



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

# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

---

## NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

Т. IX, № 1(31), 2019



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



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

Том IX, №1(31), 2019

DOI: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019

# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

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

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №893 від 04.07.2013 р. видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт.  
Згідно Наказу Міністерства освіти і науки України від 15.01.2018 р. за №32, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06.01.2018 р. за № 148/31600, науковим фаховим виданням, включеним до Переліку наукових фахових видань України на день набрання чинності цим наказом, присвоєно категорію "В" строком на два роки.

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

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

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE  
medical scientific journal

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

### ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

**Бойчук Тарас Миколайович** – д.м.н., професор, ректор Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна)

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – д.м.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, спеціальність "Неонатологія" (м. Київ, Україна)

### РЕДАКЦІЙНА РАДА:

#### Заступники головного редактора:

**Годованець Юлія Дмитрівна** – д.м.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

**Юзько Олександр Михайлович** – д.м.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

**Горбатюк Ольга Михайлівна** – д.м.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)

### Наукові консультанти:

**Антипкін Ю.Г.** – академік НАМН України, д.м.н., професор, директор ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної медичної академії України", спеціальність "Педіатрія" (м. Київ, Україна)

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

**Шуцько С.Є.** – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, спеціальність "Неонатологія" (м. Київ, Україна)

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

**Пашенко Ю.В.** – д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Харків, Україна)

**Ципкун А.Г.** – д.м.н., професор, завідувач лабораторії патологічної фізіології і клінічної фармакології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної медичної академії України", спеціальність "Клінічна фармакологія" (м. Київ, Україна)

### Наукові редактори розділів журналу:

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

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

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

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

педіатрія – **Нечитайло Ю.М.**, д.м.н., професор (м. Чернівці, Україна)

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

### Відповідальний за випуск журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" Т.IX, №1(31), 2019:

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

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

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

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

### НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)  
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)  
Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)  
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)  
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)  
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)  
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)  
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)  
Тіщенко В.А. (м. Дніпро, Україна)  
Чуйко М.М. (м. Львів, Україна)  
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)  
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Аверін В.І. (м. Мінськ, Беларусь)  
Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)  
Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)  
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)  
Гончар В.В. (м. Київ, Україна)  
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)  
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)  
Калішук О.А. (м. Київ, Україна)  
Конопільський В.С. (м. Вінниця, Україна)  
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)  
Крицький І.О. (м. Тернопіль, Україна)  
Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)

Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)  
Македонський І.О. (м. Дніпро, Україна)  
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)  
Микиєв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)  
Момотов А.О. (м. Київ, Україна)  
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)  
Венцківський Б.М. (м. Київ, Україна)  
Венцківська І.Б. (м. Київ, Україна)  
Воробйова І.І. (м. Київ, Україна)  
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)  
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)  
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)  
Грищенко О.В. (м. Харків, Україна)  
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)  
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, Україна)  
Жук С.І. (м. Київ, Україна)  
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)  
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)  
Папігашвілі О.М. (м. Тбілісі, Грузія)  
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)  
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)  
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)

Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)  
Тучкіна І.О. (м. Харків, Україна)  
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)  
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

### ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)  
Боконбаєва С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)  
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)  
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)  
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)  
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)  
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)  
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)  
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)  
Кіані М. (м. Машхад, Іран)  
Кривопустов С.П. (м. Київ, Україна)  
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)  
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)  
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)  
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)  
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)  
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)  
Сорокман Т.В. (м. Чернівці, Україна)  
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)  
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)  
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)  
Яценко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

### МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради  
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»  
Протокол №7 від 28.02.2019 року

## НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ Вищого державного навчального закладу України  
"Буковинський державний медичний університет"

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Стахова Тетяна Сергіївна

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 - Шейко Ірина Петрівна

Контактні телефони: +380687000053

e-mail: rkdvita@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: 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 Public Knowledge Project, web-сайт Open Journal Systems (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/>

