новонароджених зазвичай не забезпечує повної потреби організму в цих АК, що робить їх відносно незамінними [16].

У передчасно народжених вміст вільних АК в плазмі крові залежить не тільки від рівня споживання білку, а також від ступеня зрілості ферментних систем, що забезпечують метаболізм окремих АК. Функціональна та морфологічна незрілість печінки розглядається як одна з можливих причин підвищення рівня фенілаланіну, тирозину, метіоніну та треоніну в плазмі крові. У процесі діагностичного пошуку співвідношення визначених рівнів АК крові використовуються в якості інструменту розпізнавання окремих СХОР (наприклад, підвищення співвідношення фенілаланіну до тирозину, як маркер фенілкетонурії). В цілому, суттєві порушення фізіологічно обґрунтованих співвідношень АК відмічаються у ситуаціях, коли дитина отримує харчування з неадаптованим білковим складом. У недоношених дітей, які отримують звичайні (неадаптовані) харчові суміші, існує небезпека виникнення метаболічних порушень, поява відхилень від належного концентраційного профілю і навіть дефіциту окремих АК, що значною мірою впливає на інтерпретацію результатів РНС [17].

Належне ПХ (повне або часткове) забезпечує достатнє загальне енергозабезпечення ПНД, що знижує ризик формування катаболічного стану у малюка зі СХОР. При цьому, повноцінне енергозабезпечення за рахунок вуглеводів маскує наявність у малюка спадкових порушень бета-окислення

жирних кислот, оскільки цей процес відбувається на низькому рівні і не призводить до накопичення маркерних речовин у крові до діагностично значущих рівнів. У такому випадку існує високий ризик отримання хибнонегативних результатів РНС, що є найбільш небажаним результатом цієї медичної процедури, оскільки діагностичний пошук фокусується на інших можливих причинах недуги, втрачається дорогий час, звужується вікно можливостей компенсувати генетичний дефект [18].

Ліпіди, що входять до складу розчинів ПХ, можуть не лише впливати на результати біохімічних вимірювань при виконанні РНС, але й провокувати епізоди метаболічної декомпенсації у немовлят із СХОП. Внутрішньовенне введення емульсії ліпідів новонародженим зі спадковим дефектом окислення жирних кислот з довгим ланцюгом може спричинити метаболічну декомпенсацію внаслідок виникнення метаболічного блоку, коли потік довголанцюгових жирних кислот (ДЛЖК), що надходять із ПХ, суттєво перевищує залишкову каталітичну активність ушкодженого ферменту у ланцюгу мітохондріального β -окислення ДЛЖК [19]. Відомо, що масла середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ), які додаються в розчини при ПХ, можуть призводити до підвищення рівня жирних кислот із середньою довжиною вуглецевого ланцюга у крові, що може бути помилково розцінено як маркер СХОП [19].

Немовлята, які отримують виключно ПХ або ЕХ безлактозними сумішами на основі рослинних білків (сої), не отримують галактози, підвищення якої є ключовим маркером галактоземії – важкої і відносно частішої спадкової хвороби, обумовленої генетичним дефектом одного з трьох ключових ферментів перетворення галактози у глюкозу. З урахуванням цього, біохімічну діагностику даного захворювання слід проводити після початку ЕХ грудним молоком або молочними сумішами [20].

Новонароджені з малою масою тіла та малим гестаційним віком потребують переливання компонентів крові значно частіше порівняно із доношеними дітьми. Суттєвих змін набувають результати РНС при аналізі зразків крові, відібраних після застосування гемотранфузійних методів лікування. Інформація про трансфузійну терапію та терміни відбору зразків крові для РНС відносно її проведення має бути обов'язково внесена до скринінгової картки. Відсутність такої інформації призводить до втрати інформативності тесту як такого, та потенційно загрожує отриманню хибнонегативних результатів і пов'язаних з цим тяжких наслідків, що були позначені раніше [21].

Перинатальне ураження ЦНС посідає провідне місце в структурі захворювань у новонароджених, особливо у дітей які народились передчасно. За літературними даними гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГЕ) має суттєвий вплив на показники метаболічного статусу дитини, що пов'язано із особливим значенням обміну АК в патогенезі захворювання. Найсуттєвіші зміни реєструються в рівнях АК, які беруть участь в нейротрансмітерному, енергетичному обміні та детоксикації аміаку, при цьому зміни профілю АК залежать від стадії та перебігу хвороби. У гострому періоді ГЕ характерний дисбаланс АК у бік збільшення збу-

джуючих (аспарагінова, глутамінова) АК, котрі приймають участь в енергетичному метаболізмі та підтримці постійного рівня глюкози крові (аланін, треонін, валін, лейцин) та зменшенні гальмівних (гліцин, пролін, таурин). У ранньому відновному періоді ГЕ більш характерні зміни АК циклу сечовини, аспартату та зниження рівню валіну та тирозину. При судомному синдромі частіше знижується триптофан і підвищується аспартат. У дітей, які перенесли набряк мозку, реєструється зниження вмісту аспартату та триптофану. При синдромі пригнічення ЦНС у гострому періоді частіше знижується цитрулін (рідше метіонін та аргінін). Синдром збудження супроводжується більш часто підвищенням цистину і таурину.

Використання препаратів вальпроєвої кислоти у новонароджених з судомним синдромом спричиняє зниження концентрації карнітину, що може помилково реєструватися як потенційна патологія порушення обміну жирних кислот. Достовірно тривалість ефекту зниження карнітину після припинення прийому протисудомної терапії не встановлена [21].

Діти, народжені від матерів із спадковим захворюванням, трансплацентарно можуть отримувати діагностичні субстрати, що спричиняють появу хибнопозитивних результатів скринінгу. Наприклад, якщо у матері є дефіцит 3-метилкротоніл-КоА карбоксилази, глутароваацидурия 1 типу або дефіцит середньо ланцюгової ацил-КоАдегідрогенази і хвороба може перебогати безсимптомно у дитини можуть визначатись підвищення діагностичних маркерів СХОП [22].

Для загального стану плоду вирішальне значення має харчування матері. Білково-енергетична недостатність у матері та плацентарна недостатність призводять до підвищеного ризику ускладнень, включаючи затримку внутрішньоутробного розвитку, передчасні пологи або навіть загибель плоду. Новонароджені від матерів, що дотримуються веганських дієт або мають дефіцит вітаміну В12, можуть мати підвищений рівень пропіонілкарнітину (маркер метилмалонної та пропіонової ацидурії). При супутніх захворюваннях печінки у матері результат РНС може показувати підвищений рівень ацилкарнітинів (як хибнопозитивний результат вроджених порушень обміну жирних кислот) [23].

Функціонування ендокринної системи може змінюватись у зв'язку з передчасним народженням та важкими фоновими станами. При призначенні повторних антенатальних курсів стероїдів можуть виникати хибнонегативні результати РНС на вроджений адреногенітальний синдром (АГС), вторинний щодо пригнічення діяльності надниркових залоз плоду. Якщо у матері АГС з підвищеним рівнем 17-гідроксипрогестерону (17-ОНП), у дитини може бути хибнопозитивний РНС на вроджену гіперплазію надниркових залоз [24].

У більшості жінок із гіпотиреозом на контрольованій замісній терапії під час вагітності народжуються діти з нормальною функцією щитоподібної залози, однак частина препаратів може проникати через трансплацентарний бар'єр. Внаслідок цього рівні ТТГ і Т4 у новонародженого при РНС спочатку можуть вказувати на перехідний гіпотиреоз, а пізніше змінюються на гіпертиреоз, так звану «бурю щитовидної залози». При відсут-

ності лікування гіпотиреозу матері РНС новонародженого може показувати підвищений рівень ТТГ і бути розцінений як вроджений гіпотиреоз (ВГ), проте гормональні зміни мають транзиторний ха-

рактир та потребують лише спостереження в динаміці. У табл.1 наведені фактори, що впливають на результати та інтерпретацію РНС у передчасно народжених дітей [25].

Таблиця 1

Чинники, що впливають на результати скринінгових тестів у передчасно народжених дітей

Чинники	Рівень діагностичних маркерів	Захворювання, що підозрюється	Тривалість впливу фактора
Важка гіпоксія	TSH (підвищений)	Вроджений гіпотиреоз	до моменту одужання
	17-ОНР (підвищений)	Адреногенітальний синдром	
	IRT (підвищений)	Муковісцидоз	
Незрілість регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи	TSH підвищений)	Вроджений гіпотиреоз	до моменту одужання
	17-ОНР підвищений)	Адреногенітальний синдром	
	IRT підвищений)	Муковісцидоз (хибнопозитивний)	
Незрілість ферментів печінки	Галактоза (підвищений)	Галактоземія (хибнопозитивний)	3-4-тижні, може продовжуватись до 12-тижневого віку
	Метіонін (підвищений)	Гомоцистеїнурія та Гіперметіонінемія (хибнопозитивні)	
	Тирозин (підвищений)	Тирозинемія (хибнопозитивний)	
Незрілість ниркової системи	17-ОНР (підвищений)	Адреногенітальний синдром (хибнопозитивний)	до моменту одужання
	Амінокислоти (підвищені)	Аміноацидопатії (хибнопозитивні)	
Йододефіцит	TSH (підвищений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнопозитивний, або транзиторний)	до моменту одужання
Захворювання печінки	Біотинідаза (знижений)	Дефіцит і отинідази (хибнопозитивний)	до моменту одужання
	Галактоза (підвищений)	Галактоземія (хибнопозитивний)	
	Метіонін (підвищений)	Гомоцистеїнурія та Гіперметіонінемія (хибнопозитивні)	
	Фенілаланін (підвищений)	Фенілкетонурія (хибнопозитивна)	
	Тирозин (підвищений)	Тирозинемія (хибнопозитивний)	
Меконіальний ілеус, перфорація кишечника, дефекти черевної стінки	IRT (знижений)	Муковісцидоз (хибнонегативний)	невідома
Септичні стани Гострий дистрес-синдром Гіпоглікемія Біліарнаатерезія Трисомії 13,18 та 21 хромосом	IRT (підвищений)	Муковісцидоз (хибнопозитивний)	до моменту одужання
	TREC (знижений)	SCID (важкий комбінований імунodefіцит); або Т-клітинна лімфопенія (хибнопозитивні)	
Препарати карнітину	Ацилкарнітини (підвищений)	FAOD (хибнопозитивні), Порушення обміну карнітину (хибнонегативний)	2-3 тижні після припинення лікування

Введення дофаміну	ТТГ (знижений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнонегативний)	Поки медикаментозна терапія не припиняється
Вплив йоду з препарату повідон-йод при підготовці до народження, або після пологів	T4 (знижений) ТТГ (підвищений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнопозитивний або транзиторний)	2–6 тижнів після останнього введення
Парентеральне харчування	АА, АС, жирні кислоти, ОА (в нормі)	Катаболічний стан компенсований або скорегований, що призводить до отримання хибнонегативних результатів для деяких FAOD, органічних ацидемій, аміноацидопатій.	24–72 години після введення
	АА (підвищений)	Порушення обміну АК (хибнопозитивний)	
	Жирні кислоти (підвищені)	FAOD (хибнопозитивні)	
	Карнітин (знижений)	Низький вміст вільного карнітину в повторних зразках, коли попередні результати нормальні	
Переливання препаратів крові Екстракорпоральна мембранна оксигенація Інфузійна терапія в великих обсягах	Біотинідаза (в нормі)	BIOT (хибнонегативний, або непридатний для оцінки, якщо відомо про переливання крові)	120 днів після останньої трансфузії
	GALT (в нормі)	GAL (хибнонегативний, або непридатний для інтерпретації, якщо відомо про переливання крові)	
	Гемоглобін (в нормі)	Гемоглобінопатії (хибнонегативний результат, або відстрочення виконання, якщо відомо про переливання крові)	
	TREC (знижений)	SCID і Т-клітинна лімфопенія (хибнопозитивна, або сумнівний, якщо наявні дані про переливання крові)	
	T4 (в нормі або підвищений) TSH (в нормі або знижений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнонегативний через T4 у продуктах крові)	
Стероїди (наприклад, преднізолон, бетаметазон, дексаметазон)	T4 (знижений) ТТГ (знижений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнонегативний)	Залежно від використаного стероїду, дозування та тривалості введення
	17-ОНР (знижений)	Адреногенітальний синдром (хибнонегативний)	
Руйнування ферментів під дією спеки, високої вологості, або затримка виконання обстеження	Біотинідаза (підвищена активність)	Дефіцит біотинідази (хибнопозитивний)	-----
	GALT (знижена активність)	Галактоземія (хибнопозитивна)	
Лікування антибактеріальними препаратами (цефотаксим)	C14, C16, C18:1 (підвищені) C14:1 (підвищений)	CACT, CPT2 (хибнопозитивний) VLCAD (хибнопозитивний)	Поки медикаментозна терапія не припиняється
Забруднення антисептиками тест-карток. Материнський AFLP, або HELLP-синдромом Добавки олії МСТ, карнітину, лікування вальпроєвою кислотою	C8, C6, C10, C6-DC (підвищені)	MCAD (хибнопозитивний)	2-3 тижні після припинення лікування 2-3 тижні після припинення лікування

Примітки: 17-ОНР - 17-гідроксипрогестерон; CH - вроджений гіпотиреоз; FAOD - розлад окислення жирних кислот; T4 - тироксин; TREC – кола висічення рецепторів Т-клітин; ТТГ - тиреотропний гормон; АК - амінокислоти; АС – ацилкарнітини; GAL - галактоземія; GALT - галактозо-1-фосфат урідилтрансфераза; VLCAD - дефіцит ацил-коензим А дегідрогеназ жирних кислот з дуже довгим вуглецевимланцюгом; CPT2 - дефіцит карнітин - пальмітоїлтрансферазиту типу 2; AFLP – антифосфоліпідний синдром; МСТ - масласередньоланцюгових тригліцеридів; MCAD – дефіцит ацил-коензим А дегідрогеназ жирних кислот з середнім вуглецевимланцюгом.

Дані у табл.1 дозволяють зробити висновок про те, що використання референтних значень вмісту маркерних речовин у сухих плямах крові (cut-offs), встановлених для доношених дітей, при аналізі результатів РСН передчасно народжених малюків призводить до значної кількості хибнопозитивних результатів. Загалом, перелічені в розділі фактори, що впливають на результати лабораторних вимірювань при виконанні РСН, можна розділити на дві категорії – загальні, тобто притаманні всім передчасно народженим, та індивідуальні.

Коротко розглянемо вплив ключових загальних факторів, до яких відносяться стрес, гестаційний вік (ГВ), маса тіла та інтервал часу між народженням дитини та проведенням відбору зразків крові для лабораторного аналізу на прикладі дуже поширеного СХОР – АГС. Розвиток АГС найчастіше пов'язаний із порушенням синтезу кортизолу у надниркових залозах, спричинений частковим або повним дефіцитом ферменту 21-гідроксилази. Захворювання має аутосомно-рецесивний тип успадкування, призводить до блокування стероїдогенезу, порушення водно-сольового гомеостазу та статевого диференціювання. У важких випадках за відсутності адекватного лікування АГС спричиняє загибель новонародженого. Спадковий дефіцит 21-гідроксилази призводить до накопичення у тканині надниркових залозі крові проміжного метаболіту – 17-гідроксипрогестерону (17-ОНР), який є біохімічним маркером цього захворювання [26].

За даними літератури, до фізіологічних причин підвищеного вмісту 17-ОНР у крові новонароджених (розглянутих як хибнопозитивні результати

скринінгу) відносять стрес, який спостерігається як у доношених, так і ПНД. Відомо, що 17-ОНР є стресовим гормоном. У своїй доповіді д-р Тоні Торресані (консультант Швейцарської лабораторії неонатального скринінгу, лауреат премії Гатрі та почесний член ISNS (<https://www.youtube.com/watch?v=YnduajxihIM>)), зазначив, що підвищений рівень 17-ОНР може бути сприйнятий як ознака АГС у 25% доношених дітей із мальформаціями, у 8% – із жовтяницею, у 55% передчасно народжених дітей із жовтяницею та у 30% - з РДС [27].

Висока концентрація 17-ОНР відмічається впродовж перших 48 годин після народження як наслідок пологового стресу. В подальшому рівень 17-ОНР достатньо швидко знижується. Така динаміка вмісту маркера АГС у крові новонароджених вимагає порівняння з відповідними референтними значеннями (так званими cut-offs), які асоційовані із певними часовими інтервалами від народження до моменту відбору зразків [28].

Існує вельми потужний кореляційний зв'язок між рівнем 17-ОНР та ГВі масою тіла [27]. Хоча ступінь зв'язку між ГВта вмістом 17-ОНР у крові новонароджених є більш високою ($R^2 = 0,708$; $95\% \text{ ДІ} = 0,553 - 0,863$) порівняно із масою тіла ($R^2 = 0,561$; $95\% \text{ ДІ} = 0,504 - 0,618$), обидва показники враховують при інтерпретації результатів РНС. Суттєві відмінності рівнів 17-ОНР у дітей з різним ГВта масою тіла, які наведені у таблиці 2, є безапелюсним аргументом щодо їх урахування при інтерпретації результатів РНС саме передчасно народжених дітей, для яких вказаний підхід є більш важливим, ніж для доношених [29].

Таблиця 2

Рівень 17-ОНР у сироватці крові новонароджених в залежності від гестаційного віку та маси тіла [Netty, 2005]

Маса тіла, г	Медіана вмісту 17-ОНР у сироватці крові, г/л (нмоль/л)	Гестаційний вік, тижні	Медіана вмісту 17-ОНР у сироватці крові, г/л (нмоль/л)
менше 1000	28,0 (86)	менше 28	33,0 (99)
1000–1499	19,0 (57)	29–30	22,0 (66)
1500–1999	12,0 (37)	31–32	16,0 (47)
2000–2499	8,6 (26)	33–34	13,0 (39)
2500–2999	6,3 (19)	35–36	9,6 (29)
3000–3499	6,0 (18)	37–38	6,9 (21)
3500–3999	5,6 (17)	39–40	6,0 (18)
більше 4000	5,6 (17)	більше 41	5,3 (16)

У цілому, позначену групу загальних факторів, що включає стрес, ГВ, масу тіла та інтервал часу між народженням дитини та проведенням відбору зразків крові для лабораторного аналізу можна віднести до передбачуваних викликів при інтерпретації результатів РНС недоношених дітей, отже запропонувати відповідні дії задля зниження їх негативного впливу на ефективність та надійність цієї важливої медичної процедури.

За даними літератури, розроблені два комплексні підходи: (i) використання різних референтних рівнів 17-ОНР для доношених і передчасно народжених дітей та (ii) багаторазове обстеження недоношених новонароджених [28, 29]. Визначення окремих cut-offs для передчасно народжених дітей є достатньо складним завдан-

ням з огляду на значний вплив індивідуальних факторів і, відповідно, дуже високу варіабельність та пов'язану з цим необхідність значної кількості обстежень для досягнення прийнятної статистичної потужності визначених cut-offs. Тим не менше, цей підхід впроваджений у ряді програм неонатального скринінгу з використанням одного чи декількох граничних рівнів для недоношених дітей [28, 29]. Практика його застосування свідчить про те, що навіть за умов використання адаптованих cut-offs, висока варіабельність вмісту 17-ОНР призводить до меншої, але все ще значної кількості хибнопозитивних результатів РНС і, відповідно, великої кількості викликів малюків для уточнюючих досліджень (Recall rate). З одного боку висока кількість Recall rate сприяє надійності відслідкован-

ня новонароджених зі СХОП, а з другого – призводить до більшого завантаження та додаткових витрат лабораторії [30].

Багаторазове обстеження передчасно народжених дітей виявилось значно ефективнішим інструментом виявлення новонароджених зі СХОП. Враховуючи довгострокове перебування передчасно народжених у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТН), відбір однієї або двох додаткових проб капілярної крові через певні проміжки часу зазвичай не є складним питанням. Саме багаторазове обстеження передчасно народжених дітей з метою виявлення СХОП є загальноприйнятною процедурою, яка внесена до другої редакції Настанови NBS03 CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) стосовно неонатального скринінгу передчасно народжених, маловагових та хворих новонароджених (Newborn Screening for Preterm, Low BirthWeight, and Sick Newborns; Approved Guideline. CLSI document NBS03, 2019). Перша редакція цієї Настанови (NBS03-A), яка презентує консенсусні рішення глобальної команди неонатологів, лікарів-метаболістів та медичних генетиків була оприлюднена у 2009 році (<https://clsi.org/about/blog/nbs03-newborn-screening-for-preterm-low-birth-weight-and-sick-newborns-2nd-edition>) [31].

У якості практичного прикладу високої ефективності повторного виконання РНС наведемо результати виявлення АГС у новонароджених у штаті Колорадо (США) протягом 10 років [27]. Згідно наведених у статті даних, з загальної кількості дітей, що народилися живими (705 444), було обстежено 693 751, з яких за результатами першого скринінгу виявлено 29 випадків АГС, 28 новонароджених мали найбільш важку класичну форму хвороби. Повторний скринінг, що був виконаний для 654 588 новонароджених, дозволив виявити ще 17 дітей, у 11 з яких також була підтверджена класична форма АГС, тобто доля хибнонегативних результатів першого скринінгу склала 28,2%. Відповідно до висновків авторів цього дослідження, при одноразовому виконанні процедури скринінгу пропускається біля 30% новонароджених із класичною формою АГС. Повторне виконання цієї процедури дозволяє суттєво покращити ефективність виявлення АГС [32].

З огляду на значне покращення однієї з ключових характеристик неонатального скринінгу – зниження кількості хибнонегативних результатів при повторному виконанні цієї процедури, в Настанові CLSI по неонатальному скринінгу передчасно народжених, маловагових та хворих новонароджених рекомендується щонайменше подвійне визначення всіх маркерних речовин у крові з метою зниження долі хибнонегативних результатів для кожного із захворювань, що включені до панелі скринінгу.

У нашій країні в рамках Державної програми неонатального скринінгу забір крові у передчасно народжених проводиться дворазово: на 7-8 добу життя та при досягненні постменструального віку 36 тиж.; а у дітей із супутньою патологією, які тривало перебувають на стаціонарному лікуванні, повторний відбір зразків крові – у віці 1-го місяця життя [33]. При проведенні скринінгу у передчасно народжених не можна очікувати, що результати одноразового обстеження, незалежно від терміну

відбору крові, достовірно відображатимуть стан обміну речовин у дитини.

Джерелом отримання хибнонегативних результатів скринінгу найчастіше виступають помилки при відборі плям крові – недостатній об'єм зразка і, відповідно, нівелювання підвищеного вмісту маркерних речовин. До інших причин відносять індивідуальну варіацію вмісту діагностично значущих (маркерних) речовин, вплив на результат лікарських засобів, трансфузійної терапії, ПХ та факторів зі сторони матері. При цьому уніфікувати кількість хибнонегативних результатів РНС дозволяє повторний відбір зразків та додаткові уточнюючі дослідження крові та сечі малюків. З метою поширення інформації стосовно належної організації та проведення неонатального скринінгу ПНД наводимо ключові положення Настанови CLSI [34].

У світовій практиці послідовний дво- або триразовий відбір зразків пропонується як найбільш доцільна і ефективна парадигма. Настанова CLSI рекомендує триразовий відбір зразків для проведення скринінгу. Перший зразок сухих плям крові відбирають при надходженні дитини до ВІТН, незалежно від віку ще до початку будь-якого лікування (окрім респіраторної підтримки). Перевагою відбору крові в 1-ий день життя є отримання зразків до початку інфузійної терапії, переливання крові або іншого лікування. Це дозволяє отримати ранні, надійні результати скринінгу на гемоглобінопатії, галактоземію та дефіцит біотинідази. Потрібно пам'ятати про обережність інтерпретації результатів активності ферментів, відсутність яких може вказувати або на захворювання, або на низький їх рівень у зв'язку з морфо-функціональною незрілістю органів та систем. Недоліки проведення скринінгу у 1-шу добу включають високу вірогідність хибнопозитивних результатів для таких захворювань, як ВГ, муковісцидоз та АГС; та хибнонегативних - для органічних ацидемій, аміноацидопатій [35].

Другий зразок сухих плям рекомендують відбирати через 48-72 години після народження незалежно від того, чи були зміни порогових значень маркерів СХОП за результатами першого тесту. Результати другого зразка можуть не корелювати з даними першого зразка, що залежить від рівня катаболізму дитини на момент взяття крові (перший зразок може вказувати на можливе порушення обміну жирних кислот, але результати для другого зразка можуть бути в межах норми, якщо новонароджений отримував повноцінне харчування). У разі високої підозри на вроджене порушення метаболізму за результатами першого або другого відбору, рекомендують якомога швидше відібрати біологічний матеріал (кров, сеча, ліквор) для проведення уточнюючих обстежень [36].

Третю пляму крові відбирають дітям, народженим із ГВ < 34 тиж або масою тіла < 2000 г у віці 28 днів або під час виписки, залежно від того, що настане раніше. Лабораторне обстеження повинно включати повторну перевірку на ВГ, АГС, та повторення досліджень, які викликали підозру на захворювання в попередніх зразках.

При досягненні віку 28 днів у передчасно народжених з відтермінованим підвищенням рівня ТТГ досить часто визначається ВГ, можуть бути

виявлені легкі форми метаболічних захворювань (наприклад, гомоцистинурія). Зразок, взятий у віці 1 міс, повинен дати найбільш оптимальну оцінку статусу дитини щодо муковісцидозу. Перевагою відбору третього зразка є інформація про стабілізацію раніше підвищених концентрацій АК або карнітину, які пов'язані з незрілістю, супутніми захворюваннями або ПХ [37].

Кожне захворювання обміну речовин має «оптимальне скринінгове вікно», в період якого найбільш доцільно проводити відбір плям крові. Метою є якнайшвидше з найвищим ступенем надійності та з використанням найменшої кількості зразків провести РНС для кожного новонародженого, який знаходиться у ВІТН [38].

Оскільки для недоношених новонароджених

інфузійна та антибіотикотерапія може розпочинатися впродовж декількох годин після народження, в світі існує практика проведення забору до їх призначення. Деякі програми скринінгу рекомендують відтермінування відбору зразків на 48-72 години, але може бути проведений і в більш короткий проміжок часу. У разі проведення ПХ забір крові проводиться після припинення інфузій на 3 години [39]. При застосуванні МСТ оптимальним терміном відстрочення відбору зразків є 1 доба. У випадку терапії іншими лікарськими засобами відбір відкладають на три періоди напіврозпаду ліків (в залежності від фармакокінетики препарату). Рекомендовані терміни щодо повторних заборів зразків крові залежно від виду втручання або лікування наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Рекомендовані терміни повторних відборів зразків крові в залежності від виду втручання або лікування

Лікування та втручання	Оптимальне вікно для скринінгу
Переведення до іншого лікувального закладу	Перед переведенням
Патентеральне харчування	Рекомендовано провести відбір через 48-72 години після припинення ПХ, проте може бути достатнім і більш короткий період часу (не менше 3-х годин)
Призначення препаратів карнітину	Через 4 дні після прийому карнітину
Прийом масел середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ)	Через 1 день після останнього прийому
Лікарські засоби	Через 3 періоди напіврозпаду (в залежності від фармакокінетики)
Гемотрансфузія (в тому числі внутрішньоутробна)	Через 120 днів після проведеної трансфузії

У розвинених країнах завдяки ранньому виявленню СХОП при проведенні РНС та значних досягнень в підходах до їх лікування відмічається покращення показників виживання новонароджених. Фізіологічні стани, які можуть бути пов'язані з передчасним народженням, різні методи лікування, які застосовуються при виходженні – безпосередньо впливають на надійність результатів багатьох захворювань, які входять в перелік РНС. Клінічна настанова Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CSLI) описує скринінг передчасно народжених та новонароджених із перинатальними патологіями. Враховуючи вищенаведені світові рекомендації щодо практики проведення РНС у передчасно народжених та дітей із супутніми патологіями, вважаємо за доцільне впровадження багаторазового підходу щодо відбору зразків крові для покращення якості обстеження новонароджених в Україні.

Висновки:

1. Передчасно народжена дитина проходить важкий шлях адаптації до позаутробного навколишнього середовища. Це завжди супроводжується напруженим функціонуванням всіх органів та систем незрілого організму, що закономірно впли-

ває на обмін речовин у дитини.

2. Аналітичні міркування щодо інтерпретації результатів РНС включають як вплив стану матері під час вагітності, так і вплив факторів зі сторони новонародженого.

3. Точне і вчасне надання медичної інформації стосовно стану дитини лікуючим лікарем до мультидисциплінарної команди лікарів-метаболістів (заповнення відповідної форми, наприклад, «Check List» у програмі Baby Screen) є важливим елементом інтерпретації результатів РНС СХОП і надання рекомендацій щодо ведення дітей групи ризику.

4. Інтерпретація результатів РНС СХОП у передчасно народжених, маловагових та дітей з перинатальною патологією вочевидь є більш складним завданням порівняно з аналізом результатів скринінгу доношених та здорових новонароджених.

5. Ключовим питанням покращення якості і підвищення надійності неонатального скринінгу є багаторазовий (повторний) відбір зразків крові для лабораторних визначень рівнів маркерних речовин.

6. Чітко організована і працююча система РНС є одним з ключових інструментів зниження ранньої смертності немовлят і дитячої інвалідності, що пов'язані із СХОП.

Література

1. Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року N 582 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги", наказу МОЗ від 31.12.2004 року N 676 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги". Наказ МОЗ України від 03.11.2008 № 624 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012 [оновлено 2014 Тра 8; цитовано 2021 Лип 18]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08#Text>
2. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014[cited 2017 Sep6];211(3):308.e1-6. Available from: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(14\)00498-0/fulltext](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(14)00498-0/fulltext);doi:10.1016/j.ajog.2014.05.030
3. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):816-26. doi: 10.3945/ajcn.112.042028
4. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines. Basel: S. Karger AG; 2014. 314p.
5. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *ts. Acta Paediatr* [Internet]. 2012 [cited 2020 May 6];101(2): e64-70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.2011.02443.x>;doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02443.x
6. Majors CE, Smith CA, Natoli ME, Kundrod KA. Point-of-care diagnostics to improve maternal and neonatal health in low-resource settings. *LabChip*. 2017;17(20):3351-87. doi: 10.1039/c7lc00374a
7. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: FinalDatafor 2016. *NatlVitalStatRep*. 2018;67(1):1-55.
8. Oltman SP, Rogers EE, Baer RJ, Jasper EA, Anderson JG, Steurer MA, et al. Newborn metabolic vulnerability profile identifies preterm infants at risk for mortality and morbidity. *Pediatr Res*. 2021;89(6):1405-13. doi: 10.1038/s41390-020-01148-0
9. Asghar A, Shabanova V, Mercurio MR. A high rate of false positive newborn screening results in the neonatal intensive care unit. *J Child Adolesc Health*. 2019;3(1):14-8.
10. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Дженчако ОО. Практичні кроки щодо удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та дітей старшого віку в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019; 9(1):5-15. doi: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.1
11. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антипкін ЮГ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Кузнецов ІЕ та ін. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених зі спадковими хворобами обміну. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(3): 64-73.
12. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Ластівка ІВ, Кривошеєва ВВ, Кременна АВ, та ін. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020;2(36):19-28. doi: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2
13. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Ластівка ІВ, Кривошеєва ВВ, Кременна АВ, та ін. Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020;4(38):77-86. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9
14. Slaughter JL, Meinen-Derr J, Rose SR, et al. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. *Pediatrics*. 2010;126(5):910-16.
15. Van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2315-23. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.945. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.945
16. Литвицкий ПФ, Мальцева ЛД. Нарушения метаболизма белков, аминокислот и нуклеиновых кислот. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):95-107. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1267
17. Morris M, Fischer K, Leydiker K, et al. Reduction in newborn screening metabolic false-positive results following a new collection protocol. *Genet Med*. 2014;16(6):477-83.
18. Clark RH, Kelleher AS, Chace DH, Spitzer AR. Gestational age and age at sampling influence metabolic profiles in premature infants. *Pediatrics* 134(1):e37-e46, 2014. doi: 10.1542/peds.2014-0329.
19. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2324-36. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946
20. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, Grünwald S, Gubbels CS, Knerr I, Labrune P, van der Lee JH, MacDonald A, Murphy E, Portnoi PA, Öunap K, Potter NL, Rubio-Gozalbo ME, Spencer JB, Timmers I, Treacy EP, Van Calcar SC, Waisbren SE, Bosch AM; Galactosemia Network (GalNet). International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. Available online. 2017. Accessed 2-26-21. [PMC free article] [PubMed] doi: 10.1007/s10545-016-9990-5
21. George RS, Moat SJ. Effect of dried blood spot quality on newborn screening analyte concentrations and recommendations for minimum acceptance criteria for sample analysis. *Clin Chem*. 2016;62(3):466-475. doi: 10.3390/ijns5030029
22. Ramaswamy M., Skriniska V., Mitri R. Diagnosis of Carnitine Deficiency in Extremely Preterm Neonates Related to Parenteral Nutrition: Two Step Newborn Screening Approach Int. *J. Neonatal Screen*. 2019, 5, 29. doi:10.3109/14767058.2013.791267.21
23. Roumeliotis N, Dix D, Lipson A. Vitamin B12 deficiency in infants secondary to maternal causes. *CMAJ*. 2012;184(14):1593-1598. doi: 10.1503/cmaj.112170
24. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:1-7. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(14\)00498-0/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(14)00498-0/fulltext);doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.02.005
25. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:1-7. doi: 10.1038/jp.2016.213
26. Prentice P. Guideline review: congenital adrenal hyperplasia clinical practice guideline // *Archives of Disease in Childhood*, 2018 – Education and Practice Published Online First: 03 December 2020. Available from: <https://ep.bmj.com/content/early/2020/12/03/archdischild-2019-317573>. doi: 10.1136/archdischild-2019-317573
27. Torresani T., Biason-Laubert A. Congenital adrenal hyperplasia: Diagnostic advances. *J Inher Metab Dis* (2007) 30:563–575 doi: 10.1007/s10545-007-0696-6
28. Hayashi G.Y., Carvalho D.F., de Miranda M.C., Faure C., Vallejos C., Brito V.N., Rodrigues A.S., Madureira G., Mendonca B.B., Bachecha T.A. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Apr;86(4):480-487. doi: 10.1111/cen.13292

29. Hetty J. van der Kamp, Caren G. M. Oudshoorn, Bert H. Elvers, Maja van Baarle, Barto J. Otten, Jan M. Wit, Paul H. Verkerk, Cutoff Levels of 17- α -Hydroxyprogesterone in Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Should Be Based on Gestational Age Rather Than on Birth Weight, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 90, Issue 7, 1 July 2005, Pages 3904–3907. doi: 10.1210/jc.2004-2136
30. Chan C.L., McFann K., Taylor L., Wright D., Zeitler P.S., Barker J.M. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):109-13.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.002. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(13\)00011-5/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(13)00011-5/fulltext); doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.002
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns*. 2nd ed. CLSI guideline NBS03 (ISBN 978-1-68440-052-2 [Print]; ISBN 978-1-68440-053-9 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2019
32. Jiang X, Tang F, Feng Y, Li B, Jia X, Tang C, Liu S, Huang Y. The adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values for congenital adrenal hyperplasia neonatal screening by GSP according to gestational age and age at sampling. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(11): 1253-1258. doi:10.1515/jpem-2019-0140 doi:10.3390/ijns1010036
33. Kelli K Ryckman¹, Oleg A Shchelochkov^{1,2}, Daniel E Cook¹, Stanton L. Berberich³, Sara Copeland⁴, John M Dagle¹, and Jeffrey C Murray Влияние материнского заболевания на метаболиты, измеренное в рамках скрининга новорожденных. 2013 September ; 26(14): 1380–1383. doi:10.3109/14767058.2013.791267.21 doi:10.1515/jpem-2019-0140
34. Про затвердження Тимчасового порядку проведення скринінгу новонароджених на адреногенітальний синдром та муківісцидоз і оцінки його результатів. Наказ МОЗ України від 29.03.2012 № 221 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012 [оновлено 2016 Січ 1; цитовано 2021 Лип 18]. Доступно:<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0604-12#Text>
35. Dion-Berboso AG, Cabc AG, Carluen- Nario I, Valeza G, Alcausin MM. Newborn screening in preterm babies at the Newborn Screening Center-National Institutes of Health, Manila: impact, implications, and outcomes on its first year of implementation. *Ann Transl Med* 2015;3(S2):AB058. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.AB058 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4563480/>; doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.AB058
36. Subramanian KN, Barton AM, Montazami S. Extremely low birth weight infant. *Medscape Emedicine*. 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/979717-overview>. Accessed 3 July 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/979717-overview>
37. Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, et al. Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics*. 2009;123(2):e338-e346. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/123/2/e338>. longdoi: 10.1542/peds.2008-1681
38. Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(6):142-162. doi: 10.3109/10408363.2013.847896
39. Tim AT, Harmon HM, Nock ML, et al. Stopping parenteral nutrition for 3 hours reduces false positives in newborn screening. *J pediatr*. 2015;167(2):312-16. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.04.063

ОСОБЕННОСТИ РАСШИРЕННОГО СКРИНИНГА НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОДИВШИХСЯ ДЕТЕЙ

Т.К. Знаменская¹, А.В. Воробьева¹, И.Е. Кузнецов², И.В. Ластивка³, А.В. Кремезная², М.В. Обод², И.Г. Самойленко⁴, В.В. Кривошеева⁴, Т.В. Голота¹

ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»¹
(г. Киев, Украина)

Клинико-диагностический центр «Фармбиотест»²
(г. Рубежное, Украина)

Буковинский государственный медицинский университет³
(г. Черновцы, Украина)

Донецкий национальный медицинский университет⁴
(г. Лиман, Украина)

Резюме. Относительное количество преждевременных родов в Украине составляет около 6%. Недоношенные дети находятся в группе наибольшего перинатального риска формирования тяжелой хронической патологии нервной системы и внутренних органов. Уровень инвалидизации недоношенных детей в 22 раза превышает этот показатель у детей, рожденных в срок. Около трети случаев ранней неонатальной смертности связано с наследственными болезнями обмена веществ (НБО), которые в значительной степени нарушают адаптацию и выхаживание младенцев с признаками морфо-функциональной незрелости. Эффективность выхаживания недоношенных детей зависит от своевременной диагностики как общесоматических, так и редких метаболических нарушений.