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

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

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

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

Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів

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



**ЗМІСТ****АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПІДГОТОВКИ  
МЕДИЧНИХ ФАХІВЦІВ В УКРАЇНІ**

*Ю. Г. Антипкін, Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова,  
І. Е. Кузнецов, О. О. Дженчако*  
ПРАКТИЧНІ КРОКИ ЩОДО УДОСКОНАЛЕННЯ  
ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВИХ ХВОРОБ ОБМІНУ  
РЕЧОВИН У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
ТА ДІТЕЙ СТАРШОГО ВІКУ В УКРАЇНІ.....5

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

*О. М. Ковальова, В. І. Похилько, Н. С. Артьомова,  
Ю. І. Чернявська, А. В. Слюсарєва*  
ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВІ КРОВОВИЛИВИ  
В НЕОНАТОЛОГІЇ: ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ  
ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ У ПЕРЕДЧАСНО  
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....16

*Д. М. Сурков*  
АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТИКОЛІНУ  
У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ  
В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ  
ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ.....23

**НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ**

*Н. А. Мацєгора, Л. П. Омельян,  
М. Г. Мельниченко, В. А. Гудзь*  
ХІРУРГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ  
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ВАКЦИНАЦІЇ  
ТА ПІДХОДИ ДО ЇХ ЛІКУВАННЯ.....30

**АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ**

*Н. С. Вереснюк, В. І. Пирогова*  
ГІСТЕРОСКОПІЯ В ДІАГНОСТИЦІ  
ТА ЛІКУВАННІ АНОМАЛІЙ РОЗВИТКУ МАТКИ  
У ПАЦІЄНТОК З НЕВИНОШУВАННЯМ  
ВАГІТНОСТІ.....35

*О. М. Крупник*  
РАЦІОНАЛЬНЕ РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК  
ІЗ МІОМОЮ МАТКИ ПРИ ТАЗОВОМУ  
ПЕРЕДЛЕЖАННІ ПЛОДА - ЗНИЖЕННЯ  
ПОКАЗНИКІВ МАТЕРИНСЬКОЇ  
ЗАХВОРЮВАННОСТІ.....42

*Е. А. Панчук*  
СТАН ЗГОРТАЮЧОЇ СИСТЕМИ КРОВІ  
У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ  
ПОЛОГІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ  
МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ.....47

*С. П. Посохова, К. О. Ніточко*  
КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО  
ПІДХОДУ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ  
ІНФЕКЦІЇ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ  
ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК ТА НЕДОНОШЕНІЙ  
ВАГІТНОСТІ.....51

*Д. М. Шурко, М. І. Шурко*  
СТАН ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ  
ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ РОЗВИТКУ ПЛОДА  
У ПОСДНАННІ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ  
ДИСФУНКЦІЄЮ.....56

**АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ**

*А. Г. Бабінцева, Ю. Д. Годованець,  
Л. В. Агафоновна, І. В. Кошурба*  
ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕЧОВОЇ  
СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ЇЇ РОЛЬ  
У ПІДТРИМЦІ ГОМЕОСТАЗУ ОРГАНІЗМУ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....61

**CONTENTS****ACTUAL ISSUES OF PREPARATION  
MEDICAL SPECIALISTS IN UKRAINE**

*Yu. G. Antipkin, T. K. Znamenskaya, O. V. Vorobyova,  
I. E. Kuznetsov, A. A. Dzhenchako*  
PRACTICAL STEPS TO IMPROVE  
THE DIAGNOSTICS OF INHERITED  
METABOLIC DISEASES IN NEWBORNS  
AND OLDER CHILDREN IN UKRAINE.....5

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

*O. M. Kovalova, V. I. Pokhylko, N. S. Artyomova,  
Yu. I. Cherniavska, A. V. Slyusareva*  
INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN  
NEONATOLOGY: PREDICTION  
OF THE LETHAL CASES  
IN PREMATURE INFANTS.....16