Учитывая отсутствие специфических симптомов, установление диагноза НБО при клиническом осмотре ребенка практически невозможно. Действенным инструментом выявления генетически обусловленно-

PECULIARITIES OF EXPANDED NEWBORN SCREENING FOR THE INHERITED METABOLIC DISORDERS IN PREMATURE NEWBORNS

T. K. Znamenska¹, O. V. Vorobiova¹, I. E. Kuznietsov², I. V. Lastivka³, A. V. Kremezna², M. V. Obod², I. G. Samoilenko⁴, V. V. Kryvosheieva⁴, T. V. Holota¹

State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine”¹
(Kyiv, Ukraine)

Clinical Diagnostic Center “Pharmbiotest”²
(Rubizhne, Ukraine)

Bukovinian State Medical University³
(Chernivtsi, Ukraine)

Donetsk National Medical University⁴
(Lyman, Ukraine)

Summary. Occurrence of the premature birth in Ukraine is about 6%. Premature newborns are the highest risk group of developing chronic pathology of the nervous system, sensory organs, and respiratory system, causing neonatal mortality and disability; the latter is 22 times higher in premature newborns than in full-term ones. Besides, there is a large group of rare metabolic disorders that significantly disrupt the adaptation and nursing of newborns with signs of morpho-functional and enzymes immaturity. The efficacy of medical care of premature newborns to a great extent relates to prompt diagnosis as common somatic, as rare metabolic disorders.

In view of the absence of specific symptoms, it is almost impossible to establish a diagnosis of inherited metabolic disorders during the clinical examination of a neonate. Expanded newborn screening (ENBS) for inborn errors of metabolism (IEMs) proved to be an effective tool to single out newborns with genetic deficiency of certain metabolic enzymes. The practical experience of performing

го дефіцита определенных ферментов, вызывающих НБО, является расширенный скрининг новорожденных (РСН). Практический опыт выполнения РСН свидетельствует о том, что наиболее сложной, является интерпретация его результатов для недоношенных детей.

В данной статье приведены основные факторы, влияющие на прогностическую значимость результатов РНС у недоношенных, в частности, сроки отбора крови с учетом особенностей отдельных нозологий, кратность проведения обследований, влияние гестационного возраста, состояние здоровья матери, сопутствующая патология, состав смесей для парентерального питания и пр. В статье проанализированы и систематизированы данные и практические рекомендации второго издания Международного Руководства «Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns», 2-nd ed. CLSI Guideline NBS03, 2019, представляющего консенсусные решения глобальной команды неонатологов, врачей-метаболических и медицинских генетиков, касающихся точности, надежности и сроков лабораторных определений маркеров НБО в крови новорожденных, а также комплекса факторов, которые обязательно следует учитывать при интерпретации результатов РСН для преждевременно рожденных, маловесных и новорожденных с перинатальной патологией.

Действующая в Украине процедура неонатального скрининга для недоношенных должна быть адаптирована к современным требованиям, которые изложены в соответствующих рекомендациях всемирноизвестных научных институций, включая CLSI. Ключевым вопросом улучшения качества и повышения надежности неонатального скрининга является многократный (повторный) отбор образцов крови для лабораторного определения уровней биохимических маркеров НБО. Должным образом организованная и четко работающая система расширенного неонатального скрининга является одним из ключевых инструментов снижения ранней детской смертности и инвалидности, связанной с наследственными болезнями обмена веществ.

Ключевые слова: расширенный неонатальный скрининг; наследственные болезни обмена веществ; преждевременно рожденные дети.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Воробйова Ольга Володимирівна - д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", відділення неонатології, (м. Київ, Україна).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова, І.Е. Кузнецов, І.В. Ластівка, Т.В. Голота, А.В. Крємезна, В.В. Кривошеєва, М.В. Обод, І.Г. Самойленко, 2021

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Воробьева Ольга Владимировна - д.мед.н., ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины", отделение неонатологии (г.Киев, Украина).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т. К. Znamenska, O. V. Vorobiova, I. E. Kuznietsov, I. V. Lastivka, A. V. Kremezna, M. V. Obod, I. G. Samoilenko, V. V. Kryvosheieva, T. V. Holota, 2021

ENBS indicates a problematic issue is the interpretation of results for preterm babies.

This article is discussed the key factors affecting the predictive value of ENBS results in premature newborns, like peculiarities of blood sampling based on time intervals from delivery for certain nosologies, repeated sample taking for lab examination considering the basic principles of 2-nd Edition of CLSI "Guideline "Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns, 2019". The CLSI Guideline presents the consensus solutions of a global team of neonatologists, metabolic paediatricians and medical geneticists regarding the accuracy, reliability and timing of laboratory determinations of IEM markers in the blood, as well as a set of factors to consider interpreting ENBS results for premature, low birth weight and newborns with perinatal pathology.

The current procedure for neonatal screening for premature babies in Ukraine should be updated to modern requirements of the relevant clinical recommendations of world-recognized medical institutions, including CLSI. The critical issue in improving the quality and reliability of neonatal screening for preterm babies is multiple (repeated) blood sampling for laboratory determination of levels of biochemical IEM markers. A properly established and well-functioning system of expanded neonatal screening proved to be a highly effective tool for reducing early infant mortality and disability associated with inherited metabolic diseases.

Keywords: Expanded Newborn Screening; Inborn Errors of Metabolism; Premature Newborns.

Contact Information:

Tetiana Znamenska - MD, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)
E-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Olga Vorobiova - MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Надійшло до редакції 07.06.2021 р.
Підписано до друку 10.08.2021 р

УДК 378.046.4:004
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.2

І. І. Редько

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

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ ІННОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ

Резюме. Проблема якості вищої медичної освіти в Україні завжди посідала одне з перших місць у загальнонаціональному рейтингу. Оскільки удосконалення якості навчання є актуальною проблемою в системі післядипломної освіти, сучасний підхід до процесу навчання лікарів-фахівців на курсах підвищення кваліфікації та лікарів-інтернів повинен включати впровадження нових освітніх (педагогічних, інформаційних та телекомунікаційних) технологій. В умовах пандемії корона вірусної інфекції COVID-19 усім вищим медичним закладам доводиться все більше змінювати загальноприйняті та перевірені часом і досвідом підходи до надання якісної освіти лікарям та впроваджувати у навчальний процес сучасні новітні технології. Зазначені у статті досвід та аналіз особливостей впровадження сучасних інноваційних технологій на післядипломному етапі освіти допоможуть суттєво покращити результативність засвоєння як теоретичної, так і практичної частини підготовки по кожній лікарській спеціальності.

Ключові слова: інноваційні методи навчання, післядипломна освіта, лікарі-фахівці, лікарі-інтерни.

Вступ

Запровадження нової моделі безперервного професійного розвитку лікаря на післядипломному етапі є важливою складовою модернізації освітнього простору, що сприяє постійному професійному розвитку лікаря через вдосконалення його компетенцій [1-3]. При цьому, подальше реформування системи освіти можливе при всебічному доступі до освітніх і професійних ресурсів усіх учасників навчального процесу. Інформатизація суспільства та впровадження інноваційних підходів до освітнього процесу створили умови для створення навчальних курсів з елементами дистанційного навчання. Технологія змішаного навчання, при якій навчання проводиться як в традиційній очній формі, так і з використанням інформаційно-освітніх технологій, зокрема дистанційного навчання, повною мірою відповідає поставленим вимогам сьогодення [1,5]. Змішана освітня система дозволяє виробити якісні навички лікарських дій, безперервно підтримувати професійні знання та вміння на високому рівні, мотивувати лікарів до безперервного підвищення професійної компетенції. Нинішній час є особливим, так як пандемія COVID 19 прискорює застосування інновацій у освіті для того, щоб зберегти в обмежених умовах любов до професії та інтерес до освіти. Тому впровадження елементів інноваційних технологій у навчальний процес займає особливе місце.[3-5]

Згідно з постановами Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України про засоби щодо запобігання поширення коронавірусної інфекції COVID 19 та інших нормативно-правових актів, регулюючих запровадження та посилення карантинних обмежень, вищі медичні заклади були переведені з березня 2020 року на дистанційну форму навчання, а з вересня 2020 року - на змішану форму навчання (50% дистанційного та 50% очного навчання) з використанням технологій дистанційного навчання.

Мета статті – дослідити досвід та провести аналіз впровадження сучасних інноваційних методів для поліпшення якості навчання лікарів на післядипломному етапі.

Матеріали та методи

Досвід роботи курсу амбулаторної педіатрії в складі кафедри педіатрії та неонатології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» складає 7 років. Проаналізовано якість викладання дисципліни «Педіатрія» на циклі інтернатури за фахом «Загальна практика-сімейна медицина» та на циклі «Спеціалізація» для лікарів за фахом «Загальна практика-сімейна медицина». Для оцінювання результативності та якості отриманих знань, а також для визначення перспектив використання дистанційного навчання були створені анкети для лікарів-інтернів та слухачів, яким викладався розділ «Педіатрія» в рамках існуючих циклів. В анкетуванні взяло участь 206 респондентів, з яких 78 - лікарі-інтерни, 128 – лікарі-слухачі циклу «Спеціалізація». Анкетування проводили до карантинних обмежень та в період карантину.

Результати та їх обговорення

Організація навчального процесу для лікарів-інтернів за фахом «Загальна практика-сімейна медицина» враховувала наступні особливості: усі лікарі-інтерни були випускниками вищих медичних закладів за спеціальностями «Лікарська справа» - 59,8% лікарів, «Педіатрія» - 40,2% лікарів. Якість додипломної підготовки лікарів-інтернів за дисципліною «педіатрія» відрізняється з урахуванням як спеціальності лікаря, так і медичного вузу, який закінчив лікар. Додипломна підготовка лікарів-інтернів за дисципліною «педіатрія» за даними базисного письмового контролю знань показала, що позитивні відповіді на тестові завдання спостерігалися у 43,3%.

Організація навчального процесу для лікарів-слухачів циклу «Спеціалізація» за фахом загальна практика-сімейна медицина також мала особливості, так як 85% були за спеціальністю лікарями-терапевтами. Тому позитивні відповіді на тестові завдання базисного контролю спостерігали лише у 35% респондентів.

Результати анкетування до карантинних обмежень засвідчили, що удосконалення практичних навичок із застосуванням симуляторів навчання

або біля ліжка хворого потребують лікарі-інтерни та лікарі-слухачі - біля 92,1%; самостійної курації пацієнтів та складання плану діагностики та лікування з наступним розбором в групі -73,7%; проведення інтерактивних занять -89,5%; поглибленого вивчення невідкладних станів з чітким алгоритмом надання лікарської допомоги -100%; впровадження комп'ютерних технологій (презентації, відеоконференції) для поліпшення сприйняття матеріалу по дисципліні -100%; проведення клінічних розборів та конференцій з актуальних питань педіатрії -94,7%; отримання на кафедрі сучасних стандартів -93%.

У період карантину реалізація освітнього процесу проводилась із застосуванням технологій дистанційного навчання з використанням системи Moodle та платформи Google Meet. При опитуванні щодо якості навчання в період карантину 75% респондентів відмітили, що якість знань, які викладались за допомогою технологій дистанційного навчання, у цілому залишалась на попередньому рівні викладання в очній формі, яка застосовувалась до карантинних обмежень. Відношення до дистанційної форми навчання як позитивного було відзначено у 87% респондентів, 89% - надають перевагу змішаній формі навчання, відмічаючи важливість безпосередньої комунікації з викладачем та по між собою для збереження отриманих знань та підвищення якості освіти. Серед позитивних моментів відмічено можливість лікарів бути присутніми на заняттях незалежно від місця знаходження - 93%, можливість виконувати індивідуальні завдання та завдання для самостійної роботи у зручному темпі та більш комфортних для себе умовах, що дозволяло використовувати в необхідному обсязі навчальні ресурси та сприяло кращому засвоєнню матеріалу. Значна кількість лікарів (88%) у якості позитивного моменту дистанційного навчання відмітили можливість постійних контактів усіх учасників учбового процесу за допомогою спеціалізованого інформаційного середовища (електронної пошти, відеозв'язку, Google календаря та ін.). Серед недоліків 68% лікарів відмітили не завжди якісний відеозв'язок з викладачем у зв'язку з низьким доступом до швидкісного інтернету на робочому місці, майже 100% лікарів довелося освоювати нові комп'ютерні програми або платформи для здійснення навчальної діяльності.

При опитуванні загальне враження від курсу «Педіатрія» оцінили: «відмінно» - 46,4%, «добре» - 44,4%, формат онлайн-лекцій оцінили як: «відмінно» - 61,5%, «добре» - 38,5%, розуміння викладеного лекційного матеріалу оцінили: «відмінно» - 58,2%, «добре» - 41,8%. Серед недоліків 61% лікарів відмітили зниження можливості повноцінного дискусійного обговорення ситуаційних задач та клінічних випадків з урахуванням технічних особливостей платформ, що використовувались, зниження можливостей оволодіння практичними навичками.

Оцінка проведення навчального процесу викладачами курсу показала, що серед позитивних моментів практично не було відсутніх на заняттях, серед недоліків відмічено необхідність якісного інтернет з'єднання та обладнання для проведення занять на належному рівні. Також відмічалась під-

вищена навантаженість викладачів при підготовці до занять, яка потребувала створення та розробки спеціальних навчально-методичних матеріалів та презентацій для кращого сприйняття матеріалу.

Відомо, що ефективність засвоєння знань залежить не лише від методів і прийомів навчання, але й від форм організації навчального процесу. Сучасний рівень розвитку післядипломної освіти орієнтує викладача на перехід від традиційного викладання матеріалу до впровадження нових інтерактивних технологій при проведенні лекцій, семінарських та практичних занять. У післядипломній освіті однієї тільки теоретичної підготовки для лікарів-інтернів не достатньо, володіння практичними навичками має також дуже велике значення. Саме тому викладачами кафедри була удосконалена теоретична та практична частина учбового процесу для лікарів за фахом «загальна практика-сімейна медицина» за дисципліною «педіатрія». Процес оптимізації навчання був направлений на підвищення мотивації оволодіння спеціальністю.

Використання прогресивних методів навчання, зокрема, комп'ютерних навчальних технологій, розширили можливості для більш якісної підготовки лікарів. На кафедрі використовується презентаційний лекційний матеріал, на практичних заняттях і семінарах застосовуються наявні навчальні програми, методичні вказівки до проведення практичних та семінарських занять, а також відеофільми по актуальним питанням педіатрії та неонатології. Для закріплення знань, отриманих на лекціях, застосовуються етапні контрольні роботи як один із методів позааудиторної підготовки, а також тестовий контроль за кожною темою. Підготовлені набори тестових завдань та ситуаційні задачі для практичних та семінарських занять, які дозволяють контролювати знання впродовж циклу.

З метою формування здібностей до самостійної лікарської діяльності застосовано різні види практичних занять. Найбільш ефективними методами навчання лікарів-інтернів є використання інноваційних методів занять виявилися: інтерактивні семінари, круглі столи та інтерактивні ігри, які дозволяють моделювати різноманітні клінічні ситуації, наближені до реальних умов, з обов'язковим динамічним розвитком завдань, що вирішуються. За результатами анкетування доведено, що 95,2% лікарів позитивно оцінили використання інтерактивних методів навчання та відзначили доцільність їх використання у післядипломній освіті. Згідно з результатами обговорення з викладачами, зазначені методи навчання підвищили ступінь самостійної підготовки до занять і активності лікарів під час їх проведення, мотивацію до навчання, сприяли розвитку клінічного мислення, тренували вміння обґрунтовувати власну позицію в професійній сфері.

У світових напрямках розвитку післядипломної освіти чітко проявляється тенденція зростання частки самостійної роботи і зміщення акценту з викладання на навчання [6-7]. Самостійна робота в сучасному освітньому полі розглядається як форма організації навчання, яка здатна забезпечувати самостійний пошук необхідної інформації з використанням принципів доказової медицини,

сприйняття і осмислення навчального матеріалу в ході аудиторних занять і в позааудиторний час, розвиток аналітичних здібностей, навичок контролю і планування навчального часу. Згідно з вимогами нормативних документів самостійна робота є обов'язковим компонентом освітнього процесу. На кафедрі самостійна робота лікарів-інтернів та лікарів-слухачів виконується без участі викладача, але за його завданням і керівництвом, що є однією з форм організації навчального процесу. До самостійної роботи відносяться різні за формою і організацією заняття, що відображають види діяльності лікаря: робота з навчальними посібниками і літературою, робота у вигляді навчальних завдань зі складанням алгоритму обстеження пацієнтів, вправи з тестовими і ситуаційними завданнями, підготовка рефератів.

Одним з результатів самостійної роботи є написання рефератів з мультимедійною демонстрацією і наступною усною доповіддю перед аудиторією, а також обов'язковим обговоренням і оцінкою представленої роботи. Реферати зберігаються в архіві та складають тематичне портфоліо. Практика показує, що лікарі розрізняються за рівнем готовності до реалізації вимог до самостійної роботи. Більшість лікарів мають високу мотивацію та успішно дотримуються вимог до виконання реферативної роботи. Поодинокі випадки низького рівня навичок лікаря до самоорганізації дає можливість викладачу використовувати індивідуальний підхід (доповідь реферату на занятті в групі).

Головною метою самостійної роботи лікарів є формування системи знань, вмінь та навичок, які вони можуть вільно та самостійно застосовувати у своїй практичній діяльності. З нашої точки зору, найбільш адекватним є дистанційні освітні технології, які передбачають використання цифрових носіїв інформації (електронні навчальні посібники, презентації лекцій, перегляд відеофільмів, робота з довідниками, базами даних, ознайомлення з наказами МОЗ України, законодавчою базою). При цьому наш досвід показує, що на сьогоднішній день лише поєднання прямого спілкування з дистанційними формами різного характеру, а також наявність у лікарів індивідуальної мотивації здатне забезпечити якісний результат післядипломної освіти.

Застосування сучасних комп'ютерних технологій навчання, відеотехніки може бути найбільш успішно реалізовано тільки в комплексі із застосуванням друкованих носіїв інформації у поєднанні з професіоналізмом викладача [2-3]. Зокрема, викладач післядипломної освіти має володіти в повному обсязі всіма практичними навичками у своїй спеціальності, бути не тільки майстром теоретичної підготовки, а й професіоналом високого класу. Адже авторитет такого викладача, бажання вчитись у нього, підвищувати свою професійну майстерність не викликає жодних сумнівів [3, 5-6]. Поліпшення якості навчання викладачами курсу направлено на удосконалення практичних навичок по наданню невідкладної допомоги, оволодінню сучасними медичними методиками, правильній інтерпретації лабораторних та інструментальних даних та широке застосування інформаційних технологій.

Одна з основних задач викладання - це навчання

лікарів щодо визначення напрямку діагностичного пошуку, проведення диференціальної діагностики, формулювання заключного діагнозу з призначенням лікування та програми реабілітації. Задача лікаря – вміти оцінити тяжкість стану пацієнта, виділити особливості клінічного перебігу хвороби та її розвитку, аналізувати вплив супутніх захворювань на стан дитини, формулювати основний діагноз, що визначає подальшу лікувальну тактику та правильний вибір медикаментозної терапії.

Сучасна медична освіта повинна поєднувати традиційні засоби оволодіння практичними навичками та симуляційні методи навчання з використанням муляжів, фантомів, тренажерів. Нині не можна говорити про забезпечення належного рівня кваліфікації лікарів без створення й підтримання можливостей доступу до тренінгових центрів з широким набором симуляторів, віртуальних засобів, які дозволяють заглиблюватись у будь-яку клінічну ситуацію і успішно її вирішувати [6-7]. Такий інноваційний підхід дозволяє викладачам моделювати клінічні ситуації, безпечні для пацієнта, забезпечувати контроль та об'єктивну оцінку знань лікарів. Для лікарів – це можливість багаторазового повторення дій для закріплення вміння розпізнавати та своєчасно ліквідувати власні помилки, професійно оволодіти медичними маніпуляціями. Наявність в ДЗ «ЗМА-ПО МОЗ України» симуляційного класу з багатofункціональними технологічними засобами для навчання дає можливість удосконалити практичні навички лікарів для подальшої практичної роботи. Це дозволяє, з одного боку, індивідуалізувати викладацький підхід, з іншого – більш оперативно висвітлювати безперервно виникаючі актуальні питання відповідно до сучасних стандартів лікування. Лікарі нашого курсу мають змогу удосконалювати практичні навички по наданню невідкладної допомоги пацієнтам на базі симуляційного тренінгового центру. Практичне заняття на манекені – це поглиблене вивчення розділу невідкладних станів, протоколів діагностики, реанімації та інтенсивної терапії пацієнтів, які перебувають у критичному стані.

Таким чином, сучасна медична освіта повинна поєднувати традиційні способи оволодіння практичними навичками та симуляційні методи навчання з використанням муляжів, фантомів, тренажерів.

Особливу увагу потребує навчання лікарів вмінню дотримуватися правил етики і деонтології, індивідуальному психологічному підходу до пацієнта.

Післядипломна освіта лікарів в Україні має забезпечуватись визнанням підвищення професійного рівня лікарів не тільки на заходах, що організовуються кафедрами післядипломної освіти, але й на спеціалізованих курсах, стажуванні за кордоном, онлайн-курсах, конференціях, симпозиумах і конгресах вітчизняного та міжнародного рівня, організаторами яких є профільні громадські асоціації [2-3].

Висновки

1. Приймаючи до уваги умови надання та отримання освітніх послуг в період карантинних обмежень, використання технологій дистанційного на-

вчання дозволяє лікарям на післядипломному етапі засвоїти навчальну програму з педіатрії в повному обсязі незалежно від місця знаходження здобувача.

2. З метою підвищення якості післядипломної освіти перевагу, за можливістю, доцільно нада-

вати змішаній формі навчання. Дистанційне навчання не може замінити проведення практичних занять безпосередньо у клініці та засвоєння лікарями практичних навичок обстеження хворого та надання невідкладної допомоги.

Література

1. Барміна Г. Стан та перспективи медичної освіти в Україні. Аптека.ua [Інтернет]. 2017 [цитовано 2018 Лис 27];6. Доступно: <https://www.apteka.ua/article/401518>
2. Дистанційна освіта [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://mon.gov.ua/ua/osvita/visha-osvita/distancijna-osvita>
3. Про організаційні заходи для запобігання поширенню коронавірусу COVID-19. Наказ МОН України №406 від 16.03.2020 [Інтернет]. Київ: МОН України; 2020[оновлено 2020 Кві 8; цитовано 2021 Лип 18]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0406729-20#Text>
4. Павленко ОО. Використання дистанційного навчання у вищих навчальних закладах. Вісник Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут». 2007;1(3):78-85.
5. Народження нової освітньої моделі для розвитку лікарів. Дайджест матеріалів спеціалізованих професійних медичних видань [Інтернет]. 2018 [цитовано 2021 Тра 27];2. Доступно: https://accemedin.com/img/content/materials/images/digest_2.pdf Симуляційне навчання як концепція і метод. Дайджест матеріалів спеціалізованих професійних медичних видань [Інтернет]. 2018 [цитовано 2018 Лис 27];2:14-7. Доступно: https://accemedin.com/img/content/materials/images/digest_2.pdf
6. Стечак ГМ. Педагогічна підготовка майбутніх сімейних лікарів у медичному університеті [дисертація]. Львів; 2017. 282с.

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ОБРАЗОВАНИИ

И.И. Редько

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

Резюме. Проблема качества высшего образования в Украине всегда занимала одно из первых мест в общенациональном рейтинге. Поскольку усвершенствование качества обучения является актуальной проблемой в системе последипломного образования, современный подход к процессу обучения врачей-слушателей на курсах повышения квалификации и врачей-интернов должен включать внедрение новых образовательных (педагогических, информационных и телекоммуникационных) технологий. В условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 всем высшим медицинским учреждениям приходится все больше менять общепринятое и проверенное временем и опытом подходы к организации качественного образования врачей и внедрять в учебный процесс современные инновационные технологии. Представленные в статье опыт и анализ особенностей внедрения использования современных инновационных технологий на последипломном этапе образования помогут существенно улучшить результативность усвоения как теоретической, так и практической части подготовки по любой врачебной специальности.

Ключевые слова: инновационные методы обучения; последипломное образование; врачи-интерны; врачи-слушатели.

Контактна інформація:

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

e-mail: redkoirina61@gmail.com

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

Контактная информация:

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

e-mail: redkoirina61@gmail.com

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

FEATURES OF USING MODERN INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN POSTGRADUATE EDUCATION

I. I. Redko

State Health Center «Zaporozhye Medical Academy
of Postgraduate Education of the Ministry of Health
of Ukraine»
(Zaporozhy, Ukraine)

Summary. The problem of the quality of higher education in Ukraine has always occupied one of the first places in the national rating. Since the improvement of the quality of training is an urgent problem in the system of postgraduate education, a modern approach to the process of training doctors-students in advanced training courses and doctors-interns should include the introduction of new educational (pedagogical, information and telecommunication) technologies. In the context of the COVID-19 coronavirus infection pandemic, all higher medical institutions have to increasingly change the generally accepted and time-tested approaches to providing quality education to doctors and introduce modern innovative technologies into the educational process. The experience and analysis of the features of the introduction of modern innovative technologies at the postgraduate stage of education presented in the article will help to significantly improve the effectiveness of mastering both the theoretical and practical part of training in each medical specialty.

Keywords: Innovative Teaching Methods; Postgraduate Education; Doctors-Interns; Doctors-Students.

Contact Information:

Iryna Redko - MD, Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology with the course of outpatient pediatrics State Institute "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine" (Zaporozhye, Ukraine)

e-mail: redkoirina61@gmail.com

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

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

УДК:616.23/.24-007.17-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.3

НОВІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ
ТА КЛАСИФІКАЦІЇ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ
ДИСПЛАЗІЇ В ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

А.О. Меньшикова, Д.О. Добрянський

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

Резюме. Бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається актуальною проблемою сучасних неонатології і педіатрії. Враховуючи, що це захворювання є хронічним та визначає негативні віддалені наслідки, триває пошук оптимального визначення БЛД, яке би мало високу точність щодо прогнозування віддалених респіраторних і неврологічних результатів. З моменту прийняття визначення та класифікації БЛД, які застосовуються на даний час, минуло 20 років. З плином часу змінилась популяція пацієнтів, в якій найчастіше формується БЛД і з'явилися нові чинники, які утруднюють застосування цієї класифікації у сучасній клінічній практиці. Зокрема, це стосується покращення показників виживання екстремально недоношених дітей, які складають основну частку пацієнтів з БЛД. Киснева залежність протягом першого місяця у таких немовлят може вказувати на незрілість дихальної системи, і не бути пов'язаною з розвитком БЛД. Також у практику відділень інтенсивної терапії впроваджені нові методи дихальної підтримки, чого не враховує чинна класифікація. Популяція немовлят з тяжкою БЛД за класичним визначенням є неоднорідною з різними показниками віддаленої хронічної захворюваності та розвитку. Усе це обґрунтовує необхідність пошуку нових методологічних підходів і критеріїв визначення та класифікації БЛД у сучасній популяції передчасно народжених немовлят.

У цьому огляді представлені нові дані, пропозиції й уточнення щодо визначення і класифікації БЛД, які враховують сучасні особливості клінічної практики.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія; визначення; класифікація; передчасно народжені немовлята.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) є одним з найбільш поширених і найважливіших хронічних захворювань у найменших передчасно народжених немовлят, яке істотно впливає на довгострокові результати їх виходжування [1,2,3]. Це захворювання асоціюється з довготривалими порушеннями функції легень і неврологічного розвитку хворих дітей, визначаючи потребу повторних госпіталізацій та істотно впливаючи на якість їх життя [1,4,5,6].

Частота БЛД зростає із зменшенням гестаційного віку (ГВ), тому покращення показників виживання екстремально недоношених дітей підвищує захворюваність, нівелюючи сумарний позитивний ефект численних профілактичних утручань у більш зрілих немовлят. Саме тому частота БЛД у дітей з ГВ < 32 тиж. протягом останніх десятиліть у розвинених країнах залишається на майже незмінному рівні, незважаючи на удосконалення перинатальної допомоги і впровадження сучасних методів профілактики цього захворювання [7]. За даними систематичного огляду захворюваність на БЛД у передчасно народжених немовлят з гестаційним віком < 28 тиж. може коливатися у межах від 10 % до 89 % [2]. За результатами досліджень, які визначали БЛД як потребу в додатковому кисні у постменструальному віці (ПМВ) 36 тиж., відповідний діапазон захворюваності становив 17-75 % [2]. Значні коливання цього показника відображають не лише відмінності за ГВ та масою тіла при народженні дітей, залучених у дослідження, але і різні показники виживання таких немовлят у різних популяціях і лікарнях [2]. Водночас, частота

БЛД залежить і від діагностичних критеріїв, які використовують для встановлення цього діагнозу.

У 1967 р. Northway та співавт.[8] вперше описали БЛД як хворобу, яку характеризували клінічні, радіологічні і гістологічні зміни у новонароджених, які мали тяжкий респіраторний дистрес-синдром і тривало знаходились на штучній вентиляції легень (ШВЛ) із застосуванням високих концентрацій кисню.

Від свого першого опису більше 50 років тому визначення БЛД неодноразово зазнавало змін у пошуках оптимального варіанту, який мав би найвищу прогностичну точність щодо віддалених респіраторних і неврологічних наслідків цього захворювання, враховував застосування сучасних методів дихальної підтримки й особливості когорти пацієнтів, у яких найчастіше виникає ця патологія [9].

Так, у 1979 р. Tooley [10] та Bancalari та співавт. [11] незалежно запропонували визначати БЛД за наявністю кисневої залежності протягом першого місяця життя, яка поєднувалась зі специфічними клінічними, лабораторними і/або рентгенологічними ознаками.

Але з часом це визначення ставало менш точним, оскільки не враховувало особливостей екстремально недоношених дітей, виживання яких з початком застосування антенатальної стероїдопрофілактики та сурфактантної терапії почало покращуватись [12]. Киснева залежність протягом перших 28 днів життя у таких дітей не завжди насправді свідчила за розвиток БЛД і могла спричинюватись їх незрілістю або іншими чинниками [9,13].

Відповідно у 1988 р. Shennan та співавт.[14] встановили, що для немовлят з масою тіла при народженні ≤ 1500 г більшу прогностичну цінність має потреба у додатковому кисні не у хронологічному віці 28 діб, а у ПМВ 36 тиж. щодо віддаленого респіраторного прогнозу. У популяції цих дітей в даному дослідженні прогностична цінність кисневої залежності у 28 діб щодо негативного респіраторного прогнозу склала 38%, тоді як 31% дітей, які у цьому віці потребували додаткову подачу кисню, не мали віддалених респіраторних наслідків. Прогностична цінність кисневої залежності протягом перших 28 діб життя зростала у дітей з терміном гестації ≥ 30 тиж. у даному дослідженні. За умови кисневої залежності у 36 тиж ПМВ вірогідність розвитку віддаленої респіраторної патології підвищувалась до 63% незалежно від гестаційного віку при народженні. Дане визначення БЛД залишається найбільш поширеним у застосуванні завдяки його простоті на науковому підґрунті [15].

З удосконаленням неонатологічної допомоги передчасно народженим дітям все рідше виявляли у дітей з БЛД рентгенологічні зміни у легенях, описані у дослідженні Northway та співавт. [8]. Ураження легень у найменших передчасно народжених немовлят з «новою» БЛД було спричиненим порушеннями процесів формування альвеол («альвеоляризації») і судин («васкуляризації»), а не фіброзом, як було описано початково [16].

У 2001 р. Національним інститутом здоров'я дитини та розвитку людини (NICHD, США) були прийняті консенсусні рекомендації щодо визначення і класифікації БЛД [17], які описували «нову» БЛД, встановлювали специфічні діагностичні критерії цього захворювання для дітей з ГВ < 32 тиж., а також його класифікацію за тяжкістю. На даний час продовжують застосовувати цю класифікацію у модифікації Walsh та співавт. (2003), розрізняючи клінічне і фізіологічне визначення БЛД [18].

Клінічне визначення БЛД для немовлят з ГВ < 32 тиж передбачає потребу лікування з використанням додаткового кисню протягом щонайменше 28 днів плюс оцінку залежності від кисню/дихальної підтримки у ПМВ 36 тиж. для визначення сту-

пеня важкості захворювання. Відсутність будь-якої кисневої залежності у ПМВ 36 тиж або на момент виписки означає наявність легкої БЛД (I ступінь); потреба < 30% кисню – БЛД середньої тяжкості (II ступінь); а потреба $\geq 30\%$ кисню і (або) застосування позитивного тиску (ШВЛ або створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах [CPAP]) – тяжкої БЛД (III ступінь) [17].

Фізіологічне визначення БЛД передбачає підтвердження необхідності призначення додаткового кисню у ПМВ 36 ± 1 тиж. дітям, які отримуючи додатковий кисень, мають кисневу сатурацію (SpO_2) > 96%. Метою проведення цього тесту було уникнення застосування оксигенотерапії без відповідної потреби. Діагноз БЛД заперечують, якщо SpO_2 залишається > 90% протягом 30 хв під час дихання кімнатним повітрям. Немовлятам у ПМВ 35-37 тиж. на ШВЛ, CPAP або тим, хто потребують > 30% O_2 для забезпечення $SpO_2 < 96\%$, встановлюють діагноз БЛД [18]. Відповідно рівень кисневої залежності та/або дихальної підтримки у цьому віці визначає тяжкість захворювання.

Проте, клінічне визначення БЛД фактично ґрунтується виключно на даних, які отримують під час перебування дитини у відділенні інтенсивної терапії, тоді як сутність цього діагнозу полягає у прогнозуванні віддалених захворюваності, розвитку, якості життя тощо. Класифікація є узагальнюючою, і тому має обмежену прогностичну точність, оскільки не дозволяє ідентифікувати дітей з найгіршим прогнозом. Діти з тяжкою БЛД можуть мати різний спектр ураження легень і відповідно різні віддалені наслідки. Abman та співавт. [19] запропонували розрізняти два фенотипи тяжкої БЛД, що може покращити прогностичну цінність клінічної класифікації. Так, перший тип БЛД включає дітей з додатковою кисневою потребою або тих, хто знаходяться на CPAP у ПМВ 36 тиж., а другий – немовлят, які продовжують перебувати на ШВЛ у ПМВ 36 тиж. (табл. 1). Відповідно пацієнти з другим типом БЛД мають значно гірший респіраторний і неврологічний прогноз, вищу супутню захворюваність, обмовлену тяжким перебігом БЛД, та потребуватимуть найбільше утручань після первинної виписки зі стаціонару.

Таблиця 1

Діагностичні критерії та класифікація БЛД за клінічним визначенням (2001) у модифікації Abman та співавт. [19]

Легка БЛД	Лікування з використанням додаткового кисню протягом щонайменше 28 днів ПЛЮС відсутність будь-якої кисневої залежності у 36 тиж. ПМВ або на момент виписки ¹
БЛД середньої важкості	Лікування з використанням додаткового кисню протягом щонайменше 28 днів ПЛЮС потреба < 30 % кисню у 36 тиж. ПМВ або на момент виписки ²
Тяжка БЛД (тип 1)	Лікування з використанням додаткового кисню протягом щонайменше 28 днів ПЛЮС потреба $\geq 30\%$ кисню і (або) застосування назального CPAP/НК з високим потоком у ≥ 36 тиж ПМВ або на момент виписки ²
тяжка БЛД (тип 2)	Лікування з використанням додаткового кисню протягом щонайменше 28 днів ПЛЮС потреба у ШВЛ у ≥ 36 тиж ПМВ або на момент виписки ²

Примітки; 1 – незалежно від того, що буде першим; БЛД – бронхолегенева дисплазія; CPAP – постійний позитивний тиск у дихальних шляхах; НК – назальні канюлі; ШВЛ – штучна вентиляція легень; ПМВ – постменструальний вік.

Покращення показників виживання екстремально недоношених дітей в останні декади змінило основну групу ризику щодо формування БЛД. Киснева залежність у дуже незрілих немовлят протягом першого місяця життя може спричинюватись іншими чинниками, не пов'язаними з розвитком БЛД. Тож цей критерій класифікації не завжди відображає формування цього захворювання в екстремально недоношених дітей. Також для дітей з «ною» БЛД типовою є відсутність значного ураження легень після народження, вони можуть не потребувати оксигенотерапії протягом першого тижня життя або мати перерви у кисневій залежності впродовж першого місяця життя. Враховуючи це, було запропоновано як критерій діагнозу кисневу потребу протягом 28 днів госпіталізації, а не протягом перших 28 діб. Використання критерію кисневої залежності у 36 тиж. ПМВ є теж неоднозначним, оскільки більш зрілі новонароджені досягають цього віку за 4 тиж. і відповідно мають значно коротший період кисневої залежності порівняно з екстремально недоношеними дітьми. У немовлят, які мають кисневу залежність протягом 12 і більше тижнів, легені є найбільш ураженими за рахунок БЛД. Екстремально недоношені новонароджені можуть досягнути цього критерію у 36 тиж ПМВ, на протива-

гу більш зрілим недоношеним новонародженим. Відповідно ступінь ураження легень на момент встановлення діагнозу у таких дітей може істотно відрізнятись [20]. Окрім цього, екстремально недоношені діти внаслідок значної незрілості дихальної системи можуть потребувати тривалої неінвазивної дихальної підтримки без додаткового забезпечення киснем. Упровадження у клінічну практику нових методів дихальної підтримки (широке застосування назальних канюль (НК) з високим потоком або дуже малого потоку 100 % кисню) утруднює використання клінічного визначення БЛД і класифікацію певної кількості випадків потенційної БЛД. Останнє, зокрема, стосується і дітей, які помирають від некурабельної дихальної недостатності, спричиненої тяжким ураженням легень і фактично наявною БЛД, до досягнення 28 діб життя. У такій ситуації відповідно до клінічного визначення формально немає підстав для встановлення клінічного діагнозу БЛД, що може бути причиною розходжень клінічного та патологоанатомічного діагнозів [9].

Усе, зазначене вище, визначило необхідність оновлення та модифікації клінічного визначення БЛД. У зв'язку з чим Національним інститутом здоров'я дитини та розвитку людини (NICHD) були запропоновані зміни й уточнення, наведені у таблиці 2 нижче [9].

Таблиця 2

Нові визначення та класифікація БЛД (2016)[9]

Передчасно народжена дитина (ГВ < 32 тиж.) з БЛД має стійку, підтверджену рентгенологічно хворобу легень, та потребує у ПМВ 36 тиж. одного з варіантів дихальної підтримки/кисневої терапії із зазначеною нижче FiO_2 (%) протягом ≥ 3 послідовних днів, щоб забезпечити насичення киснем артеріальної крові у діапазоні 90-95%.						
Ступінь тяжкості БЛД	Ендотрахеальна ШВЛ*	nCPAP, або НК ≥ 3	nШВЛ л/хв	НК з потоком 1-2л/хв	Кисневий намет	НК з потоком <1л/хв
I	–	21	22-29	22-29	22-29	22-70
II	21	22-29	≥ 30	≥ 30	≥ 30	>70
III	>21	≥ 30				
III(A)	Рання смерть (від 14 днів хронологічного віку до ПМВ 36 тиж.) внаслідок стійкого паренхіматозного захворювання легень і дихальної недостатності, якщо цю смерть не можна пов'язати з іншим патологічним станом (наприклад, некротизуючий ентероколіт, внутрішньошлуночковий крововилив, епізод сепсису тощо)					

Примітки: *за винятком дітей, які знаходяться на ШВЛ з приводу первинного захворювання дихальних шляхів або станів, пов'язаних з центральним порушенням дихання; БЛД – бронхолегенева дисплазія; CPAP – створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах; ШВЛ – штучна вентиляція легень; НК – назальні канюлі; ПМВ – постменструальний вік.

У новій класифікації відсутня киснева залежність протягом перших 28 діб як критерій діагнозу БЛД. Також, ця класифікація враховує не тільки застосування нових методів дихальної підтримки, але і дозволяє клінічно встановити діагноз БЛД до досягнення 28 днів життя недоношеною дитиною у випадку ранньої смерті, що є неможливим із застосуванням консенсусної класифікації 2001 р. Однак, нова класифікація поки що недостатньо апробована у клінічних умовах, є складнішою і менш практичною, ніж попередній її варіант. У зв'язку із цим у світовій клінічній практиці продовжують переважно використовувати консенсусну класифікацію 2001 р., розрізняючи клінічне з відповідним ступенем тяжкості, а також фізіологічне визначення БЛД. Водночас, дослідження, спрямовані на пошук об'єктивнішого сучасного визначення БЛД, тривають.

Дослідники з Канадської неонатологічної мережі встановили, що потреба призначати додатковий кисень та/або дихальну підтримку у ПМВ 40 тиж точніше прогнозує тяжку респіраторну захворюваність у скоригованому віці (СВ) 18-21 міс. [21]. У даному дослідженні було встановлено, що прогнозована схильність до віддаленої тяжкої респіраторної захворюваності зростала з кожним наступним тижнем кисневої залежності з 34 тиж до 40 тиж. ПМВ (рис.1). Прогностичні показники щодо тяжкої нейросенсорної патології, за умови кисневої залежності у 40 тиж. ПМВ, були дещо нижчими від пікового рівня, якого вони досягали у 37 тиж. ПМВ. Але практичне застосування цього визначення має обмеження, оскільки більшість немовлят випускаються з медичних закладів до досягнення цього віку.

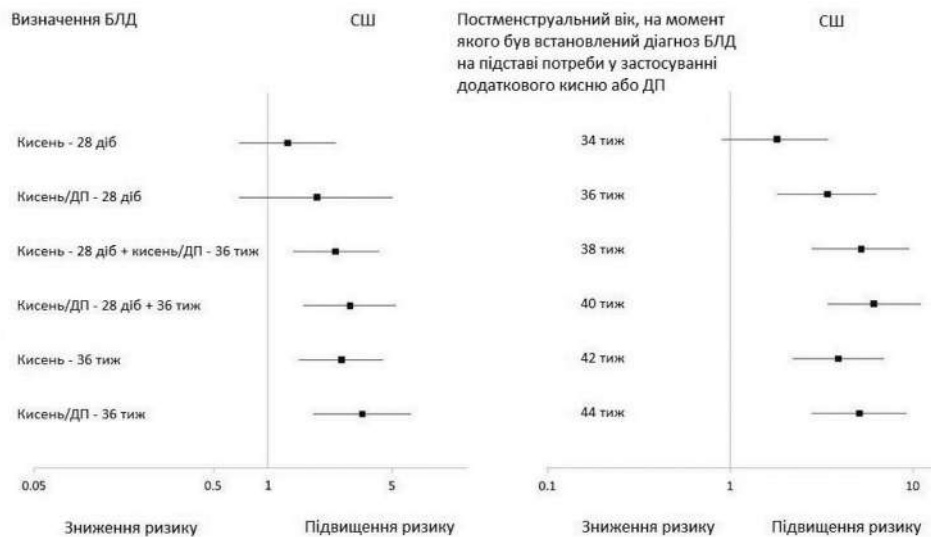


Рис. А

Рис. Б

Примітка. БЛД – бронхолегенева дисплазія, ДП – дихальна підтримка, СШ – співвідношення шансів.

Рис. 1. А. Зв'язок між визначенням БЛД та значною респіраторною захворюваністю у 18-22 місяці, яка характеризується як потреба у трахеотомії, проведені респіраторного моніторингу вдома, потреба у оксигенотерапії вдома або необхідність багаторазових госпіталізацій.

Б. Зв'язок між постменструальним віком (з інтервалом у 2 тижні), на момент якого був встановлений діагноз БЛД на підставі потреби у застосуванні додаткового кисню або дихальної підтримки, та респіраторною захворюваністю у 18-22 місяці [22]

Jensen та співавт.[3] оцінили вплив 18 різних визначень БЛД на ймовірність смерті, тяжкої віддаленої респіраторної захворюваності та неврологічних порушень у сучасній когорті значно недоношених у СВ18-26 міс, яка включала немовлят з терміном гестації < 32 тиж. Було встановлено, що оптимальне визначення БЛД, яке найкраще передбачає ранню дитячу захворюваність, залежить від дихальної підтримки у ПМВ 36 тиж., не маючи зв'язку з попередньою кисневою залежністю. Зокрема, згідно з цим визначенням діти, які дихали кімнатним повітрям у ПМВ 36 тиж., не мали БЛД, 1 ступінь тяжкості хвороби мали діти, які у цьому віці отримували додатковий кисень з потоком ≤ 2 л/хв, 2 ступінь – немовлята, які потребували > 2 л/хв кисню через НК або неінвазивної дихальної підтримки з позитивним тиском у дихальних шляхах, 3 ступінь – діти, які у ПМВ 36 тиж знаходились на ендотрахеальній ШВЛ. Найгірший прогноз щодо смерті, значної респіраторної захворюваності та порушень неврологічного розвитку мають діти, які у ПМВ 36 тиж потребували застосування ШВЛ. Урахування фракції кисню, якої потребували діти на СРАР або неінвазивній вентиляції у ПМВ 36 тиж, не покращувало точності прогнозу. Частота пізньої смерті або значної респіраторної захворюваності зростала від 10 % у дітей без БЛД до 77 % у дітей з БЛД 3 ступеня тяжкості, а частота пізньої смерті або значних порушень неврологічного розвитку відповідно зростала від 33% до 79%. Випадки затримки постнатального розвитку та потреби у медичній допомозі після виписки також були частішими із зростанням тяжкості БЛД згідно з наведеною у даному дослідженні класифікацією захворювання. Отже, ці найсучасніші дані фактично підтвер-

дили об'єктивність і доцільність визначення двох типів тяжкої БЛД відповідно до зазначених вище критеріїв Abman та співавт. [19].

Таким чином, враховуючи зміну сучасної популяції новонароджених, які виживають з ураженням легень, застосування нових методів дихальної підтримки, а також необхідність якомога точнішої ідентифікації дітей, які мають найгірший прогноз у зв'язку з наявною БЛД, клінічні визначення і класифікація БЛД потребують удосконалення. Важливим моментом є також уніфікація визначення БЛД та її тяжкості, з метою усунення розбіжностей критеріїв діагнозу та важкості патології між установами. Оскільки дана патологія є провідною хронічною захворюваністю значно недоношених новонароджених та, особливо, екстремально недоношених немовлят, яка істотно впливає на стан здоров'я та неврологічний розвиток у віддаленій перспективі, а також визначає потребу надання медичної допомоги за межами неонатального періоду, необхідні чіткі критерії визначення та встановлення діагнозу відповідно до сучасних реалій.

Висновки

1. Покращення показників виживання екстремально недоношених новонароджених підвищує актуальність проблеми БЛД. На даний час рекомендованими до використання залишаються визначення і класифікація БЛД Національного інституту здоров'я США (2001) у модифікації Walsh та співавт. (2003)[17,18]. Водночас, у нихне враховані сучасні особливості надання медичної допомоги передчасно народженим немовлятам, а також віддалений прогноз залежно від ступеня ураження легень. Тому необхідною є модифікація

цієї класифікації, яка би була практичною, зручною і водночас максимально точно визначала віддалений прогноз щодо здоров'я і розвитку дитини з БЛД залежно від важкості ураження легень та враховувала нові методи лікування передчасно народжених немовлят.

2. Для кращого прогнозування віддалених наслідків БЛД, зокрема тяжкої респіраторної захво-

рюваності та значних неврологічних порушень, доцільно застосовувати модифікацію консенсусної класифікації БЛД 2001 р., запропоновану Abman та сівавт. [19].

3. Найбільш несприятливі віддалені наслідки мають діти, які потребують ендотрахеальної ШВЛ у 36 тиж ПМВ (тяжка БЛД другого типу), незалежно від попередньої кисневої залежності.

Література

1. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* [Internet]. 2018[cited 2021 May 17];16(1):36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819643/doi:10.1186/s12967-018-1417-7>
2. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J MaternFetal Neonatal Med*. 2021;34(11):1721-31.doi:10.1080/14767058.2019.1646240
3. Jensen E, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-9. doi:10.1164/rccm.201812-2348OC
4. Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Perez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P. Lung function among infants born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(7):674-81. doi:10.1002/ppul.21609
5. Um-Bergström P, Hallberg J, Thunqvist P, Berggren-Broström E, Anderson M, Adenfelt G, et al. Lung function development after preterm birth in relation to severity of bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):97. doi:10.1186/s12890-017-0441-3
6. Добрянський ДО, Меньшикова АО, Борисюк ОП. Віддалені наслідки бронхолегеневої дисплазії у недоношених немовлят. *Сучасна педіатрія*. 2019;4:43-52. doi: 10.15574/SP.2019.100.43
7. Javaid A, Morris I. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Child Health*. 2018;28(1):22-7. doi:10.1016/j.paed.2017.10.004
8. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-68.doi: 10.1056/NEJM196702162760701
9. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi M, 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
10. Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1979;95(5 Pt 2): 851-8.doi: 10.1016/s0022-3476(79)80451-5
11. Bancalari E, Abdenour G, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979;95(5 Pt 2):819-23. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80442-4.
12. Sung T-J. Bronchopulmonary dysplasia: how can we improve its outcomes? *Korean J Pediatr*. 2019;62(10):367-73. doi:10.3345/kjp.2019.00178
13. Abman SH, Bancalari E, Jobe AH. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):421-4.doi:10.1164/rccm.201611-2386ED
14. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527-32
15. Hines D, Modi N, Lee S, 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
16. Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999;46(6):641-3.doi:10.1203/00006450-199912000-00007
17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060
18. 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
19. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* [Internet]. 2017[cited 2021 Jul 14];181:12-28.e1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5562402/> doi:10.1016/j.jpeds.2016.10.082
20. Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology*. 2003;8(1):63-71. doi:10.1016/s1084-2756(02)00192-6
21. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):271-9. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4141
22. Jobe AH, Steinhorn R. Can we define bronchopulmonary dysplasia? *J Pediatr*. 2017;188:19-23. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.064

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ И КЛАССИФИКАЦИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

A.A. Men'shikova, D.A. Dobryanskyi

Львовский национальный
медицинский университет имени
Данила Галицкого, МЗ Украины
(Львов, Украина)

Резюме. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) остается актуальной проблемой современной неонатологии и педиатрии. Учитывая, что данное заболевание является хроническим и определяет негативные отдаленные последствия, продолжается поиск оптимального определения БЛД, которое бы имело высокую прогностическую точность в отношении отдаленных респираторных и неврологических исходов. С момента принятия определения и классификации БЛД, которые применяются в настоящее время, прошло 20 лет. С течением времени изменилась популяция пациентов, в которой чаще всего формируется БЛД и появились новые факторы, которые затрудняют применение этой классификации в современной клинической практике. В частности, это касается улучшения показателей выживаемости экстремально недоношенных детей, которые составляют основную долю пациентов с БЛД. Кислородная зависимость в течение первого месяца в таких младенцев может определяться незрелостью дыхательной системы, и не быть связанной с развитием БЛД. Также в практику отделений интенсивной терапии внедрены новые методы дыхательной поддержки, чего не учитывает действующая классификация. Популяция младенцев с тяжелой БЛД по классическому определению является неоднородной с различными показателями удаленной хронической заболеваемости и развития. Все это обосновывает необходимость поиска новых методологических подходов и критериев определения и классификации БЛД в современной популяции недоношенных младенцев.

В этом обзоре представлены новые данные, предложения и уточнения по определению и классификации БЛД, которые учитывают современные особенности клинической практики.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, определение, классификация, преждевременно рожденные младенцы.

Контактна інформація:
Добрянський Дмитро Олександрович –
доктор медичних наук, професор, про-
фесор кафедри педіатрії №2 Львівсько-
го національного медичного універ-
ситету імені Данила Галицького МОЗ
України (м. Львів, Україна)
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>
Researcher ID: S-4134-2016
Scopus Author ID: [https://www.scopus.com/
authid/detail.uri?authorId=57191844155](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155)

Контактная информация:
Добрянский Дмитрий Александрович –
доктор медицинских наук, про-
фессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального
медицинского университета имени
Данила Галицкого МОЗ Украины (г.
Львов, Украина).
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID ID: [http://orcid.org/0000-0002-
4114-8701](http://orcid.org/0000-0002-4114-8701)
Researcher ID: S-4134-2016
Scopus Author ID: [https://www.scopus.com/
authid/detail.uri?authorId=57191844155](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155)

© A.O. Menshykova, D.O. Dobryansky, 2021

NEW APPROACHES TO THE DEFINITION AND CLASSIFICATION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PRETERM INFANTS

A.O. Menshykova, D.O. Dobryanskyi

Danylo Halytsky Lviv National
Medical University, Ministry
of Health of Ukraine
(Lviv, Ukraine)

Summary. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains a pressing problem of modern neonatology and pediatrics. Since this disease is chronic and often results in negative long-term consequences, the search for the optimal definition of BPD that would be accurate in predicting long-term respiratory and neurological outcomes is ongoing. It has been 20 years since the definition and classification of BPDs that are currently used had been approved. Over time, the patient population prone to BPD development has changed and new factors have emerged that make it difficult to apply this classification in contemporary clinical practice. In particular, it concerns greater survival of extremely premature infants, which form the majority of patients with BPD. Oxygen dependence during the first month in such infants may be determined by the immaturity of the respiratory system and may not be associated with the development of BPD. Also, new methods of respiratory support have been introduced into practice of intensive care units, which is not accounted for by the current classification. The population of infants with severe BPD, according to classical definition, is heterogeneous with different indicators of long-term chronic morbidity and development. All this justifies the need for new methodological approaches and criteria for the definition and classification of BPD in the modern population of premature infants.

This review presents new data, proposals and clarifications for the definition and classification of BPD, which take into account modern features of clinical practice.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, definition, classification, preterm infants.

© A.O. Menshykova, D.O. Dobryansky, 2021

Надійшло до редакції 22.07.2021 р.
Підписано до друку 10.08.2021 р

УДК: 616.61-008.64-053.32]--36.1-07-092
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.4

ПЕРСПЕКТИВНІ УРИНАРНІ БІОМАРКЕРИ З ОГЛЯДУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Ю.Д. Годованець, А. В. Фрунза

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме. Технології виходжування передчасно народжених дітей значно удосконалюються за останні роки. Однак залишається ряд невирішених проблем, серед яких однією з найбільш актуальних є гостре пошкодження нирок (ГПН). Дана патологія асоціюється з високими показниками захворюваності та летальності, особливо у передчасно народжених дітей з тяжкою перинатальною патологією. Діагностика ГПН базується на класифікації, яка запропонована у 2012 р. міжнародною групою експертів *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. Основними критеріями верифікації діагнозу є зростання рівня сироваткового креатиніну та зменшення рівня діурезу. Проблема діагностики та диференційної діагностики ГПН у передчасно народжених дітей займає провідне місце, оскільки досі не існує єдиного консенсусу щодо можливостей використання специфічних біомаркерів уражень нирок та майже відсутні номограми з урахуванням гестаційного віку при народженні, маси тіла та ступеня тяжкості перинатальної патології.

Креатинін плазми все ще залишається найбільш часто використовуваним маркером порушення фільтраційної функції, однак впродовж останніх років ведуться численні наукові дискусії та вивчаються нові, високо чутливі та високо специфічні маркери ренального пошкодження. Зокрема, запропоновано розглядати функціональні біомаркери та маркери тубулярного пошкодження як окремі категорії, оскільки порушення функції нирок та безпосередньо пошкодження можуть співіснувати незалежно, одночасно або спостерігається перехід категорій. Перспективними біомаркерами, які активно досліджуються та застосовуються на практиці, є плазмовий цистатін С, уринарні та сироваткові фракції альфа-1-мікроглобуліну та бета-2-мікроглобуліну, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів та ін. Акцентується увага на важливості епігенетичної концепції у формуванні уражень нирок, блокуванні системи ренін-ангіотензин-альдостерон-антидіуретичний гормон та ролі каналів транз'єнтного рецепторного потенціалу у модуляції основних ниркових функцій. Широко вивчаються метаболічні профілі сечі з урахуванням гестаційного віку та маси тіла дитини.

Ключові слова: передчасно народжені діти; гостре пошкодження нирок; гіпоксія; патофізіологія; креатинін; цистатін С; альфа-1-мікроглобулін; бета-2-мікроглобулін.

Вступ

Незважаючи на значні досягнення та новітні технології у виходжуванні передчасно народжених дітей (ПНД), проблема гострого пошкодження нирок (ГПН) у цій особливій педіатричній когорті не втрачає своєї актуальності [1,2]. З огляду на обмежені можливості у застосуванні лікувально-діагностичних заходів, зокрема у критично хворих дітей з дуже низькою масою тіла при народженні (ДНМТ), досі не існує уніфікованого підходу до менеджменту ГПН з урахуванням гестаційного віку (ГВ) при народженні, маси тіла та ступеню важкості основної патології [3,4]. Розуміння ключових патофізіологічних механізмів адаптації нирок до умов позаутробного існування, суттєвих анте- та постнатальних факторів ризику [5] та шляхів їх мінімізації, а також перспектив застосування високо специфічних маркерів топічного ураження дозволить уніфікувати діагностичні алгоритми зі спрямуванням на доклінічний етап ГПН, який є потенційно оборотним і прогностично більш сприятливим.

Останні наукові дослідження спрямовані на виявлення чутливих біомаркерів на етапі пре-ГПН, або «гострого каналцевого ураження», що дозволило б оптимізувати лікувальні стратегії з огляду на важливість раннього втручання. Найновіші методичні рекомендації щодо поліпшення глобальних результатів ниркових захворювань для ГПН підтвердили важливість якнайшвидшої імплементації програм скринінгу з використанням функціональних та органічних біомаркерів, щоб розроби-

ти поетапну стратегію терапевтичних заходів при ГПН в окремих педіатричних когортах [6].

Як свідчать результати досліджень, діагностика клінічного ГПН за допомогою сироваткового креатиніну має затримку у часі щонайменше 24-48 годин [7] порівняно з використанням специфічних маркерів тубулярної травми, таких як цистатін С (*Cystatin C, CysC*) та ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL*) [8,9].

Рекомендації міжнародної групи експертів *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* в модифікації J. G. Jetton та D. J. Askenazi [10,11] є основною регламентуючою базою для визначення ГПН (Таблиця 1). Однак все ще існують обмеження для їх використання у вузьких педіатричних когортах [12], зокрема у новонароджених з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ).

Частота розвитку ГПН зростає зі зменшенням ГВ, тому найбільш вразливими педіатричними групами є ПНД з ГВ 25-32 тижні. Саме в цей період диференціація ниркових структур відбувається найбільш швидкими темпами. Згідно результатів останніх досліджень, 47,9% новонароджених з ГВ <29 тижнів мають ГПН на різних стадіях розвитку [13].

Згідно сучасних даних наукової літератури, існує прямий зв'язок між перенесеним епізодом ГПН і формуванням хронічної хвороби нирок (ХХН) та гіпертонічної хвороби [14] у шкільному та підлітковому віці, особливо у ПНД з низькою масою тіла при народженні (НМТ). Мета-аналіз 32 рукописів,

які включали 46 249 немовлят, показав, що НМТ асоційована зі значним ризиком подальшого розвитку ХХН [15-17], зокрема, на 81% вищий ризик розвитку альбумінурії та на 79 % вищий ризик зниження ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м², при порівнянні з новонародженими з нормальною масою тіла при народженні. Тісна кореляція між ГПН та формуванням захворювання

нирок у майбутньому зумовлена комплексом факторів впливу, включаючи гіпоксію та ішемію, нефротоксичні лікарські засоби (фуросемід, інотропні препарати, нестероїдні протизапальні засоби тощо) [18], тривалий вплив високих концентрацій кисню [19], сепсис, вроджені вади серцево-судинної системи та ін. [20].

Таблиця 1

Класифікація ГПН за KDIGO, 2012 [7]

Стадія ГПН	Креатинін плазми (Сг)	Діурез
I	Зростання рівня Сг ≥ 26 ммоль/л впродовж 48 год, або зростання рівня Сг у 1,5-2 рази від вихідного рівня, виміряного за останні 7 днів	$<0,5$ мл/кг/год за попередні 6 год
II	Зростання рівня Сг $\geq 2-3$ рази від вихідного рівня, виміряного за останні 7 днів	$<0,5$ мл/кг/год за попередні 12 год
III	Зростання рівня Сг ≥ 3 рази від вихідного рівня, виміряного за останні 7 днів, або зростання рівня Сг ≥ 354 ммоль/л, або початок замісної ниркової терапії (ЗНТ)	$<0,3$ мл/кг/год за попередні 24 год, або анурія впродовж 12 год

Згідно сучасних даних наукової літератури, існує прямий зв'язок між перенесеним епізодом ГПН і формуванням хронічної хвороби нирок (ХХН) та гіпертонічної хвороби [14] у шкільному та підлітковому віці, особливо у ПНД з низькою масою тіла при народженні (НМТ). Мета-аналіз 32 рукописів, які включали 46 249 немовлят, показав, що НМТ асоційована зі значним ризиком подальшого розвитку ХХН [15-17], зокрема, на 81% вищий ризик розвитку альбумінурії та на 79 % вищий ризик зниження ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м², при порівнянні з новонародженими з нормальною масою тіла при народженні. Тісна кореляція між ГПН та формуванням захворювання нирок у майбутньому зумовлена комплексом факторів впливу, включаючи гіпоксію та ішемію, нефротоксичні лікарські засоби (фуросемід, інотропні препарати, нестероїдні протизапальні засоби тощо) [18], тривалий вплив високих концентрацій кисню [19], сепсис, вроджені вади серцево-судинної системи та ін. [20].

Нові концепції визначення ГПН

За рекомендаціями Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [21-23], функціональні маркери та маркери тубулярного ураження було об'єднано в 4 категорії. Згідно даної класифікації, втрата гломерулярної функції та наявність тубулярних пошкоджень розглядаються незалежно, оскільки вище описані зміни можуть еволюціонувати окремо, водночас або послідовно. Головним акцентом класифікації є можливість градації категорій з подальшою оцінкою ниркових функцій у часі.

Категорія «функціональне ГПН» характеризується зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і відсутністю маркерів тубулярного ураження, і описує всі потенційно оборотні, чутливі до часу та обсягу зміни ниркових функцій, що лише передують пошкодженню. Цей феномен можна спостерігати на прикладі «преренальної азотемії» (внаслідок дегідратації), або «постренального ГПН» (за умови обструкції сечовивідних шляхів), коли відсутнє пряме ураження нирок. «Субклініч-

не ГПН» включає пошкодження нирок, яке передуює втраті функцій, зокрема, при застосуванні нефротоксичних медикаментів [24]. «Комбіноване ГПН» власне об'єднує дві вище описані категорії. «Відсутнє ГПН» означає нормальну ниркову функцію без ознак ураження. Гіпотеза авторів описує можливість переходу категорій одна в одну, таким чином визначаючи різні типи пошкоджень при ГПН, як потенційно оборотні процеси [24].

Результати досліджень

Mercier K. у 2017 р. засвідчили, що існує чітка відмінність між метаболічними профілями сечі у новонароджених, що мають або перенесли епізод ГПН та контрольною когортою без ураження нирок. Ці зміни корелюють з ГВ та показником рН сечі, але лише метаболічний профіль є суттєвим предиктором ГПН. Вивчення метаболічних профілів сечі є перспективним напрямком, що дозволить клініцистам проводити ранню діагностику уражень нирок та покращити результати лікування в цілому [25].

Плазмовий креатинін

Хоч актуальність сироваткового креатиніну для верифікації діагнозу ГПН у ПНД піддається численним дискусіям впродовж останніх років, цей маркер все ще має найбільшу сферу використання [26]. Якщо у доношених новонароджених становлення фільтраційної та концентраційної функції нирок відбувається впродовж перших кількох тижнів життя, то у дітей, народжених раніше фізіологічного терміну, постнатальна адаптація нирок може тривати до 2-х місяців. Також важливо зазначити, що у зв'язку з морфо-функціональною незрілістю ниркових клубочків та десинхронним нефрогенезом зростання рівня креатиніну може спостерігатися лише тоді, коли вже втрачено 25–50% фільтраційної здатності. Тому креатинін плазми не є «ідеальним» біомаркером для раннього виявлення ураження нирок на превентивному етапі, особливо з урахуванням численних факторів, що здатні впливати на

результати вимірювання (вихідний рівень креатиніну в плазмі крові матері, стать дитини, ГВ, статус живлення та гідратації, важкість основної патології тощо) [27, 28].

Окрім того, зміни рівня сироваткового креатиніну не є чутливими до гострого каналцевого ураження, що лімітує його діагностичну значимість у рутинному використанні, оскільки втрачена функція може компенсуватися за рахунок резерву нефронів. Саме цей стан можна класифікувати як субклінічне ГПН, що незалежно асоціюється з несприятливими загальними результатами виходжування [24].

Активна «вікова секреція» обмежує використання креатиніну як прямого індикатора становлення функції нирок в онтогенезі. Онтогенетична модель ШКФ [29] показує, що недоношені новонароджені мають вищі значення даного показника порівняно з більш зрілими новонародженими, які відповідають їх постконцептуальному віку, але мають значно менший постнатальний вік [30].

Цистатин С

Цистатин С (Cystatin C, Cys-C) є перспективним біомаркером, високо чутливим до незначних змін ШКФ, тому може бути визначений, як альтернатива креатиніну. Cys-C належить до групи інгібіторів тіолових протеаз, складається з 130 амінокислотних залишків та екскретується всіма клітинами організму. Існує 2 фракції Cys-C: плазмова та уринарна. Плазмовий Cys-C відображає ШКФ, у той час як сечова фракція є маркером каналцевої дисфункції. Окрім того, цей білок не проходить через плацентарний бар'єр, а отже немає кореляції між рівнем показника у матері. Концентрації Cys-C вищі у ПНД, особливо при глибокому ступеню недоношеності, при порівнянні з доношеними новонародженими [31], а також варіюють від віку, ваги та наявності перинатальної патології, зокрема сепсису, респіраторного дистресу та асфіксії [32].

Результати мета-аналізу, який досліджував прогностичну цінність плазмової та уринарної фракції Cys-C, засвідчив, що діагностичне значення концентрації білка в плазмі є вищим, ніж у сечі, а вимірювання рівня Cys-C у плазмі протягом перших 24 годин та врахування граничної межі між 0,4-1,0 мг/л забезпечує найвищий показник у прогнозуванні ГПН [33].

Альфа-1-мікроглобулін та бета-2-мікроглобулін

Альфа-1-мікроглобулін (Alpha-1-microglobulin, α 1-MG) належить до групи низькомолекулярних глікопротеїдів сімейства ліпокаліну і складається зі 183 амінокислот. α 1-MG секретується практично всіма клітинами організму, однак первинним місцем синтезу білка є печінка [34]. Майже 50% α 1-MG вільно циркулює у крові, а інша половина зв'язана з IgA, протромбіном та альбуміном. Метаболічний шлях α 1-MG завершується в нирках, де він практично повністю реабсорбується епітеліоцитами проксимальних каналців. Незначна частина,

що виділяється з сечею, використовується в якості біомаркеру каналцевої дисфункції при гострих та хронічних захворюваннях нирок [34-36].

Бета-2-мікроглобулін (Beta-2-microglobulin, β 2-MG) кодується геном, розташованим у 15 хромосомі, та складається зі 100 амінокислот. Метаболізм β 2-MG схожий до обміну α 1-MG, оскільки елімінація відбувається завдяки клубочковій фільтрації. 99,9% відфільтрованого білка реабсорбується і катаболізується у проксимальних звивистих каналцях, що призводить до мінімальної залишкової концентрації у сечі [37]. Варто відмітити спорідненість механізмів елімінації β 2-MG: через активацію ендоцитарних рецепторів мегаліну та кубаліну, так само, як це відбувається під час токсин-індукованого ураження каналців. Як α 1-MG, так і β 2-MG, є перспективними біомаркерами ренальної дисфункції у педіатричних когортах. За результатами досліджень, при порівнянні сироваткових фракцій Cys-C і α 1-MG та сечових фракцій NGAL і α 1-MG, спостерігалися статистично вищі показники у групі з ГПН, порівняно з контролем ($p < 0,05$) [38].

Патофізіологія та патоморфологія ураження нирок

Гіпоксія та постгіпоксичне (реперфузійне) пошкодження паренхіми нирок залишається провідним патофізіологічним механізмом, у тому числі з огляду на поліорганну недостатність. Важкі або повторні пошкодження призводять до абнормальної регенерації каналців та нефронів, що ініціює розвиток прозапальної клітинної відповіді. Спотворена адаптивна реакція характеризується прогресуванням інтерстиційного фіброзу, каналцевою атрофією та капілярним розрідженням, які перешкоджають повному морфологічному та функціональному відновленню нирок. Активація профіброгенних факторів – трансформуючого фактору росту, фактору росту сполучної тканини, тканинних макрофагів – сприяє розвитку хронічного тубулярного та інтерстиційного запалення. Абнормальна регенерація клітин нирок стає передумовою їх «старіння». Це відбувається внаслідок індукованого апоптозу, надмірної активації інгібітор циклінкінази та порушення експресії генів Klotho [39].

Теорію «старіння нирок» розглядають під призвою опосередкованого впливу зовнішнього середовища. Важливість розуміння ролі оксидативного стресу, як еволюційного захисного механізму проти несприятливих факторів, підтверджує й безпосередній зв'язок із запальним ушкодженням нирок. Центральна роль балансу енергії в цьому процесі була продемонстрована експериментально: редукція калорій спричиняє зменшення гіпертрофії подоцитів, атрофію каналців та гломерулярний склероз [40].

Необхідність диференційної діагностики між функціональними змінами та органічними ураженнями зумовлена залученням різноманітних механізмів молекулярної відповіді, які реалізуються послідовно на певних анатомічних рівнях. Це дозволило науковцям виділити окремі субтипи тубулярних по-

шкоджені. Основою токсин-індукованого ураження каналців є фільтрація та реабсорбція токсину внаслідок активації ендоцитарних рецепторів, локалізованих у проксимальних каналцях – мегаліну та кубіліну. До найбільш поширених токсинів, що можуть спричинити цей тип ураження у ПНД, належить міоглобін, аміноглікозиди та важкі метали, зокрема, кадмій [24].

Патогенез сепсис-індукованого пошкодження каналців остаточно не з'ясований, однак відомо, що ліпополісахариди індують надмірну імунну відповідь спочатку у проксимальних ниркових каналцях, а потім у дистальних сегментах внаслідок аномального розподілу Toll-подібних рецепторів (Toll-like receptors, TLR)[24].

Механізми ішемічно-реперфузійного пошкодження каналців є дуже подібними до сепсис-індукованого шляху. Однак науковці виділяють окремі сегменти нефрону, які є більш чутливими до того чи іншого впливу. Сюди включено останній (S3) сегмент проксимального каналця та медулярну частину висхідного коліна петлі Генле (Thick Ascending Limb Of The Loop of Henle, mTAL). Обидві структури є екстрачутливими до ішемії, оскільки навіть за фізіологічних умов розташовуються у медулярній зоні. Температурна травма спричиняє деструкцію сегменту S3, у той час як холодова ішемія, міоглобінурія, контрастні речовини, грамнегативний сепсис та інші призводять до ураження mTAL [24].

До вторинних опосередкованих механізмів ураження каналців нирок належить виснаження об'єму позаклітинної рідини, що є наслідком активації системи ренін-ангіотензин-альдостерон-антидіуретичного гормону (РАААГ) [24, 41].

Останні роки значна увага приділяється ролі TRP-каналів (Transient Receptor Potential channels, канали транз'єнтного рецепторного потенціалу) у становленні фільтраційного бар'єру, осморегуляції та каналцевої реабсорбції нирок. Дослідження свідчать про те, що функціональні зміни TRP-каналів є важливими детермінантами ниркового кровотоку, зокрема прегломерулярної резистентності судин, блокування системи РАААГ, регуляції транспорту іонів кальцію в перичити та епітеліальні клітини і модуляції гормональної перцепції [42]. Цікавою є спорідненість окремого ефекту блокування РАААГ на розвиток нирок з тим, що спостерігається при деяких вроджених аномаліях нирок. До прикладу, блокада РАААГ асоціюється з олігонєфропатією та аномальним судинним розвитком.

Гіпотеза Бреннера описує гемодинамічні механізми, спрямовані на підтримку екскреторної здатності нирок: нефронний дефіцит підвищує ШКФ кожного окремого нефрону. Ці адаптаційні гемодинамічні зміни спричиняють внутрішньоклубочкову

гіпертензію, гломерулярну та тубулярну гіпертрофію, що на фоні редукованої кількості нефронів призводить до розвитку вогнищового сегментарного гломерулосклерозу, особливо у ПНД з НМТ [43].

Епігенетична концепція дає змогу глибше оцінити спектр ураження нирок з позиції змін механізмів постнатальної адаптації. Епігенетичні модифікації включають метилювання та ацетилювання гістонів і ДНК та подальшу зміну напрямків транскрибування. Молекулярні механізми епігенетичної регуляції ниркового онтогенезу не є достатньо вивченими, однак результати досліджень свідчать про вірогідний зв'язок з несприятливим прогнозом щодо розвитку ХХН у підлітковому та дорослому віці [44].

Таким чином, основний фокус нових наукових досліджень у напрямку прогностичних біомаркерів ГПН спрямований на раннє втручання, особливо на стадіях субклінічного пошкодження. Варто зазначити, що дані наукової літератури щодо можливостей використання біомаркерів, альтернативних «рутинному» визначенню креатиніну, є досить лімітованими, зокрема, для популяції передчасно народжених дітей. Відсутність мультицентрових епідеміологічних досліджень та єдиних специфічних клініко-параклінічних критеріїв стратифікації ГПН лише підвищує актуальність проблеми, у тому числі з врахуванням низької діагностичної цінності доступних методів. Автори акцентують увагу на стійкій тенденції переходу субклінічного ГПН у категорію комбінованого ГПН (функціональні та органічні зміни).

Висновки

Найважливіші дані наукової літератури свідчать про зміну напрямків розуміння механізмів розвитку ГПН як в цілому, так і при врахуванні особливостей педіатричної популяції. За останні роки значно переглянуті підходи до діагностики та переоцінено роль «класичних» біомаркерів, зокрема креатиніну плазми. Активно досліджуються нові уринарні і плазмові біомаркери та вивчаються перспективи їх використання з прогностичною метою. На жаль, досі не існує єдиної стратегії щодо ключових моментів менеджменту ГПН у передчасно народжених дітей.

Цікавим та глибоким напрямком наукових досліджень є вивчення метаболічних профілів сечі з урахуванням ГВ, маси тіла при народженні, ступеня тяжкості основної патології та одночасної оцінки проведених терапевтичних заходів. Пошук нових шляхів діагностики пошкодження нирок на субклінічній стадії розвитку є критично важливим у стратегії «випередження» незворотного ураження, а отже – зменшення поширеності ГПН, інвалідизації та летальності, що матиме вагомий медико-соціальний вплив на здоров'я педіатричної популяції у довготривалій перспективі.

Література

1. Яблонь ОС, Саврун ТІ, Берцун КТ, Сергета ДП, Шовкопляс НА. Сучасні проблеми неонатальної нефрології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;3:45-9. doi: 10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.8
2. Борисова ТП, Оболонська ОЮ, Сурков ДМ. Гостре пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою артеріальною протокою. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;1:26-34. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.2
3. Стрижак ЛС, Анікін Ю, Самара ЮК. Сучасний погляд на діагностику та лікування гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;1:48-57. doi: 10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.7
4. Оболонська ОЮ. Перинатальні фактори ризику та клінічні особливості гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки в недоношених новонароджених. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;7:34-9. doi: 10.15574/SP.2020.111.34
5. Саврун ТІ, Кочерга ЗР, Чекотун ТВ, Биковська ОА, Кислова ЮО. Дослідження гострого ураження нирок у передчасно народжених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії. Світ медицини та біології. 2017;4:71-6. doi: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-71-76
6. Albert C, Haase M, Albert A, Zapf A, Braun-Dullaeus RC, Haase-Fielitz A. Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? *Ann Lab Med.* 2021;41(1):1-15. doi:10.3343/alm.2021.41.1.1
7. Fang F, Hu X, Dai X, Wang S, Bai Z, Chen J, et al. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Crit Care.* 2018;22(1):256. doi: 10.1186/s13054-018-2193-8
8. Jung YH, Han D, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Proteomic identification of early urinary-biomarkers of acute kidney injury in preterm infants. *Sci Rep [Internet].* 2020[cited 2021 May 17];10(1):4057. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7055268/> doi: 10.1038/s41598-020-60890-x
9. Sellmer A, Bech BH, Bjerre JV, Schmidt MR, Hjortdal VE, Esberg G, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in the evaluation of Patent Ductus Arteriosus and AKI in Very Preterm Neonates: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):7. doi: 10.1186/s12887-016-0761-0
10. Kdigo AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
11. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics[Internet].* 2015[cited 2021 Jul 19];136(2):e463-73. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/136/2/e463.long> doi: 10.1542/peds.2014-3819
12. Askenazi D, Abitbol C, Boohaker L, Griffin R, Raina R, Dower J, et al. Optimizing the AKI definition during first postnatal week using Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) cohort. *Pediatr Res.* 2019;85(3):329-38. doi: 10.1038/s41390-018-0249-8
13. Allegaert K, Smits A, van Donge T, van den Anker J, Sarafidis K, Levchenko E, et al. Renal Precision Medicine in Neonates and Acute Kidney Injury: How to Convert a Cloud of Creatinine Observations to Support Clinical Decisions. *Front Pediatr [Internet].* 2020[cited 2021 May 29];8:366. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00366/full> doi: 10.3389/fped.2020.00366
14. Crisafulli A, Bassareo PP, Kelleher S, Calcaterra G, Mercuro G. Factors Predisposing to Hypertension in Subjects Formerly Born Preterm: Renal Impairment, Arterial Stiffness, Endothelial Dysfunction or Something Else? *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(2):82-90. doi: 10.2174/1573402115666190627140523
15. Lumbers ER, Kandasamy Y, Delforce SJ, Boyce AC, Gibson KJ, Pringle KG. Programming of Renal Development and Chronic Disease in Adult Life. *Front Physiol [Internet].* 2020[cited 2021 Jun 12];16:11:757. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.00757/full> doi: 10.3389/fphys.2020.00757
16. Gist KM, Selewski DT. The Challenge of Acute Kidney Injury Diagnostic Precision: From Early Prediction to Long-Term Follow-up. *Kidney Int Rep [Internet].* 2021[cited 2021 May 29];6(7):1755-7. Available from: [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(21\)01158-X/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(21)01158-X/fulltext) doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.006
17. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, Heerspink HJL, Johnson DW, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl (2011).* 2017;7(2):71-87. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.003
18. Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S, et al. Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(10):1765-76. doi: 10.1007/s00467-019-04293-9
19. Fan Y, Ye J, Qian L, Zhao R, Zhang N, Xue L, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in ventilated newborns. *Ren Fail.* 2019;41(1):995-1000. doi: 10.1080/0886022X.2019.1665546
20. Devarajan P, Jefferies JL. Progression of chronic kidney disease after acute kidney injury. *Prog Pediatr Cardiol.* 2016;41:33-40. doi: 10.1016/j.ppedcard.2015.12.006
21. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol.* 2013;182:13-29. doi: 10.1159/000349963
22. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014;85(3):513-21. doi: 10.1038/ki.2013.374
23. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open [Internet].* 2020[cited 2021 Jul 25];3(10):e2019209. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2771386> doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209
24. Desanti De Oliveira B, Xu K, Shen TH, Callahan M, Kiryluk K, D'Agati VD, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(10):599-612. doi: 10.1038/s41581-019-0184-x
25. Mercier K, McRitchie S, Pathmasiri W, Novokhatny A, Koralkar R, Askenazi D, et al. Preterm neonatal urinary renal developmental and acute kidney injury metabolomic profiling: an exploratory study. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):151-61. doi: 10.1007/s00467-016-3439-9
26. Adams PS, Vargas D, Baust T, Saenz L, Koh W, Blasiolo B, et al. Associations of Perioperative Renal Oximetry Via Near-Infrared Spectroscopy, Urinary Biomarkers, and Postoperative Acute Kidney Injury in Infants After Congenital Heart Surgery: Should Creatinine Continue to Be the Gold Standard? *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(1):27-37. doi:

10.1097/PCC.0000000000001767

27. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):90-7. doi: 10.1016/j.siny.2016.12.001

28. Guignard JP, Ali US. Acute Renal Failure in the Neonate. *J Pediatr Intensive Care.* 2016;5(2):42-9. doi: 10.1055/s-0035-1564735

29. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018;23(6):424-31. doi: 10.5863/1551-6776-23.6.424

30. Salem F, Johnson TN, Hodgkinson ABJ, Ogungbenro K, Rostami-Hodjegan A. Does "Birth" as an Event Impact Maturation Trajectory of Renal Clearance via Glomerular Filtration? Reexamining Data in Preterm and Full-Term Neonates by Avoiding the Creatinine Bias. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(2):159-71. doi: 10.1002/jcph.1725

31. Allegaert K, Mekahli D, van den Anker J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(15):1833-8. doi: 10.3109/14767058.2014.969236

32. Hu Q, Shi Y, Hua ZY, Bao L, Li F, Wei H, et al. A Prediction Nomogram for Acute Kidney Injury in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Retrospective Study. *Front Pediatr [Internet].* 2021[cited 2021 Aug 15];8:575097. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.575097/full> doi: 10.3389/fped.2020.575097

33. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):120. doi: 10.1186/s12882-017-0539-0

34. Kristiansson A, Gram M, Flygare J, Hansson SR, Åkerström B, Storry JR. The Role of α 1-Microglobulin (A1M) in Erythropoiesis and Erythrocyte Homeostasis-Therapeutic Opportunities in Hemolytic Conditions. *Int J Mol Sci [Internet].* 2020[cited 2021 Jul 25];30:21(19):7234. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7234> doi: 10.3390/ijms21197234

35. Hansson M, Gustafsson R, Jacquet C, Chebaane N, Satchell S, Thunberg T, et al. Cystatin C and α -1-Microglobulin Predict Severe Acute Kidney Injury in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Pathogens.* 2020;9(8):666. doi: 10.3390/pathogens9080666

36. Zhang Y, Zhang B, Wang D, Shi W, Zheng A. Evaluation of Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Full-Term Newborns: A Case-Control Study. *Med Princ Pract.* 2020;29(3):285-91. doi: 10.1159/000503555

37. Jalali SZ, Enteshari M, Saadat F. Reciprocal assessment of urinary beta-2-microglobulin and BUN levels in renal dysfunction of neonates with birth asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;4:1-7. doi: 10.1080/14767058.2021.1918667

38. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, Roumelioti ME, Shaffi K, Singh PP, et al. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:73. doi: 10.3389/fmed.2017.00073

39. Andrade L, Rodrigues CE, Gomes SA, Noronha IL. Acute Kidney Injury as a Condition of Renal Senescence. *Cell Transplant.* 2018;27(5):739-53. doi: 10.1177/0963689717743512

40. Chevalier RL. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;91:119-31. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.05.024

41. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol.* 2016;7(1):113-70. doi: 10.1002/cphy.c160006

42. Kanthakumar P, Adebisi A. Renal vascular TRP channels. *Curr Res Physiol.* 2021;4:17-23. doi: 10.1016/j.crphys.2021.02.001

43. Musiał K. Current Concepts of Pediatric Acute Kidney Injury-Are We Ready to Translate Them into Everyday Practice? *J Clin Med [Internet].* 2021[cited 2021 Jul 27];10(14):3113. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/14/3113> doi: 10.3390/jcm10143113

44. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):58-66. doi: 10.1016/j.siny.2017.01.001

**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ УРИНАРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ
С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ
ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Ю.Д. Годованец, А.В. Фрунза

**Буковинский государственный
медицинский университет
(г. Черновцы, Украина)**

Резюме. Технологии выхаживания недоношенных детей значительно совершенствуются за последние годы. Однако остается ряд нерешенных проблем, среди которых одной из наиболее актуальных остается острое повреждение почек (ОПН). Данная патология ассоциируется с высокими показателями заболеваемости и летальности, особенно у преждевременно рожденных детей с тяжелой перинатальной патологией. Диагностика ОПН базируется на классификации, предложенной в 2012 г. Международной группой экспертов *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. Основными критериями верификации диагноза является рост уровня сывороточного креатинина и снижение диуреза. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики ОПН у преждевременно рожденных детей занимает ве-

**PERSPECTIVE URINARY BIOMARKERS
ACCORDING TO PATHOGENETIC MECHANISMS
OF ACUTE KIDNEY INJURY
IN PRETERM-BORN CHILDREN**

Yu. Hodovanets, A. Frunza

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

Summary. Technologies for nursing preterm-born babies have evolved significantly in recent years. However, we still have several unresolved issues, among which acute kidney injury remains one of the most urgent. This pathological clinical syndrome is associated with high rates of morbidity and mortality, especially in premature infants with severe perinatal pathology. Arrester diagnosis is based on the classification proposed in 2012 by the International Expert Group - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. The main criteria for verifying the diagnosis of acute renal injury are an increase in serum creatinine levels and a decrease in urine output. The problem of diagnosis and differential diagnosis of acute renal failure in prematurely born children occupies a leading place, because it is still no consensus on the possibilities of using

дущее место, поскольку до сих пор не существует единого консенсуса относительно возможностей использования специфических биомаркеров поражений почек, и почти отсутствуют номограммы с учетом гестационного возраста при рождении, массы тела и степени тяжести перинатальной патологии.

Креатинин плазмы все еще остается наиболее часто используемым маркером нарушения фильтрационной функции, однако в последние годы ведутся многочисленные научные дискуссии и изучаются новые, высоко чувствительные и высоко специфические маркеры ренального повреждения. В частности, предложено рассматривать функциональные биомаркеры и маркеры тубулярного повреждения как отдельные категории, поскольку нарушение функции почек и непосредственно повреждение могут сосуществовать независимо, одновременно, или наблюдается переход категорий. Перспективными биомаркерами, активно исследуемыми и применяемыми на практике, являются плазменный цистатин С, уринарная и сывороточная фракции альфа-1-микроглобулина и бета-2-микроглобулина, липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов и др. Акцентируется внимание на важности эпигенетической концепции в формировании поражений почек, блокировке системы ренин-ангиотензин-альдостерон-антидиуретический гормон и роли каналов транзистентного рецепторного потенциала в модуляции основных почечных функций. Широко изучаются метаболические профили мочи с учетом гестационного возраста и массы тела.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети; острое повреждение почек; гипоксия; патофизиология; креатинин; цистатин С; альфа-1-микроглобулин; бета-2-микроглобулин.

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>

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

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

Фрунза Аліна Владиславівна - аспірант кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: frunzaalina@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-9178-5004

Researcher ID: AAY-1624-2021

Контактная информация:

Годованец Юлия Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы, Украина).

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

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

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

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

Фрунза Алина Владиславовна – аспирант кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы, Украина).

ORCID ID: 0000-0002-9178-5004

Researcher ID: AAY-1624-2021

specific biomarkers of kidney damage, and no nomograms are taking into account the gestational age at birth, body weight and the severity of perinatal pathology.

Plasma creatinine is still the most commonly used marker of impaired filtration function, but in recent years there have been numerous scientific discussions and new, highly sensitive, and highly specific markers of renal injury. In particular, it was proposed to consider functional biomarkers and markers of tubular damage as separate categories, since impaired renal function and the injury itself can coexist independently, simultaneously, or a transition of categories is observed. Plasma cystatin C, urinary and serum fractions of alpha-1-microglobulin and beta-2-microglobulin, lipocalin associated with neutrophil gelatinase, and others are promising biomarkers. Attention is focused on the importance of the epigenetic concept in the formation of kidney damage, blocking of the renin-angiotensin-aldosterone-antidiuretic hormone system, and the role of transient receptor potential channels in the modulation of basic renal functions. Metabolic urine profiles are widely studied taking into account gestational age and body weight.

Keywords: Premature Newborns; Acute Kidney Injury; Hypoxia; Pathophysiology; Creatinine; Cystatin C; Alpha-1-microglobulin; Beta-2-microglobulin.

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>

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

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

Alina Frunza – Postgraduate student, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: frunzaalina@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-9178-5004

Researcher ID: AAY-1624-2021.

УДК: 618.3:[616.988.7:578.834.1]: 616-053.31-003.96

DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.5

**М.М. Кісельова, А.В. Комар,
О.М. Маланчак, О.В. Поцюрко**Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
(м.Львів, Україна)**АДАПТАЦІЯ ДІТЕЙ У РАННЬОМУ
НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ,
НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ,
ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ НА COVID-19
ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ
(ОПИС ДВОХ ВИПАДКІВ)**

Резюме. Частота виявлення інфікованих дітей SARS-CoV-2, що складає 10% від загальної кількості інфікованих, разом з новонародженими дітьми, говорить про необхідність ретельної діагностики патологічних станів, які можуть виникати у дітей, зокрема у періоді новонародженості. Якщо на початку виявлення захворювання COVID-19 стверджувалось, що коронавірус SARS-CoV-2 не уражає дітей, то аналізуючи нові дані ми бачимо, що 2% в структурі пацієнтів з діагностованими клінічними випадками COVID-19 складають діти, в тому числі, новонароджені.

У статті представлений опис спостережень за кількома клінічними випадками ранньої неонатальної адаптації дітей, народжених від жінок, які перехворіли у легкій та важкій формі на COVID-19 під час I та III триместру вагітності, відповідно, оскільки ці діти при народженні мали везикульозні висипання, симптом, що вважається рідкісним для цієї категорії новонароджених. У відділенні новонароджених КНП «3-тя міська клінічна лікарня м. Львова» у 2020 р. народилось 2300 новонароджених, при цьому кожна 5 породілля (20%) перехворіла на COVID-19 під час вагітності.

Аналізуючи перебіг процесів ранньої неонатальної адаптації виявили, що період адаптації таких дітей може не відрізнятися від адаптації новонароджених за кількістю і проявами транзиторних станів, характерних для перших днів життя, матері яких не хворіли на COVID-19 під час вагітності. Разом з тим, перенесена коронавірусна інфекція жінками як в I так і III триместрах вагітності може асоціюватись з ознаками вродженого везикульозу у дітей, що супроводжується запальними змінами в крові та проявами згущення крові в періоді ранньої неонатальної адаптації в новонародженого. Діти не мали інших ознак розвитку патологічної симптоматики (лихоманка, млявість, сонливість, гіпотонія, ринорея, фарингіт, кашель, дихальні розлади (тахіпноє, хрипи в легенях), блювота, діарея та порушення вигодовування)), характерної інфекційним захворюванням, специфічним для новонароджених, що може маскуватись за транзиторними станами. Проявами транзиторних станів у дітей, які перебували під спостереженням були: міліа, проста еритема, десквамативне лущення епідермісу, токсична еритема, фізіологічна жовтяниця.

Обробка уражених ділянок шкіри висипковими елементами 0,05% водним розчином хлоргексидину, триденний курс ампіциліну, що вводили дитині з перших годин життя в дозі 100 мг/кг/добу внутрішньовенно, сприяв зникненню у ці дні везикулопустульозу. Терапією супроводу був мультипробіотик в формі крапель. У представлених випадках, не спостерігали перешкод грудному вигодовуванню та спільному перебуванню матері і дитини. У відділеннях новонароджених пологових будинків необхідно знаходити можливості, з діагностичною метою, проводити мікробіологічні дослідження вмісту пустилу та біоматеріалу зі слизових пологових шляхів для подальшого співставлення результатів дослідження і встановлення етіологічних чинників везикульозу, визначити біохімічний аналіз крові - рівень СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, феритин сироватки крові, показники коагулограми.

Ключові слова: новонароджені; везикульоз; транзиторні стани; адаптація новонароджених; COVID-19.

Вступ

Діти складають до 10% в структурі інфікованих SARS-CoV-2 і до 2% в структурі пацієнтів з діагностованими клінічними випадками COVID-19. Ймовірно, що різноманітність статистики визначається відмінностями в когортах тестованих пацієнтів на наявність РНК SARS-CoV-2. Захворювання реєструється в тому числі і у новонароджених. За весь період пандемії у світовій статистиці зареєстровані поодинокі смертельні випадки захворювання у дітей [1, 2]. Якщо матір новонародженого хворіла на коронавірусну хворобу під час вагітності, то розвиток внутрішньоутробної дитини буде безпосередньо залежати від клінічного перебігу COVID-19 у вагітної. У вагітних жінок з COVID-19 вищий відсоток госпіталізації, потреби лікування із застосуванням штучної вентиляції легень (ШВЛ), інших видів дихальної підтримки,

важких порушень у системі гемостазу, розвитку синдрому поліорганної недостатності, летального завершення хвороби, порівняно із невагітними жінками, хворими на COVID-19. Ще вищий ризик важкого перебігу захворювання мають жінки із супутніми патологіями, такими як ожиріння та гестаційний цукровий діабет [1]. Враховуючи особливості перебігу COVID-19, у вагітних виникає низка запитань, які потребують відповіді, що допоможуть оптимізувати допомогу новонародженим. Одне з таких запитань як відбувається рання неонатальна адаптація у новонароджених, матері яких перехворіли на коронавірусну хворобу під час вагітності та як позначиться COVID-19.

Згідно зі спостереженнями, адаптація новонароджених від матерів, які мали легку форму хвороби, з втратою нюху та іншими характерними симптомами, може не відрізнятися від адаптації

здорових дітей матерів, які нічим не хворіли під час вагітності. Не виключається, що вірус SARS-CoV-2, як і будь яка інша інфекція в організмі вагітної, може стати тригером для початку патологічних станів і захворювань в новонародженого. Зокрема, лікарі, які надають допомогу новонародженим, звертають увагу на активізацію бактеріальної флори, особливо стрепто- та стафілококів та розвитку, зумовлених ними інфекційних процесів, які уражають шкіру та слизові оболонки новонародженого. Особливо часто виникнення стафіло-, стрептодермії спостерігається у дітей від жінок, які мали тяжкий та середньотяжкий перебіг COVID-19 зі значним підвищенням температури тіла.

Новонароджені діти мають вищий ризик виникнення інфекційних захворювань через відносно незрілість імунної системи. Фізіологічно незріла імунна система, функціональне дозрівання якої ще більше порушує коронавірусна інфекція у матері під час вагітності, сприяє порушеному перебігу адаптаційних процесів в неонатальному періоді, підвищує ризик патологічної мікробної колонізації, різноманітних, специфічних для перинатального періоду інфекційних захворювань, що можуть мати атиповий, важкий перебіг. До чинників, що впливають на зниження фізіологічних можливостей імунної системи відносяться порушене харчування матері під час вагітності, ускладнені пологи, обтяжений інфекційний анамнез матері під час вагітності, білковий дефіцит, передчасні пологи, неможливість годувати дитину грудним молоком.

Хоча немає даних про можливість передачі коронавірусу через грудне молоко та через високу ймовірність утворення інфікованого аерозолі, що видихає хвора матір бажано щоб новонароджені були фізично відокремлені від матері з COVID-19 відразу після пологів. Якщо мати приймає рішення залишитися з дитиною, вона повинна бути попереджена про можливий ризик зараження новонародженого. Матері з COVID-19 при дотриманні спеціальних вимог можуть зціджувати грудне молоко, щоб неінфікований персонал годував їхніх новонароджених [17].

Якщо ж можливості вигодувати дитину грудним молоком немає, то відсутність грудного вигодовування призводить до дефіциту кількох ключових імунологічних компонентів, включаючи протизапальні речовини, антитіла, лейкоцити. В грудному молоці міститься 60% амінокислоти цистеїну, що є складовою глутатіонового комплексу, від рівня якого залежить диференціація і проліферація імунних клітин, забезпечується гомеостаз імунних клітин [15].

До чинників, що негативно позначаються на функціонуванні імунної системи новонароджених належать пологи шляхом кесарського розтину, що неможливі без проведення анестезії. Даний спосіб розродження сприяє зменшенню природної активності клітин натуральних кілерів, зниженню кількості лейкоцитів і нейтрофілів до двох місяців.

Внутрішньоутробно транспорт материнських антитіл до внутрішньоутробної дитини сповільнений, тому недоношені діти мають суттєво нижчі показники гуморального імунітету, порівняно

з доношеними. Розвиток і морфофункціональна здатність імунної системи, визначатиме схильність дитини не тільки до інфекційних захворювань, а й до алергічних та аутоімунних [15]. Імунна система новонароджених характеризується зниженою продукцією маркерів запалення та ослабленням функцій фагоцитів і макрофагів, що, у свою чергу, може утруднювати діагностику інфекцій і сприяти їх важкому перебігу.

Згідно з рекомендаціями щодо профілактики та контролю інфекцій для пацієнтів із підозрою або підтвердженою хворобою COVID-19 Центру Контролю і Профілактики Захворювань США, дітей, народжених від жінок, які перехворіли на COVID-19 під час вагітності, слід вважати новонародженими з ризиком або вродженою COVID-19 [3].

Вважається, що передача вірусу SARS-CoV-2, який спричиняє захворювання на COVID-19, новонародженим, відбувається переважно повітряно-крапельним шляхом від матері до дитини після народження, під час порушень вимог з догляду за дитиною та годування. Існує обмежена кількість відомостей в літературі, які викликають занепокоєння щодо можливої внутрішньоутробної, інтранатальної або перинатальної передачі коронавірусу. Ступінь впливу та клінічне значення вертикальної передачі SARS-CoV-2 від хворої матері до новонародженого достеменно невивчені. Були виявлені новонароджені, які мали позитивний результат тестів на ГРВІ-CoV-2, незважаючи на дотримання усіх складових інфекційного контролю, профілактику інфекцій під час пологів та відокремлення новонароджених від матері [12]. Більшість симптомів, що спостерігались у новонароджених від матерів з COVID-19 неспецифічні та нагадують прояви інших специфічних для неонатального періоду захворювань. А саме: у новонароджених з інфекцією SARS-CoV-2, виявлялися такі симптоми, як лихоманка, млявість, сонливість, гіпотонія, ринорея, фарингіт, кашель, дихальні розлади (тахіпноє, хрипи в легенях), блювота, діарея та порушення вигодовування. У деяких новонароджених діагностували пневмонію, ДВЗ-синдром, поліорганну недостатність [12, 13]. Не можна стверджувати, що дані симптоми та інтенсивність їх проявів були зумовлені лише інфекцією, оскільки більшість з них можуть виникати у доношених та недоношених дітей з інших причин (наприклад, транзиторне тахіпноє новонародженого, респіраторний дистрес-синдром новонароджених тощо). До атипових проявів COVID-19, зумовлених поширенням вірусу в крові відносять висип на шкірі у новонароджених [14].

Сучасні дані свідчать про те, що інфекції SARS-CoV-2 у новонароджених нечасті. Якщо новонароджені інфікуються, більшість із них мають або безсимптомний перебіг інфекції, або легку форму захворювання (тобто не потребують дихальної підтримки), і вони одужують. Разом з тим, повідомлялося про важкі захворювання новонароджених, включаючи важкі пневмонії, синдром системної запальної відповіді, розвиток синдрому поліорганної недостатності. У доношених та недоношених новонароджених, що мають патологічні стани, специфічні для перинатального періоду може бути підвищений ризик важкого пере-

бігу захворювання на COVID-19. [8]

Метою роботи стало вивчення перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації у новонароджених, які народились від матерів, що під час вагітності перехворіли на COVID-19.

У відділенні новонароджених, що знаходиться у структурі пологового відділення КНП «3-тя міська клінічна лікарня м. Львова» у 2020 р. народилось 2300 новонароджених, при цьому кожна 5 породілля (20%) перехворіла на COVID-19 під час вагітності. Нашу увагу привернули двоє новонароджених, які народились від матерів з перенесеним COVID-19 під час I та III триместру вагітності, оскільки ці діти при народженні мали везикульозні висипання, симптом, що вважається рідкісним для цієї категорії новонароджених.

Опис клінічного випадку №1. Хлопчик народився природним способом від другої вагітності, других пологів в терміні гестації 37 тижнів. Навколоплідні води чисті, кількість вод в межах норми. Маса тіла при народженні – 3450 г, зріст – 54 см. Початкові кроки первинної реанімації не проводились. Оцінка за Апгар 8/8 балів..

В анамнезі матері, перенесений COVID-19 під час вагітності у важкій формі, незадовго до пологів. У матері спостерігалась загальна слабкість, стійке підвищення температури тіла до 38-39,0 С резистентне до антипіретиків, впродовж 4 днів. Втрати нюху, смаку не було. ПЛР-тест на SARS-CoV-2 позитивний. Інші супутні захворювання в анамнезі відсутні. Мати перебувала на стаціонарному лікуванні та отримувала лікування з приводу COVID-19 відповідно до протоколу [16]. До складу лікування входили антибіотики та оральна регідратація. Після проведеного лікування ПЛР-тест на SARS-CoV-2 у вагітної був негативний.

Під час первинного огляду у дитини, в першу чергу, звернула на себе увагу велика кількість везикульозних висипань по всьому тілу (в тому числі на волосяній частині голови, тулубі, спині, на кінцівках та в ділянці геніталій) (рис.1;2;3).



Рис. 1. Клінічний випадок №1. Висипка у новонародженого у вигляді везикул з локалізацією в ділянці волосистої частини голови, лоба, носа, навколо очей та на підборідді. Вік - перша доба життя. Мати дитини перехворіла на COVID-19 під час III триместру вагітності.

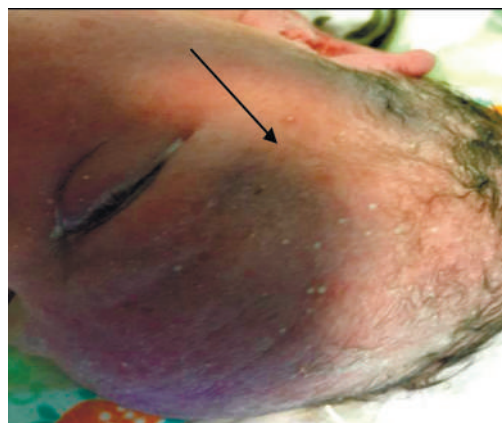


Рис. 2. Клінічний випадок №1. Висипка у новонародженого у вигляді везикул з локалізацією в ділянці волосистої частини голови, лоба, носа, навколо очей та на підборідді. Вік - перша доба життя. Мати дитини перехворіла на COVID-19 під час III триместру вагітності.

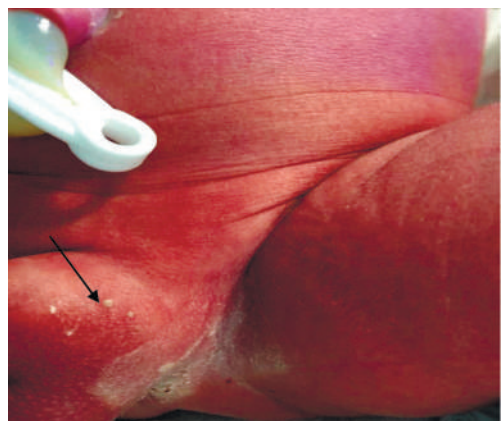


Рис. 3. Клінічний випадок №1. Везикульозний висип у новонародженого на шкірі калитки. Вік - третя доба життя. Мати дитини перехворіла на COVID-19 під час III триместру вагітності.

Після закінчення пульсації пуповини на 56 сек. її перетиснули та перерізували. Констатували задовільний стан дитини, виклали її на груди матері та здійснили перше прикладання дитини до грудей. Після проведення контакту “очі в очі”, проведено профілактику офтальмії 0,3% розчином тобраміцину. Контакт “шкіра до шкіри” проводився в пологовому залі протягом двох годин під спостереженням чергової акушерки та лікаря-неонатолога. Показники життєвих функцій дитини були в межах нормальних значень: частота дихання - 40/хв, ЧСС - 135/хв, SPO_2 - 98%, температура тіла - 36,70С.

Дані первинного лікарського огляду новонародженого, проведеного згідно з вимогами протоколу догляду за здоровою новонародженою дитиною, були без особливостей за винятком поверхні шкіри на якій візуалізувались везикульозні висипання в ділянці крил носа, лоба, волосистої частини голови, по всій поверхні грудної клітки.

За підсумками адаптації, в перші 2 години життя, новонародженого перевели разом з матір'ю в палату спільного перебування матері і дитини.

Перед переведенням дитини здійснено обробку шкірних покривів розчином антисептика (0,05% водний розчин хлоргексидину) та постановку периферичного катетера. Після обробки шкірних покривів частина везикул зникла. Призначали антибіотикампіцилін 100 мг/кг/добу в два внутрішньовенно. З метою профілактики дизбіозу – пробіотик в краплях, відповідно інструкції.

Під час визначення розгорнутого загального аналізу крові, забір крові проводився до призначення ампіциліну, були виявлені запальні зміни, спостерігався лейкоцитоз - $35 \cdot 10^9/\text{л}$, зсув лейкоцитарної формули вліво - паличкоядерні нейтрофіли - 20%, сегментоядерні - 43%, еозинофіли - 1%, лейкоцитарний індекс підвищений – 0,31. Лімфоцити - 29%, моноцити - 7%. Показники червоної крові були в межах норми: гемоглобін - 196 г/л, еритроцити - $6,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 58 %, ретикулоцити - 11%. Рівень глюкози в крові також був нормальним - 2,5 ммоль/л.

Після завершення п'ятиденного курсу антибіотикотерапії, запальні зміни в крові зникли, нормалізувалась кількість лейкоцитів, зник нейтрофілоз: лейкоцити - $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$, нормалізувалась формула крові: паличкоядерні - 6%, сегментоядерні - 52%, еозинофіли - 1%. Не було патологічних відхилень за значеннями інших показників: гемоглобін - 198 г/л, еритроцити - $6,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 57 %, ретикулоцити - 10%, лімфоцити - 34%, моноцити - 7%. Рівень глюкози в крові - 3,0 ммоль/л.

Дитина перебувала на спільному перебуванні, вигодовувалася виключно грудним молоком, груди смоктала добре.

Відомо, що період неонатальної адаптації дітей супроводжується появою низки транзиторних (перехідних) станів перелік яких налічує більше двадцяти. За транзиторними станами важливо не пропустити патологічні симптоми, що можуть стати проявами серйозних захворювань. З народження в ділянці крил носа у дитини відмічались мілія. Адаптаційний період супроводжувався появою фізіологічної еритеми шкіри дитини, що зберігалася три дні, після чого з'явилося лущення шкіри, десквамація епідермісу. На другу добу життя у дитини з'явилися елементи токсичної еритеми на обличчі, кінцівках, животі та грудній клітці. Фізіологічна втрата маси тіла становила 6,5 %. Вага відновилася на 3 добу життя дитини. За період перебування дитини в пологовому стаціонарі, після проведеної антибактеріальної терапії та антисептичної обробки шкірних покривів, до закінчення 3-тньої доби везикули зникли.

Враховуючи неускладнений перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації, задовільний стан, задовільні показники загального аналізу крові, в динаміці, повне зникнення везикул на тілі дитини, збільшення маси тіла +100 г до маси тіла при народженні, дитина виписана додому на 5-ту добу життя після проведення вакцинації БЦЖ під спостереження сімейного лікаря з масою тіла 3550 г. З метою профілактики пізнього дефіциту вітаміну К, пізньої геморагічної хвороби новонароджених дитині призначено VitaminKperos в дозі 1 капсула 1 раз на тиждень з 8-го дня життя до 3 місячного віку. застосування пробіотика рекомендовано продовжити до завершення неонатального періо-

ду. Мати проінформували про особливості догляду за новонародженим.

Опис клінічного випадку №2. Другий клінічний випадок, представлений у нашій роботі відрізняється від першого випадку, в першу чергу, тим, що матір дитини перехворіла на COVID-19 під час вагітності у важкій формі, на ранніх термінах вагітності. ПЛР-тест матері на SARS-CoV-2 був позитивним. Мати перебувала на стаціонарному лікуванні з приводу COVID-19. У лікуванні використовувались озельтамівір, офлоксацин, азитроміцин, лазолван та оральна регідратація.

Від третьої вагітності, других вагінальних неускладнених пологів в терміні гестації 38 тижнів і 2 дні народилася дівчинка. Маса тіла при народженні - 3500г, зріст - 54 см. В період появи і розпаду захворювання COVID-19 мати дитини не знала про свою вагітність. Вагітність діагностували пізно на 18-19 тиж, виявили загрозу переривання, у зв'язку з чим проводилася корекція даного стану. Акушерський анамнез у жінки був обтяжений завмерлою попередньою вагітністю в 5-6 тижнів, за рік часу до настання останньої вагітності. Незважаючи на присутні перинатальні чинники ризику дівчинка, за первинною оцінкою стану, мала задовільний загальний стан при народженні. Початкові кроки первинної реанімації не проводились. Оцінка за Апгар 8/9 балів. Разом з тим, аналогічно першому випадку, на волосистій частині голови, по всій поверхні тіла, тулубі, спині, на кінцівках, в ділянці геніталій візуалізувалася велика кількість везикулозних висипань.

Дані первинного лікарського огляду новонародженого, проведеного згідно з вимогами протоколу догляду за здоровою новонародженою дитиною [Ошибка! Источник ссылки не найден.], показники життєвих функцій даної дитини: частота дихання - 45/хв, ЧСС - 140/хв, SpO_2 - 98%, температура тіла - 36,60C були без особливостей за винятком результатів огляду шкіри дитини. На поверхні шкіри візуалізувались везикулозні висипання в ділянці крил носа, лоба, волосистої частини голови, по всій поверхні грудної клітки на волосяній частині голови, тулубі, спині, на кінцівках, в ділянці геніталій.

Відповідно до оцінки адаптації новонародженої дитини через 2 години після пологів та даних первинного лікарського огляду, було вирішено перевести новонароджену дитину разом з матір'ю в палату спільного перебування матері і дитини. Перед переведенням дитини виконали обробку шкірних покривів розчином антисептика (0,05 % водний розчин хлоргексидину) та постановку периферичного катетера. Після обробки шкірних покривів частина везикул зникла. Призначали антибіотикампіцилін 100 мг/кг/добу в два введення внутрішньовенно – 3 доби. З метою профілактики дизбіозу – пробіотик в краплях, відповідно інструкції.

Результати загального аналізу крові перед початком антибіотикотерапії: вказували на згущення крові: кількість еритроцитів $6,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін - 232г/л, гематокрит - 67%, ретикулоцити - 18%. Запальні зміни не визначались, хоча тенденція до них прослідковувалась: лейкоцити - $20,3 \cdot 10^9/\text{л}$, з них еозинофіли - 0%, паличкоядер-

ні - 10%, сегментоядерні - 48% (лейкоцитарний індекс 0,17); лімфоцити - 37%, моноцити - 5%.

Після закінчення призначеного лікування результати загального аналізу крові суттєво покращились, зникли ознаки поліцитемії (еритроцити - $5,6 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін - 186 г/л, гематокрит - 55%, ретикулоцити - 12%), тенденція до запальних змін зі сторони «білої крові» (лейкоцити - 14,3%, з них еозинофіли - 0%, паличкоядерні - 6%, сегментоядерні - 48% (лейкоцитарний індекс 0,11), лімфоцити - 38%, моноцити - 8%. Як при першому, так і при другому визначеннях глюкози крові її рівень знаходився у референтних значеннях норми, відповідно - рівень глюкози в крові - 2,37 ммоль/л під час першого визначення і - 3,1 ммоль/л під час другого визначення.

Жовтяниця була фізіологічною, з'явилася на третю добу життя. Рівень загального білірубіну - 125,2 ммоль/л, на п'яту добу - 100,4 ммоль/л.

Проведене лікування дитині було аналогічним тому, що призначали у першому випадку.

За період перебування дитини в пологовому стаціонарі, після проведеного терапії, до закінчення 2-гої доби, везикули зникли. Дитина перебувала на спільному перебуванні, вигодовувалася виключно грудним молоком, груди смоктала добре. Фізіологічна втрата маси тіла становила 5% (180 г). Вага відновилася на 3 добу життя дитини. Адаптаційний період у дитини в пологовому будинку супроводжувався такими транзиторними станами як: проста еритема новонароджених яка спостерігалася впродовж 3-х днів, після чого з'явилося десквамативне лущення епідермісу, продовжувалось зникнення везикул. На другу добу життя почала з'являтися токсична еритема з локалізацією елементів на кінцівках, на обличчі, животі та грудній клітці. Загальний стан новонародженої дитини при цьому не порушувався. Як і в першому випадку дитина мала міліа, які локалізувалися в ділянці крил носа. Аналогічно першому випадку, окрім описаних транзиторних станів у дитини на 3-тій день життя з'явилась фізіологічна, неонатальна жовтяниця. Максимальний рівень загального білірубіну, що рутинно визначається у відділенні новонароджених пологового будинку неінвазивним способом становив - 135 ммоль/л. При визначенні рівня загального білірубіну венозної крові на 5-ту добу життя, він становив 100,4 ммоль/л.

Дитина відповідала критеріям виписки із пологового будинку на 5-ту добу життя і після проведення вакцинації БЦЖ була виписана під спостереження сімейного лікаря з масою тіла 3420 г. Мати проінформована про особливості догляду за новонародженим та про необхідність консультації вузьких спеціалістів у 1-й місяць життя. Додатково призначено VitaminKperos в дозі 1 капсула 1 раз на тиждень з 8-го дня життя до 3 місячного віку, з метою профілактики пізньої геморагічної хвороби новонароджених. З метою профілактики функціональних розладів травлення, кольок зокрема, дитині призначено продовжити курс пробіотика до 2 тижневого віку.

Незважаючи на те, що матері дітей хворіли

на COVID-19 в різні терміни вагітності питання, які турбували батьків до неонатолога пологового стаціонару були однаковими: «Чи є зв'язок із появою висипань та перенесеним COVID-19 під час вагітності у матері?». Відповідь неонатолога була спрямована на роз'яснення, що висипання у дітей однозначно не є проявами коронавірусної хвороби, оскільки жодна з матерів на момент пологів не була хворою на COVID-19. Разом з тим, заперечити вплив, перенесеної COVID-19 матерями під час вагітності, на появу вродженого везикульозу у новонароджених, неможливо.

Діагностично цінним, з етіологічної точки зору, в представлених випадках було б співставлення результатів мікробіологічних досліджень біоматеріалу з пологових шляхів жінки, а також вмісту висипкових елементів у дітей. Не виключено, що відбулась вертикальна передача умовно-патогенної чи патогенної мікрофлори матерів новонародженим. На жаль, це лише тільки припущення, оскільки в цих випадках інформація про проведення мікробіологічних досліджень у матері і дитини відсутня.

Оскільки клінічні прояви середньотяжкого чи тяжкого перебігу внутрішньоутробного інфекційного процесу у дітей були відсутні (за результатами загального аналізу крові а ні помірної лейкопенії, а ні лімфопенії не спостерігалось) було б доцільним з діагностичною метою визначити біохімічний аналіз крові - рівень СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, феритин сироватки крові, показники коагулограми.

Висновки

1. Перенесена коронавірусна інфекція жінками під час I, III триместрів вагітності різного ступеня тяжкості не призвела до передчасних пологів, може асоціюватись з ознаками вродженого везикульозу, що супроводжується запальними змінами в крові та проявами згущення крові.

2. З метою уточнення діагнозу та визначення оптимальної тактики менеджменту дітям, народженим від матерів з перенесеною коронавірусною хворобою під час вагітності, ще у пологовому будинку необхідно проводити мікробіологічні дослідження вмісту пустиль та біоматеріалу зі слизових пологових шляхів для подальшого співставлення результатів дослідження і встановлення етіологічних чинників; визначити біохімічний аналіз крові - рівень СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, феритин сироватки крові, показники коагулограми.

3. Вроджений везикульоз в представлених випадках перебігав без погіршення загального стану, не перешкоджав спільному перебуванню матері і дитини, грудному вигодовуванню та зникав на тлі короткотривалого курсу ампіциліну.

4. Незважаючи на перенесену матерями коронавірусну інфекцію у легкій формі під час III триместру вагітності та важкій формі під час I триместру вагітності період ранньої адаптації у дітей не супроводжувався розвитком патологічної симптоматики, характерної іншим захворюванням, специфічним для новонароджених, що можуть маскуватись за транзиторними станами.

Література

1. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. PublicHealthAgencyofSweden'sBriefReport: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):819-22. doi: 10.1111/aogs.13901
2. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769-75. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1
3. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2021[update 2021 Feb 23; cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>
4. Beaudette FR, Hudson CB. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J Am Vet Med Assoc.* 1937;90:51-8.
5. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J.* 1965;1(5448):1467-70. doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467
6. Severe acute respiratory syndrome. Wikipedia. [Internet]. 2021[update 2021 Aug 20; cited 2021 Aug 22]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Severe_acute_respiratory_syndrome.
7. Middle East respiratory syndrome. Wikipedia. [Internet]. 2021[update 2021 Aug 3; cited 2021 Aug 12]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_East_respiratory_syndrome
8. Evaluation and Management Considerations for Neonates At Risk for COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2020[update 2020 Dec 3; cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>
9. American Academy of Pediatrics. FAQs: management of infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19. American Academy of Pediatrics [Internet]. 2020[update 2021 Apr 5; cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>
10. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020[cited 2021 Jul 15];370:m3320. Available from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3320>. longdoi: 10.1136/bmj.m3320
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Novel coronavirus 2019 (COVID-19): practice advisory. August 2020. Accessed August 26, 2020. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>
12. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(6):469-77. doi: 10.1097/INF.0000000000002700
13. Nathan N, Prevost B, Corvol H. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. *The Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 9];395(10235):1481. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(20\)30980-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(20)30980-6) doi: 10.1016/S0140-6736(20)30980-6
14. Feldman SR, Freeman EE. COVID-19: Cutaneous manifestations and issues related to dermatologic care [Internet]. 2021[update 2021 Apr 6; cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-cutaneous-manifestations-and-issues-related-to-dermatologic-care#>
15. Pitt JJ. Newborns screening. *Clin Biochem Rev.* 2010;31(2):57-68.
16. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ МОЗ України від 2.04.2020р. № 762 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2020 [цитовано 2021 Чер 15]. Доступно: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020--762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
17. Про затвердження Протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною. Наказ МОЗ України від 04.04.2005р. № 152. [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2005 [цитовано 2021 Чер 25]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0152282-05#Text>
18. Допомога новонародженим від матерів з підозрюваною або підтвердженою інфекцією COVID-19 [Інтернет]. 2020 [оновлено 2020 Тра 15; цитовано 2021 Чер 5]. Доступно: <https://neonatology.org.ua/news/healthcare/2020/05/191-dopomoga-novonarodzenim-vid-materiv-z-pidozryuvanoyu-abo-pidtvrdzhenoyu-infektsieyu-covid-19>

АДАПТАЦИЯ ДЕТЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (ОПИСАНИЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ)

*М. Н. Киселева, А.В. Комар,
А. Н. Маланчак, А.В. Поцюрко*

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

Резюме. Частота выявления инфицированных детей SARS-CoV-2, составляет 10% от общего количества инфицированных, в том числе с новорожденными детьми, говорит о необходимости тщательной диагностики патологических состояний, которые могут возникать у детей, в частности в периоде новорожденности. Если в начале выявления заболевания COVID-19 утверждалось, что коронавирус SARS-CoV-2 не поражает детей, то анализируя новые данные мы видим, что 2% в структуре пациентов с диагностированными клинически-

ADAPTATION OF EARLY NEONATAL CHILDREN BORN FROM MOTHERS WHO REHIVED COVID-19 DURING PREGNANCY (DESCRIPTION OF TWO CASES)

*M.M. Kiselova, A.V. Komar,
O.M. Malanchak, O.V. Potsyurko*

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University (Kyiv, Ukraine)

Summary. The frequency of detection of infected children with SARS-CoV-2, which is 10% of the total number of infected, including newborns, suggests the need for careful diagnosis of pathological conditions that may occur in children, particularly in the neonatal period. If at the beginning of the detection of COVID-19 it was claimed that the coronavirus SARS-CoV-2 does not affect children, then analyzing the new data we see that 2% of patients with diagnosed clinical cases of COVID-19 are children, including newborns.

ми случаями COVID-19 составляют дети, в том числе, новорожденные.

В статье представлено описание наблюдений за несколькими клиническими случаями ранней неонатальной адаптации детей, рожденных от женщин, которые переболели в легкой и тяжелой форме на COVID-19 во время I и III триместра беременности, соответственно, поскольку эти дети при рождении имели везикулезные высыпания, симптом, что считается редким для этой категории новорожденных. В отделении новорожденных КНП «3-я городская клиническая больница г. Львова» в 2020 родилось 2300 новорожденных, при этом каждая 5 роженица (20%) переболела COVID-19 во время беременности.

Анализируя, ход процессов ранней неонатальной адаптации обнаружили, что период адаптации таких детей может не отличаться от адаптации новорожденных по количеству и проявлениями преходящих состояний, характерных для первых дней жизни, матери которых не болели COVID-19 во время беременности. Вместе с тем, перенесена коронавирусная инфекция женщинами как в I так и III триместрах беременности может ассоциироваться с признаками врожденного везикулеза у детей, сопровождается воспалительными изменениями в крови и проявлениями сгущения крови в периоде ранней неонатальной адаптации у новорожденного. Дети не имели других признаков развития патологической симптоматики (лихорадка, вялость, сонливость, гипотония, ринорея, фарингит, кашель, дыхательные расстройства (тахипноэ, хрипы в легких), рвота, диарея и нарушения вскармливания), характерной инфекционным заболеванием, специфическим для новорожденных, что может маскироваться за преходящими состояниями. Проявлениями преходящих состояний у детей, находившихся под наблюдением, были: милиа, простая эритема, десквамативное шелушение эпидермиса, токсическая эритема, физиологическая желтуха.

Обработка пораженных участков кожи с элементами высыпаний 0,05% водным раствором хлоргексидина, трехдневный курс ампициллина, что вводили ребенку с первых часов жизни в дозе 100 мг / кг / сут способствовал исчезновению в эти дни везикул. Терапией сопровождения был мультипробиотик в форме капель. В представленных случаях не наблюдали препятствий грудному вскармливанию и совместному пребыванию матери и ребенка. В отделениях новорожденных родильных домов необходимо находить возможности, с диагностической целью, проводить микробиологические исследования содержания пустул и биоматериала со слизистых родовых путей для дальнейшего сопоставления результатов исследования и установления этиологических факторов везикулеза, определять биохимический анализ крови - уровень СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови, показатели коагулограммы.

Ключевые слова: новорожденные; везикулез; преходящие состояния; адаптация новорожденных; COVID-19.

Контактна інформація:

Кисельова Марія Миколаївна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії і неонатології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).
e-mail: drmaria@online.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>
Researcher ID: Q-6735-2016

Контактная информация:

Киселёва Мария Николаевна - д.м.н., профессор, заведующая кафедры педиатрии и неонатологии Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого (г. Львов, Украина).
e-mail: drmaria@online.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>
Researcher ID: Q-6735-2016

Contact Information:

Kiselova Mariya - MD, Ph.D., Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Lviv National Medical University named after Danylo Halatsky (Lviv, Ukraine).
e-mail: drmaria@online.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>
Researcher ID: Q-6735-2016

© М.М. Кисельова, А.В. Комар,
О.М. Маланчак, О.В. Поцюрко, 2021

© M.M. Kiselova, A.V. Komar,
O.M. Malanchak, O.V. Potsyurko, 2021

Надійшло до редакції 07.07.2021 р.
Підписано до друку 10.08.2021 р.

ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ / PEDIATRIC SURGERY

УДК:616.34-007.47-053.31-031:611.957
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.7

ЗАЩЕМЛЕНІ ПАХОВІ ГРИЖИ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ І НЕМОВЛЯТ

О.М. Горбатюк

Національний університет охорони здоров'я
України імені П.Л.Шупика
(м. Київ, Україна)

Резюме

Вступ. Пахові грижі (ПГ) у дітей є вродженою патологією вагінального паростку очеревини і локальним проявом синдрому мезенхімальної недостатності. Защемлення ПГ – найбільш часте і небезпечне ускладнення, ризик якого суттєво вище у дітей перших 3-х місяців життя. На сьогоднішній день ідеального метода лікування защемленої ПГ у новонароджених і немовлят не існує. Дані про оптимальні терміни герніотомії у новонароджених і немовлят також недостатні і суперечливі.

Мета роботи - надання власного досвіду лікування немовлят з защемленими паховими грижами.

Матеріал і методи. Матеріалом даного дослідження є 97 новонароджених і немовлят з невправимими і защемленими паховими грижами. Діагностика базувалась на даних анамнезу, фізикальних методів дослідження та даних УЗД з доплерографією пахово-мошонкової ділянки. Показами до оглядової рентгенографії черевної порожнини були клінічні ознаки гострої кишкової непрохідності.

Результати і обговорення. Аналізуючи отримані результати, нами було виявлено, що у 91 (93,81%) дитини діагностика гриж базувалась на анамнестичних даних, скаргах батьків на наявність вип'ячування в паховій ділянці і фізикальному дослідженні дитини. Найважливішою умовою ефективної діагностики є ретельний збір анамнестичних даних з в'ясуванням тривалості виникнення гострого стану у дитини і його динаміки. Важливим є огляд дитини в горизонтальному і вертикальному положенні. Диференційна діагностика при защемлених ПГ у немовлят проводилась з гострою водяною яєчка, перекутом сім'яного канатика, паховим лімфаденітом тощо, що у дітей малого віку дуже нагадують защемлену ПГ.

Лікування защемлених пахових гриж у новонароджених і немовлят здійснювалось з використанням комбінованої стратегії, що передбачає використання консервативного вправлення грижового вмісту (49,48% пацієнтів) з наступною відстроченою хірургічною корекцією та невідкладне хірургічне втручання за ургентними показами (42,27% немовлят).

Серед 48 дітей, які лікувались консервативно, неоперативне мануальне вправлення грижового вмісту (Taxis-метод) було ефективним у 46, що склало 95,83%. Ми застосовували його у дітей з терміном защемлення до 12 годин при відсутності ознак запалення в зоні защемлення.

Показами до ургентної герніотомії були: термін защемлення більше 12 годин (12 дітей), неефективність консервативного лікування протягом 1 години (2 пацієнта), невправиме грижове вип'ячування у дівчат (27 пацієнтів).

Що стосується планового хірургічного втручання, то ми є прибічниками хірургічної корекції пахових гриж в віці 6-12 міс., який вважаємо оптимальним.

Висновки

1. Консервативне мануальне вправлення защемленої пахової грижі у новонароджених і немовлят застосовується в терміні защемлення грижового вмісту тривалістю до 12 годин і було ефективним у 95,83% випадків його застосування.

2. Хірургічне втручання з приводу защемленої грижі у немовлят доцільно здійснювати у дітей з тривалістю защемлення більше 12 годин, у випадках неможливості та/або неефективності консервативного вправлення протягом 1 години та у дівчат.

3. Вправлення защемленої пахової грижі у дівчат із-за високого ризику ураження яєчника не рекомендується.

Ключові слова: защемлені пахові грижі, новонароджені і немовлята, консервативне лікування, хірургічне лікування.

Вступ

Дитяча хірургія – це насамперед хірургія вроджених вад розвитку. Пахові грижі (ПГ) у дітей є вродженою патологією вагінального паростку очеревини, оскільки необлітерований processus vaginalis є потенціальним грижовим мішком і сприяє формуванню пахової грижі у новонароджених і немовлят. Вроджені ПГ у дітей є локальним проявом синдрому мезенхімальної недостатності і відносяться до найбільш розповсюдженої хірургічної патології. ПГ у дітей скла-

дають 70-85% серед всіх видів гриж передньої черевної стінки [1,2, 3]. Захворюваність на ПГ складає 5-20 випадків на 1000 новонароджених і зустрічається в 1,5-2 рази частіше у недоношених дітей [4,5]. За даними Abdurhai S.A. et al. пахова грижа зустрічається у 0,8-5% доношених новонароджених [6]. Grosfeld J.L. повідомляє про зустрічальність пахових гриж у 3-5% доношених новонароджених і 13% новонароджених з гестаційним віком менше 33 тижні [3].

Хірургічні втручання з приводу пахових гриж

складають приблизно 40% всіх планових хірургічних втручань, що виконуються в дитячому віці.

Защемлення ПГ – найбільш часте і небезпечне ускладнення, ризик якого суттєво вище у дітей перших 3-х місяців життя [7]. Защемлення грижі – це раптово стиснення будь-якого органу черевної порожнини у зовнішньому паховому кільці, що призводить до порушення його кровопостачання і некрозу. Защемлення ПГ у дітей відбувається у 10,5-24% пацієнтів і є найбільш тяжким ускладненням захворюванням [1, 8]. Згідно з даними світової літератури операції з приводу защемлених гриж займають II місце в ургентній хірургії після гострого апендициту [2]. За даними Zamakhshary M. et al. ризик защемлення пахової грижі у дітей до 1 року в 2 рази вище, ніж у дітей 1-2 роки [9]. За даними інших авторів защемлення відбувається у 3-16% носіїв гриж і досягає 31% у недоношених дітей протягом 1 року життя [6, 10]. Співвідношення правобічних до лівобічних та білатеральних гриж у дітей виглядає як 7:2:1 [11].

У новонароджених ризик защемлення дуже низький, що зумовлено коротким і широким паховим каналом, широкими м'якими паховими кільцями і низьким тонусом м'язів. З патофізіологічної точки зору невправимість грижового вмісту у цього контингенту хворих виникає в результаті набряку органів, що розташовані у замкнутому просторі пахового каналу, що призводить до розладів венозного і лімфатичного відтоку, збільшенню набряку і стисненню, а не в результаті защемлення і странгуляції у апоневротичному зовнішньому паховому кільці.

На сьогоднішній день ідеального метода лікування защемленої ПГ у новонароджених і немовлят не існує [12]. Є прибічники консервативної тактики лікування защемлених ПГ у немовлят [13], нарівні з цим існує і 2 стратегії хірургічного лікування. Одна з них – здійснення хірургічного втручання до виписки дитини з неонатального стаціонару. Прибічники цього підходу обґрунтовують його доцільність зниженням ризику странгуляційної кишкової непрохідності при защемленні і незворотніх змін в защемленому внутрішньому органі. Друга лікувальна стратегія – хірургічна корекція патології після виписки дитини з неонатального стаціонару з метою досягнення дитиною достатньої зрілості і оптимальних термінів корекції [3]. Сьогодні не існує переконливих даних, що свідчать про перевагу будь-якого з перелічених підходів. Не існує також прийнятих оптимальних термінів корекції пахової грижі у дітей – обговорюються терміни від періоду новонародженості, вік 6-12 міс. і вік старше 1 року. Kasper S. Wang та Brandt M. L. вважають, що на сьогодні дані про оптимальні терміни герніотомії у новонароджених і немовлят недостатні і суперечливі [14, 15].

Мета дослідження – надання власного досвіду хірургічного лікування защемлених пахових гриж у дітей.

Матеріал і методи

В основі даного дослідження лежать результати обстеження 93 дітей віком 3-12 міс. з защемленими паховими грижами, що склало 12,08% від

загальної кількості пацієнтів з паховими грижами (всього за п'ятирічний період було прооперовано 770 немовлят з цією патологією). За цей період часу у відділенні неонатології також знаходилося і було проконсультовано 17 новонароджених з паховими грижами, з яких у 4(23,53%) дітей було невправлення грижового вмісту. Таким чином, матеріалом даного дослідження є 97 новонароджених і немовлят з невправимими і защемленими паховими грижами.

Серед досліджуваних нами дітей було 65 (67,01%) хлопчиків та 32 (32,99%) дівчини. У 66 (68,04%) дітей грижа була односторонньою, у 31 (31,96%) – двобічною. Превалювали правобічні грижі, що пояснюється тим, що лівий вагінальний паросток очеревини облітерується раніше правого [10]. У 39 пацієнтів пахові грижі сполучались з пупковими, що склало 40,21%.

Діагностика базувалась на даних анамнезу, фізикальних методів дослідження та даних УЗД пахово-мошонкової ділянки. УЗД з доплерографією дозволяє з високим ступенем достовірності ідентифікувати тканини і органи у складі грижового вип'ячування, оцінити параметри органного кровотоку.

Покази до оглядової рентгенографії черевної порожнини виникають при наявності клінічних ознак гострої кишкової непрохідності.

Результати і обговорення

Аналізуючи отримані результати, нами було виявлено, що у 91 (93,81%) дитини діагностика гриж базувалась на анамнестичних даних, скаргах батьків на наявність вип'ячування в паховій ділянці і фізикальному дослідженні дитини. Найважливішою умовою ефективної діагностики є ретельний збір анамнестичних даних з виявленням тривалості виникнення гострого стану у дитини і його динаміки. Важливим є огляд дитини в горизонтальному і вертикальному положенні, оскільки в положенні лежачи та в стані спокою пухлиноподібне грижове вип'ячування може зникати. При огляді виявляється пухлиноподібне утворення, що збільшується при неспокої дитини. При пальпації грижове вип'ячування еластичної консистенції. При невправимій та защемленій грижі дитина збуджена, неспокійна, пальпація грижового вип'ячування в пахово-мошонковій ділянці викликає больову реакцію, приблизно у кожній третій дитини мала місце місцева гіперемія і набряк шкіри. У 12 (12,37%) пацієнтів, що поступили пізно (більше 12 год. від моменту защемлення), мала місце блювота (5 дітей), підвищення температури тіла (6 дітей). У 36 (37,11%) дітей з ПГ мала місце супутня патологія – трахеобронхіт, закрепи, недоношеність. У 41 (42,27%) дитини грижове вип'ячування з'явилося вперше. У 31,96% (31) дітей грижа була двобічною.

Ми спостерігали поодинокі випадки, що грижове вип'ячування було непомічене батьками через невеликі його розміри і виражений підшкірний жировий шар у пахових ділянках.

УЗД з високим ступенем достовірності дозволяє ідентифікувати тканини і органи у складі грижового мішка, оцінити параметри органного кровотоку, виявити ехографічні ознаки порушення

пасажу кишкового вмісту. У досліджуваній нами групі дітей при УЗД був виявлений необлітерований вагінальний паросток очеревини у вигляді утвору довгастої форми, що містив кишкові петлі, великий сальник, яечник, дивертикул Меккеля, апендикс та сполучення різних органів черевної порожнини.

Серед 36 пацієнтів з ПГ на тлі супутньої патології 17 (47,22%) дітей з защемленими ПГ мали малий гестаційний вік та низьку масу тіла, 9 (25%) – бронхолегеневу дисплазію, 5 (13,89%) – закрепи, 3 (8,33%) – відкриту артеріальну протоку, 2 (5,56%) – внутрішньошлункочковий крововилив.

Диференційна діагностика при защемлених ПГ у немовлят проводилась з гострою водяною яечка, що на відміну від ПГ виникає поступово, збільшується протягом декількох годин, а при пальпації має чітко виражений полюс без характерного для грижового вип'ячування щільного тяжу, що прямує у паховий канал. При перекрутї сім'яного канатика останній потовщений, різко болючий, пальпується по ходу пахового каналу і виявляється симптом підтягування яечка до кореня мошонки. Необхідна диференційна діагностика з паховим лімфаденітом, що у дітей малого віку дуже нагадує защемлену ПГ, але має відмінну від неї ехографічну картину.

Лікування защемлених пахових гриж у новонароджених і немовлят здійснюється з використанням комбінованої стратегії, що передбачає використання консервативного вправлення грижового вмісту з наступною відстроченою хірургічною корекцією та невідкладне хірургічне втручання за ургентними показами.

У 8 (8,25%) немовлят (3 хлопчика і 5 дівчат) після застосування заспокійливих заходів, теплових процедур і досягнення м'язової релаксації передньо-бокової стінки живота ПГ вправилась самостійно. У 48 (49,48%) дітей було застосовано консервативне лікування защемленої та невправимої пахової грижі, у 41 (42,27%) – хірургічне. Серед 48 дітей, які лікувались консервативно, неоперативне мануальне вправлення грижового вмісту (Taxis-метод) було ефективним у 46, що склало 95,83%. Ми застосовували його у дітей з терміном защемлення до 12 годин при відсутності ознак запалення в зоні защемлення. Позитивний ефект консервативного лікування передбачав швидку репозицію вмісту грижового мішка в черевну порожнину (протягом не більше 1 години), відсутність напруження в пахово-мошонковій ділянці, спокій дитини та появу згодом самостійного випорожнення. У дівчат мануальне вправлення грижового вмісту не проводили із-за високого ризику перекруту і ураження защемленого яечника.

У 41 (42,27%) дітей з защемленими грижами була застосована відкрита герніотомія. Показами до неї були:

- термін защемлення більше 12 годин – 12 дітей
- неефективність консервативного вправлення протягом 1 години - 2
- невправиме грижове вип'ячування у дівчат – 27 пацієнтів.

Особливістю хірургічного втручання при защемленій грижі є етапність хірургічних маніпуляцій: пошарове розсічення м'яких тканин

черевної стінки до апоневрозу виділення грижового мішка, розкриття грижового мішка, розсічення зовнішнього пахового кільця, що защемлює внутрішній орган, розкриття грижового мішка і оцінка життєздатності защемленого органу, занурення життєздатного органу в черевну порожнину чи відповідні хірургічні втручання при його некрозі. Недопустимим є розсічення защемлюючого кільця до розкриття грижових воріт! Оцінювали стан кишки як в просвіті грижового мішка, так і в черевній порожнині. Якщо він життєздатний, то занурюється в черевну порожнину. Загрозливим ускладненням защемленої пахової грижі у новонароджених і немовлят є перитоніт. У досліджуваних нами дітей у 1 хлопчика був некроз ділянки защемленої тонкокишкової петлі, що потребувало перехід на лапаротомію: вскриття черевної порожнини, резекції некротичної ділянки кишки, накладання міжкишкового анастомозу. У 2 дітей з защемленим дивертикулом Меккеля, що був довгий на вузькій основі, дивертикул був видалений при герніотомії.

Що стосується планового хірургічного втручання, то миє прибічниками хірургічної корекції пахових гриж в віці 6-12 міс., який вважаємо оптимальним.

На сучасному рівні розвитку дитячої хірургії і знеболення при пахових грижах великих розмірів, які спричиняють функціональні кишкові розлади та дисфункцію інших органів і систем, операцію виконуємо до 6 міс.

Відкрита герніотомія у дітей віком 6 – 12 міс. зменшує ризик травматичного ураження елементів сім'яного канатика, оскільки під візуальним контролем легше провести лігатуру навкруги шийки грижового мішка, та виключає можливий негативний вплив карбоперитонеума. Крім того відкрита герніотомія вимагає менше матеріальних коштів.

У 16 немовлят з двобічною паховою грижею, що ускладнилась защемленням з одного боку, використовували надлобковий доступ по шкірній складці за Н. Pfannenstiel і виконали герніотомію з обох боків. У 15 дітей було рекомендовано хірургічне втручання з приводу защемленої грижі з відстроченою корекцією контрлатеральної пахової грижі.

З метою профілактики піялоопераційного гідроцеле і гематом дистальну частину грижового мішка не видаляли, усуваючи травмування в місці операції, а залишали в ньому широкий отвір.

У дітей малого віку передня стінка пахового каналу не розсікається, пластика апоневрозу не застосовується.

Усі діти одужали, рецидиву не було.

Висновки

1. Консервативне мануальне вправлення защемленої пахової грижі у новонароджених і немовлят застосовувалось в терміни защемлення грижового вмісту тривалістю до 12 годин і було ефективним у 95,83% випадків його застосування.

2. Хірургічне втручання з приводу защемленої грижі у немовлят доцільно здійснювати у дітей з тривалістю защемлення більше 12 годин, у випадках неможливості та/або неефективності консерва-

тивного вправлення протягом 1 години та у дівчат.

3. Вправлення защемленої пахової грижі у дівчат із-за високого ризику ураження яєчника не рекомендується.

Література

1. Дронов АФ, Козлов ЮА, Мокрушина ОГ, Морозов ДА, Новожилов ВА, Петлах ВИ, и др. Ущемленные паховые грыжи у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2013;3(3):87-96.
2. Прутула ВП, Рибальченко ІГ. Діагностика та лікування пахвинно-каліткових гриж у новонароджених дітей. Патологія. 2015;2:48-51. doi: 10.14739/2310-1237.2015.2.50809
3. Grosfeld JL. Current concepts in inguinal hernia in infants and children. World J Surg. 1989;13(5):506-15. doi: 10.1007/BF01658863
4. Козлов ЮА, Новожилов ВА, Барадиева ПЖ, Звонков ДА, Очиров ЧБ. Ущемленные паховые грыжи у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018;8:80-94.
5. Misra D. Inguinal hernia in premature babies: wait or operate? Acta Paediatr. 2001;90(4):370-1.
6. Abdulhai SA, Glenn IC, Ponsky TA. Incarcerated pediatric hernias. Surg Clin North Am. 2017;97(1):129-45. doi: 10.1016/j.suc.2016.08.010
7. Askarpour S, Peyvasteh M, Javaherizadeh H. Recurrence and complications of pediatric inguinal hernia repair over 5 years. Ann Paediatr Surg. 2013;9(2):58-60.
8. Chang S-J, Chen JY-C, Hsu CK, Chuang FC, Yang SS. The incidence of inguinal hernia and associated risk factors of incarceration in pediatric inguinal hernia: a nation-wide longitudinal population-based study. Hernia. 2016;20(4):559-63. doi:10.1007/s10029-015-1450-x
9. Zanakshary M, To T, Guan J, Langer JC. Risk of incarceration of inguinal hernia among infants and young children awaiting elective surgery. CMAJ. 2008;179(10):1001-5. doi: 10.1503/cmaj.070923.
10. Kelly KB, Ponsky TA. Pediatric abdominal wall defects. Surg Clin North Am. 2013;93(5):1255-67. doi: 10.1016/j.suc.2013.06.016
11. Stylianos S, Jacir NN, Harris BH. Incarceration of inguinal hernia in infants prior to elective repair. J Paediatr Surg. 1993;28(4):582-3. doi:10.1016/0022-3468(93)90665-8
12. Ozdamar MY, Karakus OZ. Testicular ischemia caused by incarcerated inguinal hernia in infants: incidence, conservative treatment procedure and follow-up. Urol J. 2017;14(4):4030-3.
13. Al-Ansari K, Sulowski C, Ratnapalan S. Analgesia and sedation practices for incarcerated inguinal hernias in children. Clin Paediatr. 2008;47(8):766-9. doi: 10.1177/0009922808316990
14. Wang KS. Assessment and Management of Inguinal Hernia in Infants. Pediatrics. 2012;130(4):768-73. doi: 10.1542/peds.2012-2008
15. Brandt ML. Pediatric Hernias. Surg Clin North Am. 2008;88(1):27-43. doi: 10.1016/j.suc.2007.11.006

УЩЕМЛЕННЫЕ ПАХОВЫЕ ГРЫЖИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И МЛАДЕНЦЕВ

А.Н. Горбатюк

Национальный университет
здравоохранения Украины имени
П. Л. Шупика
(г. Киев, Украина.)

Резюме

Вступление. Паховые грыжи (ПГ) у детей являются врожденной патологией вагинального отростка брюшины и локальным проявлением синдрома мезенхимальной недостаточности. Ущемление ПГ – наиболее частое и опасное осложнение, риск которого существенно выше у детей первых 3-х месяцев жизни. На сегодняшний день идеального метода лечения ущемленной паховой грыжи у новорожденных и грудных детей не существует. Данные про оптимальные сроки герниотомии у новорожденных и грудных детей также недостаточны и спорны.

Цель работы – представление собственного опыта лечения младенцев с ущемленными паховыми грыжами.

Материал и методы. Материалом для данного исследования являлись 97 новорожденных и грудных детей с неврвправимыми и ущемленными паховыми грыжами. Диагностика базировалась на данных анамнеза, физикальных методов исследования и данных УЗИ с доплерографией пахово-мошоночной области. Показаниями к обзорной рентгенографии органов брюшной полости были клинические признаки острой кишечной непроходимости.

Результаты и обсуждение. Анализируя полученные результаты, нами было выявлено, что у 91 (93,81%) ребенка диагностика грыж основывалась на данных анамнеза, жалобах родителей на наличие выпячивания

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерело фінансування. Стаття написана без будь-якої фінансової підтримки.

INCARCERATED INGUINAL HERNIA IN NEWBORNS AND INFANTS

O.M. Gorbatyuk

PL Shupyk National
University of Health
of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Introduction. Inguinal hernias (IG) in children are a congenital pathology of the processus vaginalis and a local manifestation of the syndrome of mesenchymal insufficiency. Incarcerated IG is the most common and dangerous complication, the risk of which is significantly higher in children during the first 3 months of life. To date, there is no perfect method of pinched IG treatment in newborns and infants. Data on the optimal timing of herniotomy in newborns and infants are also insufficient and contradictory.

The aim of this study is to provide our own experience in the treatment of infants with pinched inguinal hernias.

Material and methods. The material of this study is 97 newborns and infants with irreducible and incarcerated inguinal hernias. Diagnosis was based on anamnesis data, physical examination methods and ultrasound data with inguinal and scrotal Doppler. Indications for review radiography of the abdominal cavity were clinical signs of acute intestinal obstruction.

Results and discussion. Analyzing the obtained results, we have found that the diagnosis of hernias in 91 (93.81%) children was based on anamnestic data, complaints of parents about the presence of bulging in the groin area and physical examination of a child. The most important

в паховой области и данных физикальных методов обследования. Наиболее важным условием эффективной диагностики является тщательный сбор анамнестических данных с выяснением длительности возникновения острого состояния у ребенка и его динамики. Важным является осмотр ребенка в вертикальном и горизонтальном положении. Дифференциальная диагностика ущемленных паховых грыж проводилась с острой водяной яичка, перекутом семенного канатика и паховым лимфаденитом, которые у детей малого возраста очень напоминают ущемленную ПГ.

Лечение ущемленных паховых грыж у новорожденных детей и младенцев осуществлялось с применением комбинированной стратегии, которая предусматривает использованием консервативного вправления грыжевого выпячивания (49,48% пациентов) с последующей отсроченной хирургической коррекцией и неотложное хирургическое вмешательство по ургентным показаниям (42,27% младенцев).

Среди 48 детей, которые лечились консервативно, неоперативное мануальное вправление грыжевого выпячивания (Taxis-метод) было эффективным у 46, что составило 95,83%. Мы применили его у детей с терминном ущемления до 12 часов при отсутствии признаков воспаления в области ущемления.

Показаниями к ургентной герниотомии были: срок ущемления более 12 часов (12 детей), неэффективность консервативного вправления на протяжении 1 часа (2 пациента), невправимое грыжевое выпячивание у девочек (27 пациентов).

Что касается планового хирургического лечения, то мы являемся сторонниками хирургической коррекции паховых грыж в возрасте 6 – 12 месяцев, который считаем оптимальным.

Выводы

1. Консервативное мануальное вправление ущемленной паховой грижи у новорожденных и детей грудного возраста применяется при сроках ущемления грыжевого содержимого продолжительностью до 12 часов и было эффективным в 95,83% случаев его использования.

2. Хирургическое вмешательство по поводу ущемленной грыжи у младенцев необходимо выполнять у детей с продолжительностью ущемления более 12 часов, в случаях невозможности и /или неэффективности консервативного вправления на протяжении 1 часа и у девочек.

3. Вправление ущемленной паховой грыжи у девочек из-за высокого риска поражения яичника не рекомендуется.

Ключевые слова: ущемленные паховые грыжи, новорожденные и дети грудного возраста, консервативное лечение, хирургическое лечение.

condition for effective diagnosis is the thorough collection of anamnestic data to determine the duration of the acute condition in a child and its dynamics. It is important to examine a child in a horizontal and vertical position. Differential diagnosis of incarcerated IG in infants was performed with acute hydrocele, torsion of the spermatic cord, inguinal lymphadenitis, etc., which are very similar to incarcerated IG in small children.

Treatment of incarcerated inguinal hernias in newborns and infants has been carried out using a combined strategy, which involved the use of conservative invagination of hernia contents (49.48% of patients) followed by delayed surgical correction and emergency surgery according to urgent indications (42.27% of infants).

Among 48 children treated conservatively, non-operative manual hernia invagination (Taxis - method) was effective in 46 of them or 95.83%. We used this method in children with a strangulation period up to 12 hours in the absence of inflammation signs in the pinched area.

Indications for urgent herniotomy were: strangulation period of more than 12 hours (12 children), ineffectiveness of conservative treatment for 1 hour (2 patients), intractable hernia protrusion in girls (27 patients).

As for the planned surgery, we support surgical correction of inguinal hernias at the age of 6-12 months, which we consider optimal.

Conclusions

1. Conservative manual invagination of an incarcerated inguinal hernia in newborns and infants is used in terms of pinching the contents of the hernia lasting up to 12 hours and is effective in 95.83% of cases.

2. Surgical intervention for incarcerated hernia in infants should be performed in children with a duration of pinching more than 12 hours, in cases of impossibility and /or ineffectiveness of conservative invagination for 1 hour and in girls.

3. Correction of a incarcerated inguinal hernia in girls is not recommended due to the high risk of ovarian damage.

Keywords: Incarcerated Inguinal Hernia; Newborns and Infants; Conservative Treatment; Surgical Treatment.

Контактна інформація:

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

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209>

Контактная информация:

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

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209>

Contact Information:

Olga Gorbatyuk - MD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, professor of the Department of Pediatric Surgery, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine).

Contact address: Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209>

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWSУДК: 615.33.065:616.33/34-08-039.71-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.8**ЧИ Є МАЙБУТНЄ У ПРОБІОТИКІВ
В НЕОНАТОЛОГІЇ?
(АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДАНИХ, ЧАСТИНА 2)****Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Резюме. Питання доцільності та ефективності використання пробіотиків у новонароджених залишається дискусійним. У травні 2020 року в журналі «Дитяча гастроентерологія та харчування» було опубліковано позиційний лист Комітету з питань харчування Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування та Робочої групи Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування з питань пробіотиків та пребіотиків щодо використання пробіотиків у передчасно народжених дітей. Було зазначено, що у рандомізованих контрольованих випробуваннях пробіотиків у всьому світі брали участь понад 10 000 недоношених дітей. Доведено, що пробіотики в цілому можуть знизити рівень некротизуючого ентероколіту, сепсису та смертності. Однак залишається відкритим питання вибору штаму мікроорганізмів, дозування та тривалість курсу прийому. З іншого боку, все більша кількість комерційних продуктів, що містять пробіотики, доступні з іноді неоптимальної якості. Крім того, велика кількість відділень у всьому світі регулярно пропонують пробіотичні добавки як стандарт лікування, незважаючи на відсутність вагомих доказів. За даними останнього мета-аналізу ефективність у зниженні смертності та захворюваності була виявлена лише у меншості досліджених штамів або комбінацій. У цьому документі про позицію автори прагнули надати поради, які конкретні штами потенційно можуть бути використані, а які - ні. Крім того, акцентувалась увага на питаннях безпеки добавок пробіотиків для недоношених немовлят. Гарантією якості пробіотичного продукту є позбавлення штамів пробіотиків трансферними генами стійкості до антибіотиків і можливість регулярно виявляти пробіотичний сепсис. За умов дотримання всіх питань безпеки наразі існує умовна рекомендація (з низькою достовірністю доказів) надати або *Lactobacillus rhamnosus GG ATCC53103*, або комбінацію *Bifidobacterium infantis Bb-02*, *Bifidobacterium lactis Bb-12* та *Streptococcus thermophilus TH-4* для зменшення ризику реалізації некротизуючого ентероколіту.

Ключові слова: пробіотики; передчасно народжені діти; мікробіом, біфідобактерії; лактобактерії.

У травні 2020 року в журналі «Педіатрична гастроентерологія та харчування» було опубліковано позиційний лист Комітету з питань харчування Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування та Робочої групи Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування з питань пробіотиків та пребіотиків щодо використання пробіотиків у передчасно народжених дітей [1].

Передчасно народжені діти мають високі показники смертності, схильні до розвитку септичних станів, захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема, некротизуючого ентероколіту (НЕК). Як відомо, етіологія цих захворювань багатофакторна, реалізується на тлі незрілості кишечника з підвищеною проникністю та незрілості імунної системи [1–4]. Більшість передчасно народжених дітей потребує парентерального харчування внаслідок зниженої ентеральної толерантності. У сучасній літературі зберігається постійний наголос про доцільність годування недоношених дітей непастеризованим молоком матері, що є найкращою стратегією годування для зменшення смертності новонароджених та багатьох захворювань [5].

Протягом останніх 2 десятиліть у клінічних випробуваннях вводили певні пробіотичні штами – як окремі, так і в комбінації, намагаючись зменшити частоту НЕК та пізній початок сепсису, а також покращити результати ентерального харчування [1]. За даними наукових джерел, було висунуто декілька потенційних механізмів того,

як пробіотики можуть надавати свій сприятливий ефект, але таких груп пацієнтів дуже мало [6–9]. Результати окремих випробувань були різними, але майже всі систематичні огляди та мета-аналізи показали позитивний вплив на зменшення частоти виникнення ряду несприятливих наслідків, якщо дослідження з різними штамми об'єднати та проаналізувати як окрему групу [10–16]. Важливо, однак, що довготривале спостереження за розвитком нервової системи не показало ні корисного, ні згубного впливу пробіотиків у недоношених новонароджених у нещодавньому мета-аналізі на основі 5 досліджень у 1637 немовлят [17].

Як ми вказували раніше, існує дуже суперечливе ставлення науковців до використання пробіотиків, зокрема у новонароджених. Багато хто рішуче виступав за їхнє рутинне використання [18–21], інші групи, включаючи Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) та Американську академію педіатрії (AAP), були більш обережними, відзначаючи деякі з основних обмежень у багатьох дослідженнях, методологічні відмінності у структурі досліджень та вказуючи на те, що ефективність пробіотиків може сильно відрізнятись [22–29]. Це підкреслюється у нещодавньому високоякісному дослідженні у Великобританії, яке не показало впливу на певного штаму *Bifidobacterium breve* (BBG-001) на смертність або частоту НЕК у великій групі недоношених дітей [30]. Важливість специфічності штаму додатково підтверджується

тим, що в межах виду *Escherichiacoli* деякі штами можуть викликати гемолітичний уремичний синдром (штам O157: H7), тоді як інші вважаються пробіотичними добавками (штам Nissle 1917). З іншого боку, кілька пробіотичних видів мають спільні механічні характеристики, які є корисними [31], що сприяло б аргументу об'єднання даних кількох штамів разом. Дотепер неоднорідність організмів та схеми дозування не дозволили дати рекомендацій щодо специфічного лікування конкретним штамом.

Нещодавно Робоча група ESPGHAN з пробіотиків та пребіотиків опублікувала документ із використанням підходу мережевого мета-аналізу (ММА) рандомізованих досліджень для виявлення штамів з найбільшою потенційною ефективністю для запобігання серйозним неонатальним захворюванням у недоношених дітей [32]. Після цієї публікації Комітет з питань харчування ESPGHAN та Робоча група ESPGHAN з пробіотиків та пребіотиків мали на меті розробити документ, який міг би служити орієнтиром для можливого використання пробіотиків у недоношених дітей.

Саме на основних позиціях документу ми зупиняємося. Слід зазначити, що фінальні рекомендації листа здебільшого ґрунтуються на висновках експертів. Для підтримки розробки цього документу була скликана письмова консенсусна група. Ця група включала експертів у галузі неонатології, дитячої гастроентерології та харчування. Усі члени групи розкрили будь-який потенційний конфлікт інтересів. Фінансування на розробку цього документа не надходило.

Провідними експертами була визначена ланка клінічних питань. Перший етап розробки цієї позиційної статті включав конкретизацію основних проблем:

1. Чи достатньо безпечні пробіотики для введення недоношеним дітям?
2. Чи слід застосовувати пробіотики недоношеним дітям? Якщо так, то які пробіотики (одноразові або комбіновані) слід використовувати і в якій дозі?
3. Чи є комбінації видів більш ефективними, ніж використання одного штаму для зменшення ризику розвитку НЕК (стадія 2 або 3)?
4. Яку дозу пробіотичного штаму або комбінації штамів слід ввести?

5. Якою має бути тривалість введення пробіотиків?

6. Чи доцільно вводити інші штами, ніж ті, що вивчалися у великих добре проведених рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД)?

Методологія синтезу та оцінки рекомендацій включала наступні пункти.

Група експертів вирішила, як основний базовий аргумент, що будь-які рекомендації щодо застосування пробіотиків слід визначати на рівні штаму через специфічні для штаму ефекти. Це особливо стосується клінічного питання № 2 і означає, що для досліджень, у яких пробіотик був зазначений лише на видовому рівні (без позначення штаму), ніяких рекомендацій отримати не вдалося. Крім того, було вирішено, що рекомендації повинні ґрунтуватися насамперед на результатах РДК, а докази когортних досліджень використовуються лише для інтерпретації та обговорення рекомендацій. Таким чином, нещодавно опублікований систематичний огляд пробіотичних штамів та ММА [32] став безпосередньою основою. Хоча в попередньому документі було визначено недоношеність як гестаційний вік (ГА), менший за 37 тижнів вагітності, наведені рекомендації застосовуються лише до немовлят, народжених на терміні вагітності менше 32 тижнів. Крім того, група експертів вирішила, що можна дати належні рекомендації щодо використання конкретного втручання, яке було перевірено на РКД з належною сукупною потужністю принаймні для одного з трьох результатів, що становлять особливий інтерес, а саме: смертності, НЕК або пізнього початку сепсису. Це зменшує ймовірність надання рекомендацій на основі помилок типу 1 (хибнопозитивні). Розрахунки розміру вибірки зображені в таблиці 1 для кожної з 3-х областей результатів з α 0,05 та $1-\beta$ 0,80. Група експертів визнавала, що запропоноване зниження смертності, стадія НЕК ≥ 2 або пізній сепсис є довільними. Однак були навмисно обрані високі базові показники та оптимістичне скорочення для досягнення реалістичного розміру вибірки. Це означало мінімум 247 немовлят (на групу), що відповідає зменшенню сепсису з 25% до 15% з потужністю 80%, що є найменшою кількістю немовлят, яку необхідно вивчити до того, як будуть надані рекомендації [1].

Таблиця 1

Розрахунки розміру вибірки для кожної області результатів ($\alpha = 0,05$; $1-\beta = 0,80$; двосторонній) [1]

Критерій	Запропоноване скорочення	Необхідний розмір вибірки
Смертність	7,5 – 5,0%	1465
НЕК ≥ 2	10 – 5,0%	431
Пізній сепсис з пізнім початком	25 – 15%	247

Для оцінки рекомендацій було використано програмне забезпечення GRADE pro [33]. GRADE оцінює якість доказів, оцінюючи ризик упередженості, непослідовності, непрямості та неточності як несерйозні, серйозні чи дуже серйозні. На підставі цих оцінок будь-яке спостережуване зниження ризику класифікується як висока, помірна, низька або дуже низька достовірність доказів. Система GRADE pro пропонує 2 категорії для достовірності

остаточної рекомендації (сильна або умовна). Сила рекомендації була оцінена як сильна, коли докази свідчили про явну користь або відсутність користі втручання на основі помірної або високої достовірності доказів. Сила рекомендації оцінювалась як умовна, коли компроміси були менш певними, або через низьку достовірність доказів, або як свідчення говорять про те, що бажані та небажані ефекти були тісно збалансовані.

За даними авторів, лише на клінічні запитання №1 та №3, де РКД оцінювала групу саме передчасно народжених дітей, були дані відповіді щодо популяції, характеру втручання, порівняння та результату. Щодо клінічного питання № 2, остаточні запропоновані рекомендації щодо штамів (поодинокі або комбіновані) ґрунтуються на сукупних даних про смертність, стадії 2 або 3 НЕК та показники сепсису з пізнім початком, разом з його оцінкою якості (оцінка достовірності). Розміри ефектів розраховувались як відносний ризик (RR) порівняно з плацебо з його 95% достовірним інтервалом (CrI). Для кожної рекомендації наводиться доза (або діапазон, у якому вона застосовувалася) пробіотичних штамів (одноразових або комбінованих), які виявили ефект у доступних дослідженнях.

Щоб достовірно відповісти на клінічне запитання №3 були побудовані додаткові моделі з використанням тієї ж методології, що й раніше [32]. По-перше, порівнювалися плацебо з введенням одного пробіотичного штаму/виду та з кількома штамми/видами щодо захворюваності на стадію 2 або 3 НЕК. По-друге, поодинокі/множинні пробіотики (-и) біфідобактерії порівняно з комбінацією будь-яких пробіотиків лактобактерій та біфідобактерій. Розміри ефектів розглядалися як RR порівняно з плацебо з його 95% CrI. Оскільки ці аналізи не є специфічними для штаму, ці дані лише генерують гіпотези. Тому ці рекомендації були оцінені як умовні та засновані на дуже низькій достовірності доказів.

Інші клінічні питання (№№ 1, 4, 5 і 6) обговорювалися на основі відомої літератури (головним чином серій випадків та досвіду авторів). Оскільки це розцінюється як непрямі докази, ці рекомендації також були оцінені як умовні та засновані на дуже низькій достовірності доказів.

Пробіотичні види були скорочені у своєму роді: *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* та *Streptococcus* позначаються відповідно B, E, L, S і Str. Крім того, назви підвидів (підвидів) також усічені: *Bifidobacterium animalis subsp lactis* позначається як B lactis; *Bifidobacterium longum subsp infantis* як B infantis; *B longum subsp longum* як B longum, і *Streptococcus salivarius subsp thermophilus* як Strthermophilus. Оскільки за останні десятиліття було запропоновано кілька перекласифікацій у систематиці, і позначення в історичних публікаціях можуть бути вже неточними, автори дотримувалися найновішої номенклатури, наприклад, B біфідум Bb-12 позначається як B lactis Bb-12 [34]. Результати відштаму *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 відокремлюються від *L reuteri* ATCC 55730, і тепер B lactis B94 відокремлено від B lactis Bb-12.

Резюме доказів, інтерпретації і рекомендації.

1. Чи достатньо безпечні пробіотики для введення недоношеним дітям?

Теоретично пробіотики можуть викликати щонайменше 5 типів побічних ефектів:

- системні інфекції,
- шкідливі метаболічні дії,
- надмірну стимуляцію імунітету,
- перенесення генів стійкості до антибіотиків,
- побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, такі як утворення газів у кишечнику [35,36].

Більшість РКД, проведених у недоношених дітей або в інших групах пацієнтів, не проводили належного моніторингу та не повідомляли про ці побічні ефекти [37]. Інші питання безпеки можуть більше стосуватися контролю якості пробіотичних добавок. Нижче буде розглянуто кілька питань.

Певну стурбованість викликає ризик виникнення пробіотичного сепсису у передчасно народжених дітей, що може бути особливо важливим, оскільки саме вони представляють групу пацієнтів з ослабленим імунітетом. Крім того, про біотичну бактеріємію важко виявити за допомогою класичних методів культивування, зокрема в одиночних пляшках для педіатричних культур. Відомо, що строго анаеробні штами важко вирощувати. Тим не менш, у кількох наукових дослідженнях про випадки описано поодинокі або множинні випадки бактеріємії (іноді разом із НЕК) у недоношених дітей [38]. Зокрема, бактеріємія *B infantis* [39–42] та *L rhamnosus* GG [43–48] була описана у передчасно народжених новонароджених, але інші культивовані пробіотичні штами включали *L reuteri* [49], *Saccharomyces boulardii* [50,51], *B breve* BBG -001 [52] та *E. Coli* Nissle 1917 [53]. За даними літератури, про біотична бактеріємія може виникнути не тільки через кишкову транслокацію, але й через забруднення від прийому пробіотиків та протягом подальшої обробки. Якщо пробіотики готуються у відділенні з відкритих пакетиків або капсул із порошком, розливання пробіотиків та забруднення можуть статися на інших ділянках поверхні, ліках або місцях внутрішньовенного введення катетеру або внаслідок перехресної колонізації в інших новонароджених у відділенні інтенсивної терапії та постінтенсивного догляду [54,55]. Незважаючи на те, що перехресну колонізацію не обов'язково можна розглядати як побічний ефект (у разі безпечного продукту), вона ілюструє, наскільки легко живі організми можуть поширюватися, і вимагає надзвичайної обережності при приготуванні та доповненні пробіотичної добавки в план лікування дітей. Нещодавній документ демонструє 3 випадки бактеріємії *L rhamnosus* GG у недоношених новонароджених [48], у яких лише 1 немовля отримала конкретний пробіотичний штам, тоді як інші 2 дитини (у яких також була центральна лінія) були госпіталізовані в тій же кімнаті, де інші немовлята отримували пробіотики. Одночасно було опубліковано дослідження, яке описує 6 випадків бактеріємії *L rhamnosus* GG з когорти з 522 пацієнтів педіатричного відділення інтенсивної терапії (ВІТ), які також отримували пробіотичну добавку, що містить *L rhamnosus* GG [56]. Жодне з інфікованих немовлят не було з імунодефіцитом або не знало порушень роботи кишечника, але підозрювалося зараження їх центральної лінії. Так само через ризик зараження Європейське агентство з медицини навіть змінило протипоказання до застосування *S boulardii* у пацієнтів (не у новонароджених), які перебувають у критичному стані або мають імунодефіцит, або у тих, у кого є центральний венозний катетер [57].

Серед прикладів шкідливої метаболічної активності слід зазначити збільшення виробництва d-лактату та біогенних амінів або активність гід-

ролізу жовчної солі, що впливає на метаболізм холестерину та поглинання ліпідів. У наукових джерелах розглядається питання d-лактату лише у дітей старшого віку. Деякі штами лактобактерій виробляють переважно l-лактат, багато виробляють суміш, а деякі переважно виробляють d-лактат. З лактобактерій, описаних у наступному клінічному питанні, *L rhamnosus* GG ATCC 53103 виробляє майже лише лактат у своїй l-ізоформі, але ферментація за допомогою *L reuteri* DSM 17938 або *L* ацидофілу NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37 або NCIMB 30316) дає більші частки d-лактату. Хоча кількість d-лактату, що виробляється, може бути кількісно відносно невеликим, d-лактат важко утилізувати після ентерального поглинання, що може бути ще більш проблематичним у передчасно народжених дітей [58]. Мало того, що більшість недоношених дітей вже мають тенденцію бути ацидотичними, d-лактат неможливо регулярно виміряти у газах крові, що ускладнює підозру або виявлення. У здорових 6-місячних немовлят [59], дітей [60] або дорослих [61] утворення d-лактату пробіотиками, ймовірно, не є значною клінічною проблемою. Однак у новонароджених підвищені концентрації d-лактату в сечі були виявлені в перші 2 тижні життя після годування формулою, що містить *L reuteri* DSM 17938 [62], хоча ознак ацидозу крові не було. Тим не менш, з'явилось декілька повідомлень про випадки опису d-лактат-ацидозу у немовлят із синдромом короткої кишки [63,64]. Щоб уникнути будь-яких ризиків, у Кодексі Аліментаріус зазначено, що якщо пробіотики додавати до сумішей для немовлят, вони можуть містити лише культури, що продукують l-лактат [65]. З іншого боку, *L reuteri* DSM 17938 Управлінням з контролю за продуктами та ліками (FDA) було розглянуто як GRAS (загально-визнане як безпечне) для використання в молочних сумішах для недоношених дітей. У недоношених немовлят питання d-лактату не досліджувалося систематично, але видається розумним відбирати лише ті лактобактерії, які є переважно виробниками l-лактату у недоношених немовлят, поки у цій конкретній групі пацієнтів не з'являться додаткові конкретні дані щодо безпеки. Це може бути особливо важливим у немовлят під час ниркової недостатності або з синдромом короткої кишки (наприклад, після тривалої операції НЕК).

Переважає більшість шлунково-кишкової колонізації мікробіому відбувається через тижні після народження [66]. Недоношені діти, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, мають аномальну колонізацію через незрілу імунну систему, менший контакт шкірних покривів з батьками та частий вплив антибіотиків, що доповнює l або кілька штамів пробіотиків незабаром після пологів, що також впливає на колонізацію. Наразі невідомо, чи цей ефект триває лише під час прийому добавок, чи має більш тривалий вплив, і чи будь-який ефект позитивний у подальшому житті з потенційною надмірною стимуляцією імунітету або алергією у дітей. Це не досліджувалося систематично. Збільшення природної активності, функцій T-клітин та вироблення цитокінів - деякі з правдоподібних механізмів, що полягають в основі імунної регуляторної активності пробіотиків [67].

Кишечник зберігає одночасно зі своїм мікробіомом, природним резервуаром, гени стійкості

до антибіотиків, які прогресують при збільшенні експозиції антибіотиків [68]. Це може бути корисним під час введення антибіотиків, оскільки зберігається певний захист бактеріального мікробіому. Крім того, багато комерційно доступних пробіотиків несуть деякі гени стійкості до антибіотиків [69]. Поки ці гени у пробіотичних продуктах не можуть бути передані через плазмідні іншим більш патогенним бактеріям, ці ризики, ймовірно, обмежені. Тим не менш, є кілька прикладів пробіотичних штамів з потенційно транспортними генами [70,71]. Особливо під тиском антибіотиків, наприклад у ВІТ, ризик горизонтальної передачі генів може бути більшим і сприяти підвищенню стійкості до антибіотиків [72,73]. Спалах резистентного до ванкоміцину ентерококу в турецькому відділенні інтенсивної терапії був пов'язаний із забезпеченням деякими пробіотиками в недавньому дослідженні [74], хоча інший звіт не показав більшої резистентності антибіотиків у немовлят, які отримували пробіотики [75]. Оскільки більшість передчасно народжених дітей отримуватимуть супутні антибіотики протягом певного періоду перебування у ВІТ, доцільно відбирати лише пробіотичні штами з відомим профілем безпеки щодо передачі генів [75]. Інші потенційні побічні ефекти пробіотиків з боку шлунково-кишкового тракту, такі як утворення газів у кишечнику, ще менш вивчені, особливо у недоношених дітей.

Пробіотики зазвичай продаються як харчові добавки, а не як ліки, і, отже, утворюють нерегульований ринок, де виробники можуть змінювати вміст продукції та/або виробничий процес без належного вирішення цих питань. Раніше ESPGHAN закликав до посилення контролю виробництва пробіотиків, особливо для передчасно народжених новонароджених [76]. Визначення безпеки та якості продукції викликає особливе занепокоєння, оскільки недоношені немовлята часто мають потребу в постійних катетерах і назогастральних зондах, і вони не мають адекватної імунної відповіді.

Застереження щодо контролю якості пробіотиків повинні бути більш жорсткими, щоб гарантувати, що вміст пробіотиків, зазначений на етикетці, відповідає дійсному вмісту протягом усього терміну придатності продукту, при цьому немає забруднень. Пробіотичні продукти для недоношених немовлят повинні вироблятися згідно з чинними Настановами належної виробничої практики (ННВП). Крім того, виробники повинні надати сертифікати відповідності та аналізу, щоб мати змогу врахувати принаймні ідентичність штаму, чистоту, життєздатність після закінчення терміну придатності та профілі сприйнятливості та стійкості до антибіотиків.

Через усі ці потенційні проблеми з безпекою та якістю автори пропонують: якщо ВІТ впроваджує пробіотики як частину стандартного догляду, батьків необхідно активно інформувати. Повідомлення про потенційні переваги та ризики введення пробіотиків найкраще проводити віч - на - віч та доповнювати використанням письмових матеріалів, відповідних місцевому протоколу.

Таким чином, рекомендації по першому питанню наступні:

1. Група умовно рекомендує, що у разі впровадження пробіотичного продукту місцеві мікробіологи повинні бути поінформовані та повинні підтвердити здатність регулярно виявляти про біотичну бактеріємію/фунгемію стандартними методами посіву (дуже низька достовірність доказів).

2. Група умовно рекомендує не надавати пробіотичні штами, які продукують d-лактат, оскільки його потенційний ризик або безпека не були належним чином вивчені у недоношених дітей і залишаються невизначеними (дуже низька достовірність доказів).

3. Панель умовно рекомендує використовувати лише штами, позбавлені будь-яких плазмід, що містять гени стійкості до антибіотиків, що переносяться (дуже низька достовірність доказів). Ця інформація повинна бути підтверджена та надана виробником.

4. Панель умовно рекомендує використовувати лише пробіотичні продукти, виготовлені відповідно до ННВП, для забезпечення правильної ідентичності штаму з відсутністю забруднення (дуже низька достовірність доказів). Сертифікати аналізу повинні враховувати принаймні ідентичність штаму, його чистоту, життєздатність, профілі сприйнятливості та стійкості до антибіотиків.

5. Колегія умовно рекомендує надати батькам недоношених дітей достатню інформацію, щоб вони могли зрозуміти потенційні переваги та ризики введення пробіотиків (дуже низька достовірність доказів). Спілкування найкраще вести віч-на-віч та доповнювати його використанням письмових матеріалів, відповідних місцевому контексту.

(Продовження у 3 частині статті).

Література

- van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):664-80. doi: 10.1097/MPG.0000000000002655
- Isani MA, Delaplain PT, Grishin A, Ford HR. Evolving understanding of neonatal necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(3):417-23. doi: 10.1097/MOP.0000000000000629
- Schreurs RRCE, Baumdick ME, Sagebiel AF, Kaufmann M, Klarenbeek PL, et al. Human Fetal TNF- α -Cytokine-Producing CD4+ Effector Memory T Cells Promote Intestinal Development and Mediate Inflammation Early in Life. *Immunity* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 12];50(2):462-76.e8. Available from: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(18\)30536-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761318305363%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(18)30536-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761318305363%3Fshowall%3Dtrue) doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.010
- Battersby C, Modi N. Challenges in Advancing Necrotizing Enterocolitis Research. *Clin Perinatol.* 2019;46(1):19-27. doi: 10.1016/j.clp.2018.10.002
- Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, Paap MC, van Vliet I, Scheerder I, Muizer Y, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology.* 2012;102(4):276-81. doi: 10.1159/000341335
- Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):160-74. doi: 10.1159/000342079
- Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, Ruas-Madiedo P, Sánchez B, Margolles A. Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2017[cited 2021 Aug 18];5(3). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016> doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
- Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 2019;10(S1):S49-S66. doi: 10.1093/advances/nmy063
- Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML, Fantini MP, Indrio F, et al. Probiotics and Time to Achieve Full Enteral Feeding in Human Milk-Fed and Formula-Fed Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2016[cited 2021 Sep 2];8(8):471. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/8/471> doi: 10.3390/nu8080471
- Baucells BJ, Mercadal Hally M, Álvarez Sánchez AT, Figueras Aloy J. Probiotic associations in the prevention of necrotising enterocolitis and the reduction of late-onset sepsis and neonatal mortality in preterm infants under 1,500g: A systematic review. *An Pediatr (Barc).* 2016;85(5):247-55. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.07.038
- Billimoria ZC, Pandya S, Bhatt P, Pandya B. Probiotics-To Use, or Not to Use? An Updated Meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(13):1242-4. doi: 10.1177/0009922816664067
- Hu HJ, Zhang GQ, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics Prevent Candida Colonization and Invasive Fungal

Джерело фінансування. Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

*Згідно з листком-вкладишем Лінекс®

Дитячі краплі, дієтична добавка.

** Лінексбєбі® згідно з інструкцією для медичного застосування РП UA/14576/01/01

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Перед застосуванням з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника, та щодо небажаних явищ та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки – ТОВ «Сандоз Україна», що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача:

+380 (44) 495 28 66,

+380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку),

ua.qa@sandoz.com,

drugs_safety.ukraine@novartis.com,

www.sandoz.ua,

04073, м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

4-29-ЛИН-ОТС-0921

- Sepsis in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(2):103-10. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.06.001
14. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 11];137(3):e20153684. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/3/e20153684.longdoi>: 10.1542/peds.2015-3684
15. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* [Internet]. 2016[cited 2021 Aug 19];4:e2429. Available from: <https://peerj.com/articles/2429/> doi: 10.7717/peerj.2429
16. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Preventing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016[cited 2021 Sep 6];95(8):e2581. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4778994/> doi: 10.1097/MD.0000000000002581
17. Upadhyay RP, Taneja S, Chowdhury R, Strand TA, Bhandari N. Effect of prebiotic and probiotic supplementation on neurodevelopment in preterm very low birth weight infants: findings from a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2020;87(5):811-22. doi: 10.1038/s41390-018-0211-9
18. Erdevė O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr.* 2004;50(4):234-6. doi: 10.1093/tropej/50.4.234
19. Shan LS, Hou P, Wang ZJ, Liu FR, Chen N, Shu LH, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes.* 2013;4(4):329-34. doi: 10.3920/BM2013.0008
20. Bin Z, Ya-Zheng X, Zhao-Hui D, Bo C, Li-Rong J, Vandenplas Y. The Efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in Addition to Standard *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18(1):17-22. doi: 10.5223/pghn.2015.18.1.17
21. Zhao HM, Ou-Yang HJ, Duan BP, Xu B, Chen ZY, Tang J, et al. Clinical effect of triple therapy combined with *Saccharomyces boulardii* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(3):230-3.
22. Destura RV. *Bacillus clausii* in preventing antibiotic-associated diarrhea among Filipino infants and children: a multi-center, randomized, open-label clinical trial of efficacy and safety. Unpublished.
23. Corrêa NB, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(5):385-9. doi: 10.1097/01.mcg.0000159217.47419.5b
24. Tankanow RM, Ross MB, Ertel IJ, Dickinson DG, McCormick LS, Garfinkel JF. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea. *DICP.* 1990;24(4):382-4. doi: 10.1177/106002809002400408
25. Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(Suppl 2):S739-42
26. Fox MJ, Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ, Eri RD. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open* [Internet]. 2015[cited 2021 Aug 14];5(1):e006474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298112/> doi: 10.1136/bmjopen-2014-006474
27. Szymański H, Armańska M, Kowalska-Duplaga K, Szajewska H. *Bifidobacterium longum* PL03, *Lactobacillus rhamnosus* KL53A, and *Lactobacillus plantarum* PL02 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized controlled pilot trial. *Digestion.* 2008;78(1):13-7. doi: 10.1159/000151300
28. Ruszczyński M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):154-61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03714.x
29. Merenstein DJ, Foster J, D'Amico F. A randomized clinical trial measuring the influence of kefir on antibiotic-associated diarrhea: the measuring the influence of Kefir (MILK) Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(8):750-4. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.119
30. Contardi I. Oral bacterial therapy in prevention of antibiotic-induced diarrhea in childhood. *Clin Ter.* 1991;136(6):409-13.
31. Ahmad K, Fatemeh F, Mehri N, Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr.* 2013;23(1):79-84.
32. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Emblemton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(1):103-22. doi: 10.1097/MPG.0000000000001897
33. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. 2015 Developed by Evidence Prime, Inc. Available from gradepro.org. [Computer Program]. McMaster University.
34. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various microorganisms and changes in bowel function, and digestion and absorption of nutrients (ID 960, 961, 967, 969, 971, 975, 983, 985, 994, 996, 998, 1006, 1014), decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 960, 967, 969, 971, 975, 983, 985, 994, 996, 998, 1006, 1014), and stimulation of immunological responses (ID 962, 968, 970, 972, 976, 984, 986, 995, 997, 999, 1007, 1015) (further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* [Internet]. 2012[cited 2021 Sep 5];10(8):2857. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2012.2857> doi: 10.2903/j.efsa.2012.2857
35. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2(Suppl 2):S129-34. doi: 10.1093/cid/civ085
36. Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:537-47. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.104
37. Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaud P. Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018;169(4):240-7. doi: 10.7326/M18-0343
38. Costa RL, Moreira J, Lorenzo A, Lamas CC. Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 1];18(1):329. Available from: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-018-2394-3> doi: 10.1186/s12906-018-2394-3
39. Zbinden A, Zbinden R, Berger C, Arlettaz R. Case series of *Bifidobacterium longum* bacteremia in three preterm

infants on probiotic therapy. *Neonatology*. 2015;107(1):56-9. doi: 10.1159/000367985

40. Bertelli C, Pillonel T, Torregrossa A, Prod'hom G, Fischer CJ, Greub G, et al. Bifidobacterium longum bacteremia in preterm infants receiving probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):924-7. doi: 10.1093/cid/ciu946

41. Esaiassen E, Cavanagh P, Hjerde E, Simonsen GS, Støen R, Klingenberg C. Bifidobacterium longum Subspecies infantis Bacteremia in 3 Extremely Preterm Infants Receiving Probiotics. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(9):1664-6. doi: 10.3201/eid2209.160033

42. Jenke A, Ruf EM, Hoppe T, Heldmann M, Wirth S. Bifidobacterium septicaemia in an extremely low-birthweight infant under probiotic therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(3):F217-8. doi: 10.1136/archdischild-2011-300838

43. Meyer MP, Alexander T. Reduction in necrotizing enterocolitis and improved outcomes in preterm infants following routine supplementation with Lactobacillus GG in combination with bovine lactoferrin. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(3):249-55. doi: 10.3233/NPM-16130

44. Brecht M, Garg A, Longstaff K, Cooper C, Andersen C. Lactobacillus Sepsis following a Laparotomy in a Preterm Infant: A Note of Caution. *Neonatology*. 2016;109(3):186-9. doi: 10.1159/000441965

45. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(4):457-8. doi: 10.1097/00005176-200404000-00017

46. Dani C, Coviello C C, Corsini I I, Arena F, Antonelli A, Rossolini GM. Lactobacillus Sepsis and Probiotic Therapy in Newborns: Two New Cases and Literature Review. *AJP Rep [Internet]*. 2016[cited 2021 Aug 2];6(1):e25-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737628/> doi: 10.1055/s-0035-1566312

47. Sadowska-Krawczenko I, Paprzycka M, Korbal P, Wiatrzyk A, Krystzopa-Grzybowska K, Polak M, et al. Lactobacillus rhamnosus GG suspected infection in a newborn with intrauterine growth restriction. *Benef Microbes*. 2014;5(4):397-402. doi: 10.3920/BM2013.0074

48. Cavicchiolo ME, Magnani M, Calgaro S, Bonadies L, Castagliuolo I, Morelli L, et al. Neonatal sepsis associated with Lactobacillus supplementation. *J Perinat Med*. 2019;48(1):87-8. doi: 10.1515/jpm-2019-0268

49. Celis Castañeda LA, Morales Camacho WJ, Durán Ochoa NM. Sepsis due to Lactobacillus reuteri in an extreme preterm newborn: case report. *Arch Argent Pediatr [Internet]*. 2019[cited 2021 Aug 17];117(5):e509-e513. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336182154_Sepsis_due_to_Lactobacillus_reuteri_in_an_extreme_preterm_newborn_case_report

50. Roy Ü, Jessani LG, Rudramurthy SM, Gopalakrishnan R, Dutta S, Chakravarty C, et al. Seven cases of Saccharomyces fungaemia related to use of probiotics. *Mycoses*. 2017;60(6):375-80. doi: 10.1111/myc.12604

51. Lungarotti MS, Mezzetti D, Radicioni M. Methaemoglobinaemia with concurrent blood isolation of Saccharomyces and Candida. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(5):F446. doi: 10.1136/fn.88.5.f446

52. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, et al. Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr*. 2010;156(4):679-81. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.041

53. Guenther K, Straube E, Pfister W, Guenther A, Huebler A. Severe sepsis after probiotic treatment with Escherichia coli NISSLE 1917. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(2):188-9. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c36eb9

54. Hickey L, Garland SM, Jacobs SE, O'Donnell CP, Tabrizi SN, Et al. Cross-colonization of infants with probiotic organisms in a neonatal unit. *J Hosp Infect*. 2014;88(4):226-9. doi: 10.1016/j.jhin.2014.09.006

55. Gengaimuthu K. The Cross Contamination (Cross Colonization) Phenomenon of Probiotic Use in Neonatal Intensive Care Units: Putative Mechanisms and Clinical and Research Implications. *Cureus [Internet]*. 2018[cited 2021 Sep 15];10(5):e2691. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6059533/> doi: 10.7759/cureus.2691

56. Yelin I, Flett KB, Merakou C, Mehrotra P, Stam J, Snesrud E, et al. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients. *Nat Med*. 2019;25(11):1728-32. doi: 10.1038/s41591-019-0626-9

57. EMA (European Medicines Agency). PSUSA/00009284/201702: Saccharomyces boulardii: CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human) scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the product information and timetable for the implementation. 2017.

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Agendas/2017_10_CMDh_Agenda.pdf

58. Mack DR. D(-)-lactic acid-producing probiotics, D(-)-lactic acidosis and infants. *Can J Gastroenterol*. 2004;18(11):671-5. doi: 10.1155/2004/342583

59. Connolly E, Abrahamsson T, Björkstén B. Safety of D(-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):489-92. doi: 10.1097/01.mpg.0000176179.81638.45

60. Łukasik J, Salminen S, Szajewska H. Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause d-lactic acidosis in healthy children. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1322-6. doi: 10.1111/apa.14338

61. Vitetta L, Coulson S, Thomsen M, Nguyen T, Hall S. Probiotics, D-Lactic acidosis, oxidative stress and strain specificity. *Gut Microbes*. 2017;8(4):311-22. doi: 10.1080/19490976.2017.1279379

62. Papagaroufalos K, Fotiou A, Egli D, Tran LA, Steenhout P. A Randomized Double Blind Controlled Safety Trial Evaluating d-Lactic Acid Production in Healthy Infants Fed a Lactobacillus reuteri-containing Formula. *Nutr Metab Insights*. 2014;7:19-27. doi: 10.4137/NMI.S14113

63. Reddy VS, Patole SK, Rao S. Role of probiotics in short bowel syndrome in infants and children-a systematic review. *Nutrients*. 2013;5(3):679-99. doi: 10.3390/nu5030679

64. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev*. 2010;32(8):691-4. doi: 10.1016/j.braindev.2009.09.024

65. Standard for Infant Formula and Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants. Codex Alimentarius Commission International Food Standards. CXS 72-1981 Formerly CAC/RS 72-1972 [Internet]. 1981[update 2007; cited 2021 Aug 18]. 18p. Available from: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%252F72-1981%252FCXS_072e.pdf

66. FDA. GRAS Notification: Lactobacillus reuteri strain DSM 17938. 2012:GRN 000410.

67. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømmen K, Nakstad B, Rønnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep [Internet]*. 2018[cited 2021 Sep 5];8(1):2453. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-20827-x> doi: 10.1038/s41598-018-20827-x

68. Underwood MA. Probiotics and Innate and Adaptive Immune Responses in Premature Infants. For Immunopathol Dis Therap [Internet]. 2016[cited 2021 Sep 4];7(1-2):1-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5619700/doi:10.1615/ForumImmunDisTher.2016018178>
69. Lerner A, Matthias T, Aminov R. Potential Effects of Horizontal Gene Exchange in the Human Gut. Front Immunol [Internet]. 2017[cited 2021 Sep 1];8:1630. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01630/full> doi: 10.3389/fimmu.2017.01630
70. Wong A, Ngu DY, Dan LA, Ooi A, Lim RL. Detection of antibiotic resistance in probiotics of dietary supplements. Nutr J [Internet]. 2015[cited 2021 Sep 11];14:95. Available from: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-015-0084-2> doi: 10.1186/s12937-015-0084-2
71. Rosander A, Connolly E, Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. Appl Environ Microbiol. 2008;74(19):6032-40. doi: 10.1128/AEM.00991-08
72. Wei YX, Zhang ZY, Liu C, Malakar PK, Guo XK. Safety assessment of *Bifidobacterium longum* JDM301 based on complete genome sequences. World J Gastroenterol. 2012;18(5):479-88. doi: 10.3748/wjg.v18.i5.479
73. Zheng M, Zhang R, Tian X, Zhou X, Pan X, Wong A. Assessing the Risk of Probiotic Dietary Supplements in the Context of Antibiotic Resistance. Front Microbiol [Internet]. 2017[cited 2021 Sep 11];8:908. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00908/full>doi: 10.3389/fmicb.2017.00908
74. Topcuoglu S, Gursoy T, Ovalı F, Serce O, Karatekin G. A new risk factor for neonatal vancomycin-resistant *Enterococcus* colonisation: bacterial probiotics. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1491-4. doi: 10.3109/14767058.2014.958462
75. Esaiassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, Pedersen T, Andresen JH, Rettedal SI, et al. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. Front Pediatr [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 4];6:347. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00347/full> doi: 10.3389/fped.2018.00347
76. Varankovich NV, Nickerson MT, Korber DR. Probiotic-based strategies for therapeutic and prophylactic use against multiple gastrointestinal diseases. Front Microbiol [Internet]. 2015[cited 2021 Sep 2];6:685. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00685/full>doi: 10.3389/fmicb.2015.00685
77. Kolaček S, Hojsak I, Berni Canani R, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. Commercial Probiotic Products: A Call for Improved Quality Control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(1):117-24. doi: 10.1097/MPG.0000000000001603

ЕСТЬ ЛИ БУДУЩЕЕ У ПРОБИОТИКОВ В НЕОНАТОЛОГИИ?

(Анализ последних данных, часть 2)

Т.К. Знаменская, О.В. Воробьева

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

Резюме. Вопрос целесообразности и эффективности использования пробиотиков у новорожденных остается дискуссионным. В мае 2020 года в журнале «Детская гастроэнтерология и питание» было опубликовано позиционное письмо Комитета по вопросам питания Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания и Рабочей группы Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания по пробиотикам и пребиотикам по использованию пробиотиков у недоношенных детей. Было отмечено, что в рандомизированных контролируемых исследованиях пробиотиков во всем мире участвовали более 10 000 недоношенных детей. Доказано, что пробиотики в целом могут снизить уровень некротизирующего энтероколита, сепсиса и смертности у новорожденных. Однако остается открытым вопрос выбора штамма микроорганизмов, дозировка и продолжительность курса лечения. С другой стороны, все большее количество коммерческих продуктов, содержащих пробиотики, доступные с иногда неоптимальным качеством. Кроме того, большое количество отделений во всем мире регулярно предлагают пробиотические добавки как стандарт лечения, несмотря на отсутствие достаточных доказательств. По данным последнего мета-анализа эффективность в снижении смертности и заболеваемости новорожденных была обнаружена лишь у небольшого количества исследованных штаммов или комбинаций. В этом документе авторы стремились дать рекомендации, какие конкретные штаммы могут быть использованы, а какие - нет. Кроме того, акцентировалось внимание на вопросах безопасности добавок пробиотиков для пре-

DO PROBIOTICS HAVE A FUTURE IN NEONATOLOGY?

(Analysis of the latest data. Part 2)

T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova

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

Summary. The issue of feasibility and effectiveness of probiotics use in newborns is still discussable. A position letter of the Committee on nutrition of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) and the Working group of the ESPGHAN on probiotics and prebiotics issues was published in May 2020 in “Pediatric Gastroenterology and Nutrition” magazine as for the use of probiotics in premature newborns. It stated that over 10,000 premature newborns from all over the world had taken part in random controlled probiotics tests. It was proved that probiotics, in general, could decrease the level of necrotizing enterocolitis, sepsis, and mortality. But the question of choice of microorganism strains, dosing, and duration of medication course remains open. On the other hand, an increasing number of commercial products containing probiotics of non optimal quality are available. In addition, a large number of departments in the world regularly suggest probiotic supplements as a treatment standard despite the absence of any solid evidence. According to the data of the latest meta-analysis, effectiveness in decreasing mortality and incidence was found in the minority of investigated strains or combinations. In the position letter authors wanted to give advice which specific strains can be potentially used and which cannot. Moreover, the emphasis was placed on issues of safety of probiotic supplements for premature newborns. Guarantee of quality of probiotic product is delivrance of probiotic strains by transfer genes of resistance to antibiotics and the possibility of regular identification of probiotic sepsis. There is a conditional recommendation (with a low credibility of evidence) to provide either

ждевременно рожденных детей. Гарантией качества пробиотического продукта является лишение штаммов пробиотиков трансфертных генов устойчивости к антибиотикам и возможность регулярно выявлять пробиотический сепсис. При условии соблюдения всех вопросов безопасности пока существует условная рекомендация (с низкой достоверностью доказательств) предоставить или *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC53103, или комбинацию *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4 для снижения риска реализации некротизирующего энтероколита.

Ключевые слова: пробиотики; преждевременно рожденные дети; микробиом; бифидобактерии; лактобактерии.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6507801010>

Воробйова Ольга Володимирівна – д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", відділення неонатології, (м. Київ, Україна).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К.Знаменська, О.В. Воробйова, 2021

Lactobacillus rhamnosus GG ATCC53103, or combination of *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12, and *Streptococcus thermophilus* TH-4 for decreasing a risk of the necrotizing enterocolitis development subject to all issues of safety.

Keywords: Probiotics; Premature Newborns; Microbiome; Bifidobacteria; Lactobacilli.

Contact Information:

Tetiana Znamenska - MD, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)
E-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6507801010>

Olga Vorobiova - MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т. К. Znamenska, О. V. Vorobiova, 2021

Надійшло до редакції 05.06.2021 р.
Підписано до друку 15.08.2021 р.

УДК: 616.26-007.43-031]-007.271-089-053.2:616.358-007.61
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.9

**S. Babuci¹, O. Gorbatyuk²,
V. Eremia¹, V. Petrovici¹**

IMSP Mother and Child Institute¹
Nicolae Testemitanu State University
of Medicine and Pharmacy¹
(Chisinau, Republic of Moldova)
Національний університет охорони здоров'я
імені П.Л.Шупика МОЗ України²
(м.Київ, Україна)

SPONTANEOUS RUPTURE OF THE RIGHT CONGENITAL DIAPHRAGMATIC EVENTRATION ON THE RIGHT SUBJECTED TO SURGICAL CORRECTION IN A CHILD WITH MEGADOLICOCOLON

Summary. *Spontaneous rupture of the hemidiaphragm in cases of congenital diaphragmatic eventration is extremely rare, with unique cases being reported in the literature.*

In this context, the authors present the case of an 8-year-old child who was hospitalized in the coloproctology service for abdominal pain, lack of stool for more than 7 days, pronounced abdominal distension. The child suffers from Down's disease. In 2017, he was occasionally diagnosed with right diaphragmatic eventration and underwent surgical correction by thoracic approach. After a thorough evaluation, with signs suggestive of diaphragmatic hernia on the right, the child underwent surgery, intraoperatively the rupture of the right hemidiaphragm was found with intrathoracic ascension of the malrotated intestinal loops, transverse colon and omentum. The repair of the diaphragmatic eventration complicated by rupture was used using the "overcoat" folding procedure, on the suture line being carefully applied a collagen foil covered with components of the fibrin adhesive. The postoperative period passed without complications.

Conclusion. *Spontaneous rupture of the diaphragm is a rare complication in children with diaphragmatic eventration, especially on the right side, in this case obstruction of the malformative colon ascended intrathoracically with progressive dilation of the intestinal loops being responsible for distension with gradual thinning of the hemidiaphragm sac resulting malformation in diaphragmatic rupture with herniation and progressive obliteration of the pleural space. The case of rupture of the diaphragmatic eventration associated with megadolicocolon confirms that the respiratory symptoms characteristic of this clinical situation may be overshadowed by the predominance of signs of intestinal obstruction, without leading to sudden progressive clinical deterioration, which proved to be a misleading moment in diagnosis. certainty of this serious complication rarity.*

Keywords: *Ruptured Diaphragm; Diaphragmatic Eventration; Congenital Diaphragmatic Defect; Congenital abnormalities.*

Introduction

Diaphragmatic eventration (ED) is a partial or total abnormal ascent of the hemidiaphragmatic dome, as a result of embryological development defects of the diaphragm muscle (congenital form) or following traumatic injury of the phrenic nerve (acquired form) at birth or during surgery the mediastinum [9, 31].

In the literature is reported an incidence ranging from 0.02-0.07 to 1-3 cases per 1000 newborns, constituting about 5% of diaphragmatic diseases [12, 14].

Spontaneous rupture of the hemidiaphragm in cases of congenital diaphragmatic eventration is extremely rare, with unique cases being reported in the literature [11, 22]. In this context, we present a case of congenital diaphragmatic eventration complicated by rupture of the affected hemidiaphragm in a child with congenital megacolon.

Case presentation. Patient G, male, aged 8 years was hospitalized in the coloproctology service for abdominal pain, lack of stool for more than 7 days, pronounced abdominal distension. The child suffers from Down's disease and was institutionalized, and later adopted. There was no history of trauma.

The anamnestic data allowed to concretize that from the age of 5-6 months the child presents severe constipation, daily encopresis, being found also data of hypothyroidism, malnutrition, psychosomatic retardation. In 2017, he was occasionally diagnosed with right diaphragmatic eventration, which underwent surgical correction by thoracic approach.

Subsequently, the patient disappeared under the supervision of specialists.

On examination - the child was active, running, there was a moderate dyspnea on physical exertion, the abdomen significantly distended, asymmetrical, being palpated multiple hard fecal matter. Asymmetric thorax with limited respiratory movements on the right, auscultatively being found the absence of breathing on the right associated with intestinal gurgyle. The heart tones were rhythmic, periodically tachycardia being observed (Ps 120 rpm).

On deep palpation, the abdomen was sensitive throughout the area, with no signs of peritoneal irritation. At rectal cough, fecal masses of extremely hard consistency were determined, impacted, being established the provisional diagnosis of decompensated chronic colostasis, intestinal obstruction with fecalomas.

After 72 hours of colonic disinfection, a thoraco-abdominal radiograph was performed, where it was found that the right hemithorax was occupied almost entirely by the ascended intestinal loops (fig. 1). At the irigographic examination (barium enema) the rectal functional area and the dislocation of the colon in the right hemithorax (megadolicocolon) were found (fig. 2).

In contrast-enhanced chest CT, subtotal prolapse of the pronounced dilated intestinal loops and colon was found in the right hemithorax with moderate contralateral displacement of the mediastinum. right lung and flattening of the right hemidiaphragm (fig. 3)



Fig. 1. Patient G., 8 years old. Chest X-ray at the time of admission. Explanations in the text.

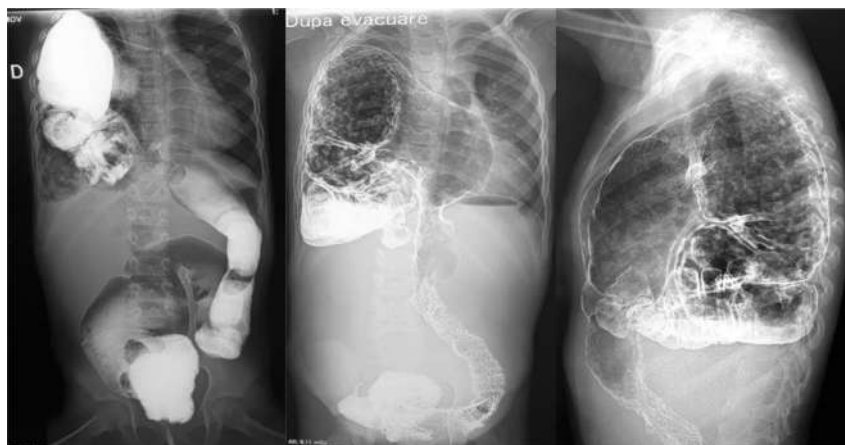


Fig. 2. The contrast substance is visualized in the projection of the small and large intestine (intra-abdominal loops and intrathoracic loops on the right).



Fig. 3. Patient G., 8 years old. Preoperative CT scan. Explanations in the text.

Echocardiography revealed an insignificant dilation of the right ventricular cavity; the function of the left ventricle being within normal limits; insufficiency of the tricuspid valve gr.I; pulmonary valve insufficiency grade I; mild hypertension (PSAP -32 mmHG).

Evaluation of hematological parameters found a leukocytosis ($11.8 \times 10^9 / l$), anemia gr. I (106 g/l), low hematocrit (30.5%) and lymphopenia (22%). The parameters of the arterial gases in the blood were at a normal level.

After a preoperative preparation, under general anesthesia, surgery was performed, practicing a superior median laparotomy. The revision determined the ascent in the right hemithorax cavity of the loops of the malrotated small intestine, the transverse colon and the omentum through an anatomical defect of about 8 x 4 cm, appeared by rupture of the diaphragmatic sac, located in the anterior-medial region of the right hemidiaphragm, which was significantly distended.

and thin, the changes being characteristic for congenital eventration of the diaphragm (fig. 4A, B). Note that the edges of the rupture were scarred.

The revision of the organs of the abdominal cavity determined the presence of megacolon (fig. 5A) and multiple interintestinal adhesions, which formed knees with strangulation of the loops of the small intestine (fig. 5B), as well as a defect in the omentum (fig. 5C), which imposed the need to perform the adhesiolysis procedure with suturing the omentum defect.

On macroscopic evaluation of the right lung by defect, it was hypoplasia, the lower and middle lobe being atelectasis. It was resorted to repair the diaphragmatic eventration complicated by rupture using the "overcoat" folding procedure, on the suture line being carefully applied a collagen foil covered with components of fibrin adhesive. The intervention ended with the restoration of the anatomical plane and the drainage of the pleural cavity on the right after

Bulau. The thoracic drain was removed after 72 hours postoperatively with radiological control (fig. 6). The

postoperative period passed without complications, the patient being discharged on the 10th postoperative day.

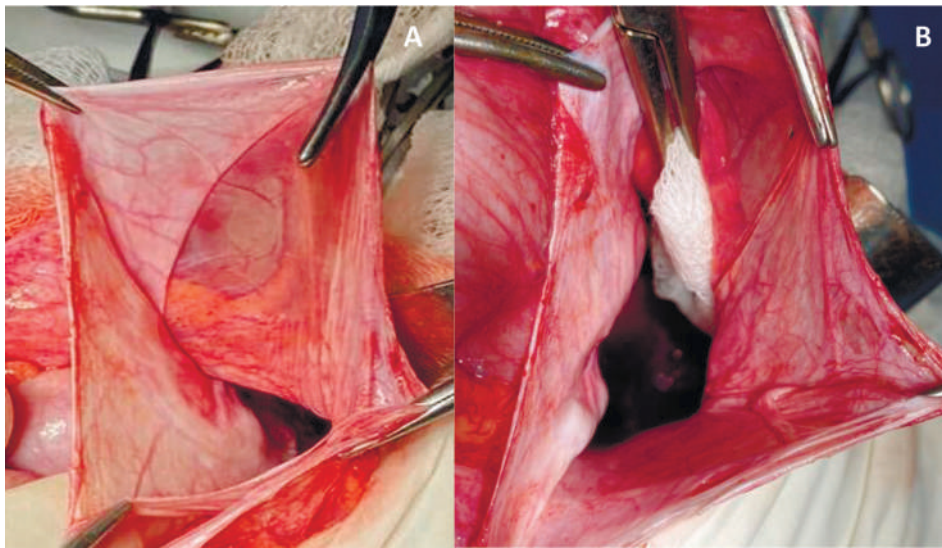


Fig. 4. Intraoperative appearance of the right hemidiaphragm sac, which is distended and thinned, and anatomical defect created by rupture

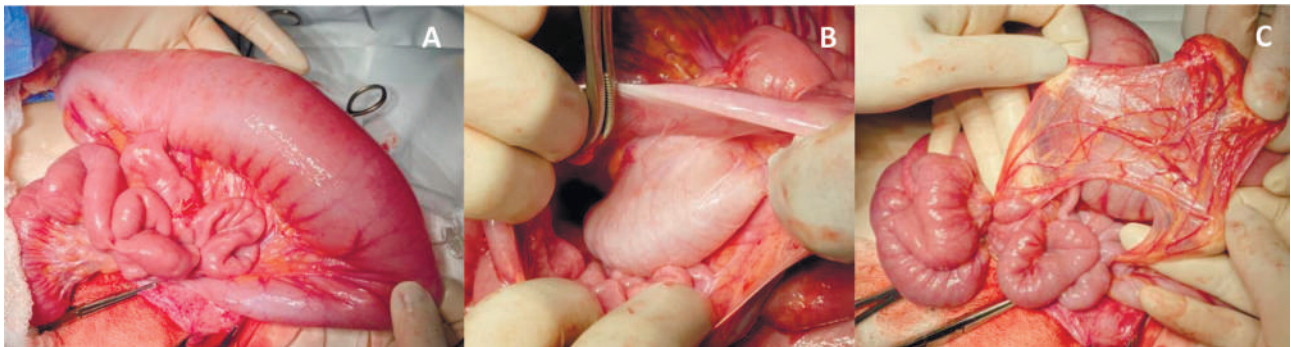


Fig. 5. Intraoperative aspect: A - signs of megadolicocolon, B - interintestinal adhesions, which formed knees with strangulation of the intestine; C - defect of the omentum

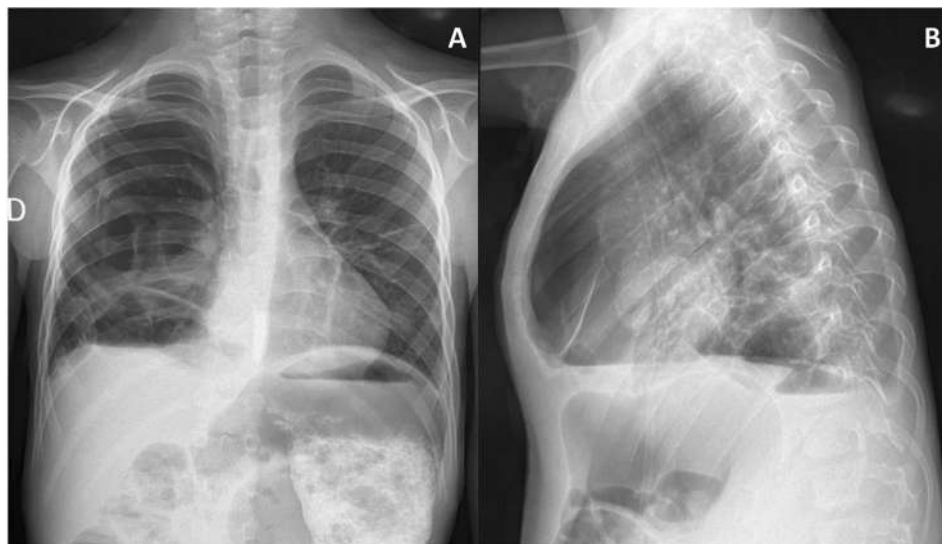


Fig. 6. Patient G., 8 years old. Chest radiograph performed at 72 hours postoperatively: visualize open air and supradiaphragmatic fluid, the right lung being partially re-expanded. Numerous pleuro-diaphragmatic and pleuro-pulmonary adhesions are observed. Atelectic component in the projection of the middle lobe on the right. The mediastinum shifted to the left insignificant. Permeable contrasting esophagus of ordinary caliber. The air bubble of the stomach is detected subdiaphragmally on the left.

Pulmonary scintigraphy with Tc99m MAA performed at the time of discharge determined a pronounced diffuse decrease in pulmonary blood flow in the right lung, the pulmonary blood flow on the left being within normal limits (fig. 7).

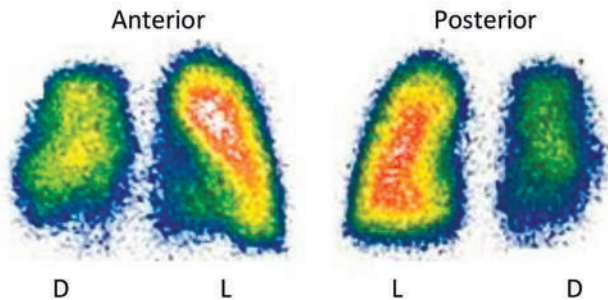


Fig. 7. Patient G, 8 years old. Postoperative lung scintigraphy. Explanations in the text.

The results of the histological examination were also in favor of the diagnosis of diaphragmatic eventration, which highlighted a polymorphic morphological picture of the tissue plates taken from different areas of the malformative hemidiaphragm, which was presented by dysplastic connective tissues, dense fibrous connective tissue that serves as a mechanical support for the diaphragm. At the same time, in the muscular area of the malformative hemidiaphragm, among the mass of

loose connective tissue, numerous chaotically dispersed muscle bundles were attested (fig. 8A). In some tissue samples, along with the presence of fibrous sclerosing processes, chronic inflammatory changes have been documented, in some places with the development of an adhesion process (fig. 8B).

Discussions

The first diaphragmatic eventration was described in 1774 by Jean Louis Petit. The term eventration was originally proposed by Beclard in 1829. In 1935, Feldman L. in his famous paper considered the name eventration to be wrong, because this term suggests the movement of organs outside the abdominal cavity. Subsequently, in the literature this pathological condition was described using several names, including: elevation, relaxation, high position, insufficiency, dilation, etc. However, the term eventration received a specific connotation for this pathological condition of the diaphragm [3, 4, 8, 25].

Diaphragmatic eventration is a congenital defect of rare development of the muscular portion of the diaphragm. From a histological point of view, this malformation is characterized by fibroelastic, dysplastic changes, which replace the layer of muscle tissue and extend between the pleura and peritoneum, keeping intact the anatomical structure of the diaphragm, which differs from congenital diaphragmatic hernias and diaphragmatic paralysis. The incidence of this malformation is below 0.05% [29, 30].

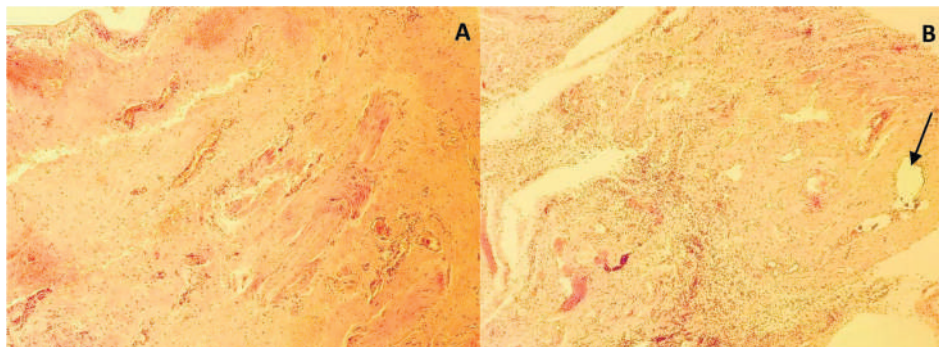


Fig. 8. Microstructural features found in diaphragmatic eventration in patient G .: A - muscle bundles chaotically distributed in the thickened areas of the malformative hemidiaphragm (sagging); B - chronic and scarring-adhesion inflammatory process with arterio-venous vascular device and cystic ectasia lymphatics (arrow). Color. H-E.

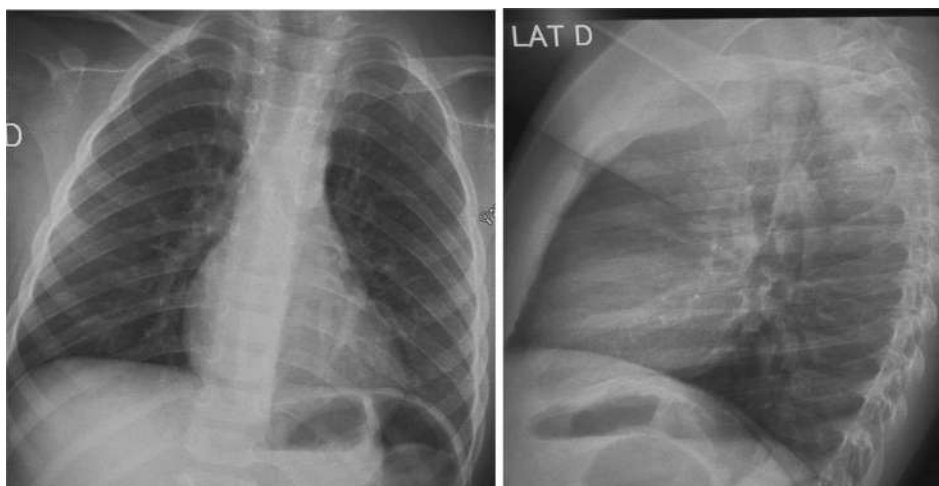


Fig. 9. Chest X-ray at 60 days postoperatively in two incidence. Lungs of normal volume. Accentuated lung drawing. At the moment there is no evidence of pneumonic opacity. Clear mediastinal and diaphragmatic contour.

In contrast, Bochdalek or Morgagni hernia, diaphragmatic eventration is not characterized by an anatomical defect of the pleura or peritoneum, however this malformation is considered a diaphragmatic defect because abnormal elevation of the hemidiaphragm allows invasion of the intraperitoneal viscera into the thoracic space [3]. The left hemidiaphragm is more commonly affected. Congenital diaphragmatic eventrations are divided into: complete, partial. Partial eventrations, based on embryological segments, which contribute to the formation of the normal diaphragm, can be classified into the following types: anterior, posterolateral and medial [10, 29]. Bilateral impairment is described [16].

Spontaneous or traumatic diaphragmatic ruptures in children are rare, more commonly found on the left side, probably because the right hemidiaphragm is protected by the liver [11]. Rupture of diaphragmatic eventration, rarely reported in children, can develop without identifying any cause (spontaneous), during physical exertion or caused by violent cough [26]. Postoperative rupture of diaphragmatic eventration after hemidiaphragm folding is also described [5]. A sudden onset of respiratory distress in a child with diaphragmatic eventration should suggest suspicion of diaphragmatic rupture even in the absence of trauma or respiratory disease [22]. In the case presented by us, there was no respiratory symptoms characteristic with the progressive deterioration of the child's condition, the diagnostic difficulties being determined by the predominance of abdominal symptoms.

The indications for surgical treatment in diaphragmatic eventrations are: pulmonary compression with respiratory disorders (tachypnea) without any improvement after conservative treatment, cardiac compression leading to arrhythmias, two or more recurrent ipsilateral pneumonias, severe life-threatening pneumonia, inability to disconnect from mechanical ventilation, respiratory distress associated with paradoxical movements of the diaphragm [17, 29].

Surgical treatment of diaphragmatic eventration in children is indicated not only in symptomatic patients [9], but also in those who are apparently asymptomatic with major disorders of ipsilateral pulmonary function, found at the evaluation of ventilation and perfusion [28, 29]. Diaphragmatic eventration associated with spontaneous rupture of the diaphragm [11], intestinal obstruction [1], symptomatic gastric volvulus or suspected perforation are surgical emergencies in which a subcostal or transverse abdominal incision is most frequently resorted to. This approach makes possible not only the folding of the diaphragm, but also the anterior gastric fixation by a gastropexy or gastrotomy [18, 23].

Although several surgical techniques have been proposed to repair diaphragmatic eventration, including excision and suturing, diaphragmatic splicing, and the use of prosthetic nets [2], the most commonly used technique in eventration and diaphragmatic paralysis is diaphragm splicing [21, 29]. aiming to reduce the

dysfunctional caudal excursion of the diaphragm during inspiration [2]. The application of this procedure to adults was first described in 1923 by Morrison J.N.W. [10, 15, 29], although it was proposed as early as 1916 by Wood [17]. In children, the first diaphragmatic plication was performed in 1947 by Bisgard on an infant with respiratory failure [24].

Several plication procedures on intact or sectioned diaphragm are described [7, 27]. The "overcoat" application provides for the return of the diaphragmatic dome in tension, making a front envelope, in the shape of a flag, directed towards the pleural cavity, held at the base by a row of non-absorbable U-shaped sutures. Then the retained portion is folded forward, anterior or posterior, and sutured again to the diaphragm with interrupted sutures, thus creating three overlapping layers in the thin part of the diaphragm [17]. We used a similar product in the case presented.

The invagination reversed folding process involves suturing the tight edges of the diaphragm by positioning the excess length to the peritoneal cavity. The first non-absorbent thread is applied to close the depression at the periphery of the diaphragm. Subsequently, a second surjet is applied above [6, 19].

The central nesting technique consists in applying several linear rows of horizontal non-absorbable sutures through the weakened part of the diaphragm. Along with the sutures, the weak tissues are tightened in the folds, creating a tense diaphragmatic surface [20].

The diaphragmatic folding techniques used have proven to be safe, simple and adequate in the surgical correction of diaphragmatic eventration in children, with good results at a distance. They reduce most preoperative symptoms immediately after surgery and improve lung function [2].

Postoperative complications after diaphragmatic folding include: atelectasis, pneumonia, pleurisy, abdominal compartment syndrome and spleen injuries, usually in the abdominal approach [13].

Conclusion

Therefore, spontaneous rupture of the diaphragm is a rare complication in children with diaphragmatic eventration, especially on the right side, in this case obstruction of the malformative colon ascended intrathoracically with progressive dilation of the intestinal loops being responsible for distension with the gradual thinning of the hemidiaphragm sac. resulted in diaphragmatic rupture with herniation and progressive obliteration of the pleural space. The case of rupture of the diaphragmatic eventration associated with megadolocolon confirms that the respiratory symptoms characteristic of this clinical situation may be overshadowed by the predominance of signs of intestinal obstruction, without leading to sudden progressive clinical deterioration, which proved to be a misleading moment in diagnosis. certainty of this serious complication rarity.

Bibliography

1. Ahmed M, Mirza B, Sheikh A. Eventration of diaphragm presenting as small bowel obstruction. APSP J Case Rep [Internet]. 2010[cited 2021 May 28];1(2):22. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417999/>
2. Alshorbagy A, Mubarak Y. Open transthoracic plication of the diaphragm for unilateral diaphragmatic eventration in infants and children. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;48(5):307-10.doi: 10.5090/kjtcs.2015.48.5.307
3. Carrasco A, Castro R. Right diaphragmatic eventration with an intrathoracic kidney: case report and review of the literature. Case Rep Surg [Internet]. 2018[cited 2021 Jul 12];2018:2631391. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304889/>doi: 10.1155/2018/2631391.

4. Christensen P. Eventration of the diaphragm. *Thorax*. 1959;14(4):311-9. doi: 10.1136/thx.14.4.311
5. Ciftci AO, Tanyel FC, Senocak ME, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Diaphragmatic rupture after plication: etiopathogenesis with review of the literature. *Eur J Pediatr Surg*. 1996;6(3):177-9. doi: 10.1055/s-2008-1066502
6. Demos DS, Berry MF, Backhus LM, Shrager JB. Video-assisted thoracoscopic diaphragm plication using a running suture technique is durable and effective. *JThoracCardiovascSurg*. 2017;153(5):1182-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.062
7. Favre J-P, Favoulet P, Cheynel N, Benoit L. Surgical treatment of diaphragmatic eventration. *EMC-Chirurgie*. 2005;2(3):235-41. doi:10.1016/j.emcchi.2005.03.001
8. Feldman L, Trace IM, Kaplan MI. "Eventration" of the right diaphragm: report of a case with review of the literature, chiefly from the standpoint of etiology and diagnosis. *Ann Intern Med [Internet]*. 1935[cited 2021 Jul 19];9(1):62-77. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/0003-4819-9-1-62> doi:10.7326/0003-4819-9-1-62
9. Ghribi A, Bouden A, Braiki M, Jabloun A, Sghairoun N, Gasmi M, et al. Diaphragmatic eventration in children. *Tunis Med*. 2015;93(2):76-8.
10. Groth SS, Andrade RS. Diaphragm plication for eventration or paralysis: a review of the literature. *AnnThorac Surg*. 2010;89(6):S2146-50. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.021
11. Gun F, Gunendi T, Erginel B, Guler N, Celik A. Rupture of a congenital diaphragmatic eventration in a child: report of a case. *Surg Today*. 2011;41(12):1630-2. doi: 10.1007/s00595-010-4475-x
12. Gupta A, Sidler M, van Poll D, Patel N, Eaton S, Muthialu N, et al. Thoracic versus abdominal approach to correct diaphragmatic eventration in children. *J Pediatr Surg*. 2020;55(2):245-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.10.040
13. Guzman JPS, Santos NCD, Baltazar EA, Baquir ATD. Congenital unilateral diaphragmatic eventration in an adult: A rare case presentation. *IntJ Surg Case Rep*. 2017;35:63-7. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.04.010
14. Guzman-Valderrabano CR, Hernandez-Saldana R, Soto-Ramos M, Hinojos-Gallardo LC. Congenital diaphragmatic eventration in a 9 month patient: case report and review. *NeumolCir Torax*. 2017;76(1):24-9.
15. Ichiki Y, Korehisa S, Kawasaki J, Hamatsu T, Suehiro T, Koike M, et al. Thoracoscopic plication for idiopathic eventration of the bilateral diaphragm: report of a case. *Int J Surg Case Rep*. 2015;10:176-8. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.04.001
16. Joshi A, Kumar M, Acharya A. Bilateral congenital eventration of diaphragm: keep in mind, the other side. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2018[cited 2021 Aug 7];2018:bcr2018226051. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194440/> doi: 10.1136/bcr-2018-226051
17. Le Pimpec-Barthes F, Brian E, Vlas C, Gonzalez-Bermejo J, Bagan P, et al. Surgical treatment of diaphragmatic eventrations and paralyses. *Rev Maladies Respir*. 2010;27(6):565-78. doi: 10.1016/j.rmr.2010.01.015
18. Mandal KC, Barman S, Biswas S, Kumar R, Mukhopadhyay M, Mukhopadhyay B. Eventration of diaphragm with gastric perforation in a child: a rare presentation. *Indian AssocPediatrSurg*. 2016;21(4):207-8. doi: 10.4103/0971-9261.186560
19. Mouroux J, Padovani B, Poirier NC, Benchimol D, Bourgeon A, Deslauriers J, et al. Technique for the repair of diaphragmatic eventration. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(3):905-7. doi: 10.1016/s0003-4975(96)00530-9
20. Patrini D, Panagiotopoulos N, Bedetti B, Lawrence D, Scarci M. Diaphragmatic plication for eventration or paralysis. *Shanghai Chest [Internet]*. 2017[cited 2021 Jul 27];1:25. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Nikolaos-Panagiotopoulos-2/publication/319489570_Diaphragmatic_plication_for_eventration_or_paralysis/links/59ee33044585154350e807de/Diaphragmatic-plication-for-eventration-or-paralysis.pdf
21. Ravisagar P, Abhinav S, Mathur RM, Anula S. Eventration of diaphragm presenting as recurrent respiratory tract infections - A case report. *Egyptian J Chest Dis. Tuberc*. 2015;64(1):291-3. doi: 10.1016/j.ejcdt.2014.10.002
22. Saha S, Bal HS, Sen S. Spontaneous rupture of a congenital diaphragmatic eventration in an infant. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2015[cited 2021 Jul 15];2015:bcr2015208634. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4434382/> doi: 10.1136/bcr-2014-208634.
23. Sinwar PD. Gastric mesenteroaxial volvulus with partial eventration of left hemidiaphragm: A rare case report. *Int J Surg Case Rep*. 2015;9:51-3. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.02.034
24. Symbas PN, Hatcher Jr CR, Waldo W. Diaphragmatic eventration in infancy and childhood. *Ann Thor Surg*. 1977;24(2):113-9. doi: 10.1016/s0003-4975(10)63718-6
25. Thomas TV. Congenital eventration of the diaphragm. *Ann Thorac Surg*. 1970;10(2):180-92. doi: 10.1016/s0003-4975(10)65584-1
26. Vinod Kumar MS, Shaw SC, Devgan A. Non-traumatic rupture of eventration of diaphragm in a child. *Med J Armed Forces India*. 2018;74(3):290-3. doi:10.1016/j.mjafi.2017.05.008
27. Visouli AN, Mpakas A, Zarogoulidis P, Machariotis N, Stylianaki A, et al. Video assisted thoracoscopic plication of the left hemidiaphragm in symptomatic eventration in adulthood. *JThorac Dis*. 2012;4(1S1):6-16. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.s001
28. Wu L, Shi J, Chen Q, Jiang G. Congenital multiple eventrations of the right diaphragm in adulthood. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2):735-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.053
29. Wu S, Zang N, Zhu J, Pan Z, Wu C. Congenital diaphragmatic eventration in children: 12 years' experience with 177 cases in a single institution. *J Pediatr Surg*. 2015;50(7):1088-92. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.09.055
30. Ali Shah SZ, Khan SA, Bilal A, Ahmad M, Muhammad G, Khan K, et al. Eventration of diaphragm in adult: eleven years experience. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(4):459-62.
31. Zhao S, Pan Z, Li Y, An Y, Zhao L, Jin X, et al. Surgical treatment of 125 cases of congenital diaphragmatic eventration in a single institution. *BMC Surg [Internet]*. 2020[cited 2021 Jul 15];20(1):270. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7640684/> doi:10.1186/s12893-020-00928-z

**СПОНТАННИЙ РАЗРЫВ ПРАВОГО КУПОЛА
ДИАФРАГМЫ ПРИ ЕГО ЭВЕНТРАЦИИ КАК
ПОКАЗАНИЕ К ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
У РЕБЕНКА С МЕГАДОЛИХОКОЛОН**

С. Бабуч¹, О. Горбатюк², В. Еремия¹, В. Петрович¹

Институт матери и ребенка¹,
Государственный университет медицины
и фармации имени Николае Тестемичану¹
(г. Кишинев, Республика Молдова)
Национальный университет охраны здоровья
имени П.Л.Шупика МЗ Украины²
(г. Киев, Украина)

Резюме. Спонтанный разрыв гемидиафрагмы при врожденной диафрагмальной эвентрации встречается крайне редко, в литературе описаны единичные случаи. В этом контексте авторы представляют случай 8-летнего ребенка, который был госпитализирован в колопроктологическое отделение с жалобами на боли в животе, отсутствие стула более 7 дней, выраженное вздутие живота. Ребенок страдает синдромом Дауна. В 2017 году у него диагностировали правостороннюю диафрагмальную эвентрацию и провели хирургическую коррекцию торакальным доступом. После тщательного обследования, с признаками, указывающими на диафрагмальную грыжу справа, ребенку была проведена операция. Интраоперационно был обнаружен разрыв правой гемидиафрагмы с внутригрудным восхождением мальротированных кишечных петель, поперечной ободочной кишки и сальника. Для устранения диафрагмальной эвентрации, осложненной разрывом, использовали методику складывания "шинели", где на линию шва аккуратно накладывали коллагеновую пленку, покрытую компонентами фибринового адгезива. Послеоперационный период прошел без осложнений.

Заключение. Спонтанный разрыв диафрагмы является редким осложнением у детей с диафрагмальной эвентрацией, преимущественно справа. В данном случае обструкция мальформационной толстой кишки, расположенная в грудной полости с прогрессирующим расширением кишечных петель, привела к дилатации и постепенному истончению гемидиафрагмального мешка, разрыву диафрагмы с образованием грыжи и прогрессирующей облитерации плевральной полости.

Случай разрыва диафрагмальной эвентрации, связанный с мегадоликолоном, подтверждает, что дыхательные симптомы, характерные для данной клинической картины, могут быть скрыты преобладающими признаками кишечной непроходимости, не приводящие к внезапному прогрессирующему клиническому ухудшению, что вылилось ошибочным моментом при диагностике этого редкого осложнения.

Ключевые слова: разрыв диафрагмы; эвентрация диафрагмы; врожденный дефект диафрагмы; врожденные аномалии.

Контактна інформація:

Горбатюк Ольга Михайлівна – доктор медичинських наук, професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика МОЗ України (м.Київ, Україна)
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1472-5737.
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209>

Контактная информация:

Горбатюк Ольга Михайловна - доктор медицинский наук, профессор, Заслуженный врач Украины, заведующая кафедрой детской хирургии Национального университета охраны здоровья имени П.Л.Шупика МЗ Украины (г. Киев, Украина).
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1472-5737.
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209>

**СПОНТАННИЙ РОЗРИВ ПРАВОГО КУПОЛУ
ДІАФРАГМИ ПРИ ЇЇГО ЕВЕНТРАЦІЇ
ЯК ПОКАЗАННЯ ДО ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ
У ДИТИНИ З МЕГАДОЛІХОКОЛОН**

С. Бабуч¹, О. Горбатюк², В. Єремія¹, В. Петрович¹

Інститут матері і дитини¹,
Державний університет медицини та фармації
імені Миколи Тестемічану¹
(м. Кишинів, Республіка Молдова)
Національний університет охорони здоров'я
імені П.Л.Шупика МОЗ України²
(м.Київ, Україна)

Резюме. Спонтанный разрыв гемидиафрагмы при врожденной диафрагмальной эвентрации встречается вкрай редко, в литературе описаны поодиночке случаи. У цьому контексті автори представляють випадок 8-річної дитини, яка була госпіталізована в колопроктологічне відділення зі скаргами на болі в животі, відсутність стільця більше 7 днів, виражене здуття живота. Дитина страждає на синдром Дауна. У 2017 році у неї діагностували правосторонню діафрагмальну евентрацію і провели хірургічну корекцію торакальним доступом. Після ретельного обстеження, з ознаками, що вказують на діафрагмальну грижу праворуч, дитині була проведена операція. Інтраопераційно був виявлений розрив правої гемідіафрагми з внутрішньогрудним сходженням мальротованих кишкових петель, поперечної ободової кишки і сальника. Для усунення діафрагмальної евентрації, ускладненої розривом, використовували методику складання «шинелі», де на лінію шва акуратно наклали колагенову плівку, покриту компонентами фібринового адгезива. Післяопераційний період пройшов без ускладнень.

Висновок. Спонтанный разрыв диафрагмы є рідкісним ускладненням у дітей з діафрагмальною евентрацією, головним чином справа. У даному випадку обструкція мальформаційної товстої кишки, яка знаходиться у грудній порожнині з прогресуючим розширенням кишкових петель, призводить до дилатації і поступового потоншення гемідіафрагмального мішка, розриву діафрагми з утворенням грижі і прогресуючої облітерації плеврального простору.

Випадок розриву діафрагмальної евентрації, пов'язаний з мегадоликолоном, підтверджує, що дихальні симптоми, характерні для даної клінічної ситуації, можуть бути приховані переважаючими ознаками кишкової непрохідності, що не призводять до раптового прогресуючого клінічного погіршення, що стало помилковим моментом при діагностиці цього рідкісного ускладнення.

Ключові слова: розрив діафрагми; евентрація діафрагми; вроджений дефект діафрагми; вроджені аномалії.

Contact Information:

Olga Gorbatyuk - MD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Chief of the Department of Pediatric Surgery, National University of Health Protection named after P.L. Shupyk, Ministry of Health of Ukraine
Address: Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1472-5737.
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209>

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2021 рік**

Розділи журналу:

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
 - Неонатологія;
 - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
 - Неонатальна хірургія;
 - Перинатальна медицина;
 - Педіатрія;
 - Медична генетика;
 - Клінічна фармакологія;
 - Фізіологія і патофізіологія;
 - Морфологія і патоморфологія;
 - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- Рукопис статті та реферату статті в роздрукованому вигляді.
- Електронний варіант статті та реферату статті.
- Відомості про автора (співавторів) статті (українською, російською та англійською мовами).
 - Прізвище, Ім'я, По-батькові
 - наукова ступінь, вчене звання
 - місце роботи, посада
 - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail
 - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID <http://orcid.org/>
 - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (за наявності)
 - електронне фото автора/авторів статті.
- Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою.
 - Висновок з біоетичної експертизи;
 - Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
 - Декларація про відсутність плагіату.
 - Два екземпляри Договору на передачу невиключного майнового права на використання наукового твору, підписані автором (співавторами).

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською/російською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийнятну назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською та російською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтер-

вал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

Важливо! Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською, російською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СІ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://themecraft.net/www/sourceaid.com>

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змі-

ное попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;

- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, 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

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

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 надрядковий цифровий індекс: ¹.

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс¹

Наприклад:

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.²

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньо текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".^{1(c23)}

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

Наприклад:

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies ^{1,5-7} have suggested that...

Упорядкування списку використаних джерел

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначити скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англomовні: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals²¹](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup)
- україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf¹](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf<sup>1</sup)

	СХЕМА	ПРИКЛАД
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ильченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarsh. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.	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.
	*якщо не перше	

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33. Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 P. ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З НЕСКІНЧЕННОЮ ПІСЛЯДІЄЮ [ДИСЕРТАЦІЯ]. ЧЕРНІВЦІ: ЧЕРНІВ. НАЦ. УН-Т; 2014. 68 с. SHVACHKA MT. VLASTYVISTI ROZVIAZKIV SKHOLASTYCHNYKH DYFERENTSIALNO-FUNKTSIONALNYKH RIVNIANYH Z NESKINCHENNOIU PISLIADIEIU [DYSERTATSIIA]. CHERNIVTSI: CHERNIV. NATS. UN-T; 2014. 68 s.
Автореферат дисертації (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/analitychni-ta-statystychni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал. або Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД. або Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.	Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/3721 0 Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/
електронний ресурс (веб-сайт)	Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.urau.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovybirni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542376 Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsky botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

Автор-укладач: Марія Федорець

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»
2021 год**

Разделы журнала:

- Организация и перспективы развития перинатальной службы.
- Результаты диссертационных и научно - исследовательских работ:
 - Неонатология
 - Реанимация и интенсивная терапия новорожденных
 - Неонатальная хирургия
 - Перинатальная медицина
 - Педиатрия
 - Медицинская генетика
 - Клиническая фармакология
 - Физиология и патофизиология
 - Морфология и патоморфология
 - Этика, деонтология, перинатальная психология.
- Клинические лекции.
- Аналитические обзорные статьи.
- Новости доказательной медицины.
- Дискуссионный клуб.
- Случаи из практики.
- Рекомендации для внедрения в практику (методические рекомендации, нововведения, информационные письма и т.д.).
- Новости научной жизни (информация о конференции, состоявшиеся и те, что планируются).
- Последипломное образование.
- Очерки об истории специальности.

Для публикации принимаются статьи на украинском, русском и английском языках объемом до 10 страниц (включая таблицы, иллюстрации, резюме, перечень ссылок и т.д.), лекции, обзорные статьи - до 15 страниц, краткие сообщения, рецензии - до 5 страниц, другие материалы (исторические очерки, юбилеи) - 2-3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

К статье прилагаются:

- Рукопись статьи и реферата статьи в распечатанном виде.
- Электронный вариант статьи и реферата статьи.
- Сведения об авторе (соавторах) статьи (на русском, украинском и английском языках).
 - Фамилия, Имя, Отчество
 - научная степень, ученое звание
 - место работы, должность
 - контактные данные: почтовый адрес, контактный номер телефона, e-mail
 - унифицированный международный идентификатор субъектов научной деятельности (ученых) ORCID <http://orcid.org/>
 - авторский идентификатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторский идентификатор Author ID (Scopus) при наличии
 - электронное фото автора / авторов статьи.
- Официальное направление установленного образца, с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью.
- Вывод о биоэтической экспертизе.
- Декларация об отсутствии / наличии конфликта интересов.
- Декларация об отсутствии плагиата.
- Два экземпляра Договора на передачу неисключительного имущественного права на использование научного произведения, подписанные автором (соавторами).

Формы для заполнения в формате PDF представлены на официальном web-сайте журнала <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статьи

1. В заголовке статьи указывают: УДК (универсальный десятичный классификатор), инициалы и фамилия автора (авторов), название статьи; название организации (учебное заведение, НИИ, ЛПУ и т.д.), где выполнена работа, в именительном падеже, с обязательным указанием ведомственной принадлежности; страну, город.

Данный блок информации должен быть представлен на украинском, русском и английском языках. Фамилии авторов целесообразно указывать так, как в предыдущих публикациях или транслитерацией по системе BGN (Board of Geographic Names) <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортная транслитерация). Важно указывать официально принятое название организации, где выполнена работа.

2. Расширенное резюме на украинском, русском и английском языках, не более 2 печатных страниц (название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город, страна и краткая информация о материале рукописи: введение, цель, материалы и методы, результаты исследования, выводы). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше).

Важно! Расширенное авторское резюме статьи является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и наукометрических базах данных, в которых индексируется журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, по которым читателю должна быть понятна суть проведенного исследования. В соответствии с этим читатель определяет, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной информации. Тексты резюме должны быть аутентичными.

Опубликованное резюме будет доступно на сайте Open Journal Systems (OJS) и в электронной базе Укра-

инского научно-образовательной телекоммуникационной сети «УРАН», которая предоставляет доступ для международных поисковых систем.

3. Ключевые слова: на украинском, русском и английском языках (разделительный знак «;»).

4. Текст статьи должен иметь следующие разделы:

- при публикации результатов оригинальных научных исследований - вступление, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, перспективы дальнейших исследований, литература (название разделов должно быть выделено жирным шрифтом);

- лекционные статьи - обоснование темы, план, основная часть (общепринятые подходы к представлению материала), заключительная часть;

- обзорные статьи - авторское решение изложения материала, обобщение (или выводы), рекомендации для развития научного направления и/или практической медицины;

- случаи из практики - авторское решение изложения материала.

Буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом упоминании.

5. Таблицы, иллюстрации и графический материал подаются с использованием редакторов WORD с соответствующими ссылками в тексте, их количество должно соответствовать содержанию статьи. Графический материал не должен дублировать материалы таблиц. Графики и схемы не следует перегружать текстовой информацией.

Порядковый номер таблицы указывается в верхнем правом углу; ниже, на следующей строке пишется название таблицы. Порядковый номер рисунка указывается внизу, слева под рисунком. После номера, на той же строке - название рисунка, на следующем - объяснение условных обозначений - цифр, букв и т.п. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение и метод окраски.

Цифровые результаты должны быть представлены в международных единицах (СИ). Нельзя употреблять сокращения, которые не являются общепринятыми. Названия фирм, реагентов и оборудования, использованных в работе, подаются в оригинальном написании с уточнением страны производителя.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи указываются цифрой в квадратных скобках; номер ссылки - в списке использованной литературы в порядке их цитирования в тексте. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Автор несет ответственность за правильность представления библиографических данных.

Список литературы печатается на отдельном листе через 1,0 интервал в порядке цитирования в тексте.

Количество цитируемых публикаций в оригинальных статьях не должна превышать 30 литературных источников, в обзорных - 60, в лекциях и других материалах - не более 30. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет.

Список литературы должен быть представлен согласно рекомендациям по оформлению ссылок в научных работах по Ванкуверскому стилю (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Библиографические списки (References) для международных библиографических и наукометрических баз данных / систем цитирования (Scopus, Web of Science) подаются включая все источники литературы, при этом они должны быть представлены не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

В романском алфавите для украинноязычных / русскоязычных источников используется следующая структура библиографической ссылки: автор (транслитерация), название статьи (транслитерация) и перевод названия книги или статьи на английский язык (в квадратных скобках), название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Ukrainian, in Russian).

Транслитерация - механическая передача текста и отдельных слов, написанных одной графической системой средствами другой графической системы, при второстепенной роли звуковой точности, то есть передача одной письменности буквами другой.

Пример системы автоматической транслитерации источников на украинском языке на сайте: <http://www.slovyuk.ua/se rvices/translit.php>

Пример системы автоматической транслитерации источников на русском языке на сайте: <http://www.translit.ru>

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование.

Статья должна быть выверена орфографически и стилистически. Редакция оставляет за собой право исправления терминологических и стилистических ошибок, устранения иллюстраций, не имеющих прямого отношения к тексту статьи; сокращения текста статьи.

Статьи, присланные авторам для коррекции, в том числе, при неправильном оформлении списка литературы, необходимо вернуть в редакцию не позднее 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки изменяет предварительную дату её поступления с повторной регистрацией.

Материалы, оформленные с нарушениями требований биоэтической экспертизы, некорректные по содержанию, с грубыми статистическими ошибками, не подлежащими коррекции, возвращаются авторам. В случае отказа в публикации статьи автору отправляется мотивированное письмо. Экземпляр статьи остается в архиве редакции в электронном виде.

Следуя этическим нормам, автор несёт ответственность за то, что представленная рукопись является оригинальным, ранее не опубликованным трудом, и не представлена для публикации в другие издания.

В списке авторов перечислены только те, кто в соответствии с этическими нормами академического сообщества могут считаться авторами.

Редакция журнала осуществляет редактирование и перевод полного текста статьи/ расширенного резюме для сайта Open Journal Systems (OJS) с языка оригинала на английский язык профессиональным переводчиком по индивидуальному заказу автора.

Положение об авторских правах

Авторы, публикуются в этом журнале, соглашаются со следующими условиями:

1. Авторы оставляют за собой право на авторство своей работы и передают журналу право первой публика-

ции данной работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим лицам свободно распространять опубликованную работу с обязательной ссылкой на авторов оригинальной работы и первой публикации работы в этом журнале.

2. Авторы имеют право заключать самостоятельные дополнительные соглашения по неэксклюзивному распространению работы в том виде, в котором она была опубликована этим журналом (например, размещать работу в электронном хранилище учреждения или публиковать в составе монографии), при условии сохранения ссылки на первую публикацию работы в этом журнале.

3. Политика журнала позволяет и поощряет размещения авторами в сети Интернет (например, в хранилищах учреждений или на личных веб-сайтах) рукописи работы (препринта) как до подачи данной рукописи в редакцию, так и во время её редакционной обработки, поскольку это способствует продуктивной научной дискуссии и положительно сказывается на оперативности и динамике цитирования опубликованной работы (див. The Effect of Open Access).

Авторы статьи несут персональную ответственность за раскрытие всех финансовых и личных отношений с учётом вероятного конфликта интересов.

При подаче статьи указываются:

- источники поддержки работы, в т.ч. имена спонсоров, а также объяснения роли данных источников, если таковые имеются (составление дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, составление отчёта и принятие решения о представлении материала для публикации) либо заявление о том, что источников поддержки не было либо они не принимали такого участия;

- пояснение характера и степени доступа авторов к результатам публикуемых исследований, в т.ч., является ли доступ постоянным.

Публикационная этика журнала соответствует положению «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, подготовке и редактированию биомедицинских публикаций» Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

После выхода номера журнала автор статьи или авторский коллектив (по первому автору) получает 1 экземпляр журнала почтовым переводом.

Электронная версия номеров журнала представлена на официальном web-сайте: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Материалы для публикации и сопроводительные документы подаются на официальный сайт журнала:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:

+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

Переписка по вопросам издательской деятельности:

Контактный адрес:

Проф. Годованец Ю.Д.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

Буковинский государственный медицинский университет

Театральная площадь, 2; г.Черновцы, 58002. Украина

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактный телефон: +38 (050) 6189959

Подписной индекс журнала «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»: 89773.

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
2021**

Chapters of the journal:

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
- Results of theses and scientific-research works:
 - Neonatology
 - Resuscitation and intensive care of newborns
 - Neonatal surgery
 - Perinatal medicine
 - Pediatrics
 - Medical genetics
 - Clinical pharmacology
 - Physiology and pathophysiology
 - Pathomorphology
 - Ethics, deontology, perinatal psychology
- Clinical lectures
- Review articles
- News of evidence-based medicine=
Discussion club
- Practical cases
- Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
- News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
- Postgraduate education of physicians
- Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian and Russian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

The article is supplied with:

- The manuscript of the article and the abstract of the article in printed form.
- Electronic version of the article and abstract of the article.
- Information about the author (co-authors) of the article (in Russian, Ukrainian and English).
 - Full Name
 - academic degree, academic rank
 - place of work, position
 - contact details: postal address, contact phone number, e-mail
 - provides an identifier for individuals to use with their name as they engage in research, scholarship, and innovation activities ORCID <http://orcid.org/>
 - author's identifier Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - author's identifier Author ID (Scopus) if available
 - electronic photo of the author / authors of the article.
- Official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed.
- Conclusion on bioethical expertise.
- Declaration of absence / presence of a conflict of interest.
- Declaration on the absence of plagiarism.
- Two copies of the Agreement for the transfer of a non-exclusive property right to use a scientific work, signed by the author (co-authors).

Forms for filling in the PDF format are available on the official web-site of the journal (<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>)

Structure of the article

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.

This block should be presented in Ukrainian, Russian and English. Authors' names should correspond to their previous publications or according to BGN system (Board of Geographic Names) <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian and Russian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval - 1,5; margins - 2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian and Russian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:

when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovyk.ua/serves/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in

Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Hodovanets 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
Contact phone: +38 (050) 6189959

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.

ДЛЯ ПОТАТОК

Коректор літературного тексту – Стахова Т.С.
Редагування бібліографічних посилань – Ширенкова А.О.
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 27.08.2021 р.
Формат 64X90/9.
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.