*D. M. Surkov*  
ANALYSIS OF USING OF CITICOLINE  
IN TERM NEWBORNS DURING  
THE ACUTE PERIOD OF HYPOXIC  
ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY.....23

**NEONATAL SURGERY**

*N. A. Matsehora, L. P. Omelian,  
M. G. Melnychenko, V. A. Gudz*  
SURGICAL COMPLICATIONS AFTER  
ANTITUBERCULOSIS VACCINATION AND  
APPROACHES TO THEIR TREATMENT.....30

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

*N. Veresnyuk, V. Pyrohova*  
HYSTEROSCOPY IN THE DIAGNOSIS  
AND TREATMENT OF UTERUS  
ANOMALIES IN PATIENTS WITH  
PREGNANCY LOSS.....35

*O. M. Krupnyk*  
RATIONAL DELIVERY FOR WOMEN  
WITH UTERAL FIBROID AND BREECH  
PRESENTATION AND DECREASING  
THE INDEXES OF MATERNAL  
MORBIDITY.....42

*E. A. Panchuk*  
THE STATE OF THE BLOOD COAGULATION SYSTEM  
IN PREGNANT WOMEN WITH THE THREAT OF  
PRETERM BIRTH WHEN USING METABOLIC  
THERAPY.....47

*S. P. Posokhova, K. O. Nitochko*  
CLINICAL PERFORMANCE EVALUATION OF  
AN INTEGRATED APPROACH TO PREVENTION  
INTRAUTERINE INFECTION OF PREMATURE  
RUPTURE OF MEMBRANES AND PRETERM  
PREGNANCY.....51

*D. M. Shchurko, M. I. Shchurko*  
THE STATE OF THE FETUS  
CIRCULATION IN CONGENITAL  
MALFORMATIONS OF THE FETUS  
WITH PLACENTAL DYSFUNCTION.....56

**ANALYTICAL REVIEWS**

*A. G. Babintseva, Y. D. Hodovanets,  
L. V. Agafonova, I. V. Koshurba*  
PECULIARITIES OF THE URINARY SYSTEM  
FUNCTIONAL STATE IN NEONATES AND ITS ROLE  
IN MAINTENANCE OF THE BODY HOMEOSTASIS  
(LITERARY REVIEW).....61

<i>Д. О. Добрянський</i> ОЛІГОСАХАРИДИ У ГРУДНОМУ МОЛОЦІ І МОЛОЧНИХ СУМІШАХ – ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ.....	67
<i>Г. С. Манасова, Н. В. Диденкул, С. В. Дерішов, О. В. Жовтенко</i> КАЛЬЦИТРИОЛ ТА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ РЕЦЕПТОРІВ ВІТАМІНУ D В ПАТОГЕНЕЗИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ІНФІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	78

#### РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ

<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова</i> КЛІНІЧНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ: ЄВРОПЕЙСЬКЕ КЕРІВНИЦТВО 2018 РОКУ.....	86
<i>Т. К. Знаменська, Д. О. Добрянський, О. В. Воробйова</i> ЛІКУВАННЯ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЕКЗОГЕННИМ СУРФАКТАНТОМ (ПОРАКТАНТОМ АЛЬФА): КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	93

#### ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>Н. І. Токарчук, Т. В. Чеботун, Ю. В. Вижега, Л. С. Старинець, Т. В. Савицька, В. В. Лагода</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СИНДРОМУ ПРОТЕЯ У ДИТИНИ РАНЬОГО ВІКУ.....	105
--	-----

#### НОВИНИ

<i>Ю. Д. Годованець, Л. М. Юрєва</i> НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ, ДОСЯГНЕННЯ, ПРІОРИТЕТИ». СЕКЦІЯ НЕОНАТОЛОГІЯ. (м. Чернівці, Україна, 21-22 лютого 2019 року).....	111
---	-----

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА».....	115
---	-----

<i>D. O. Dobryanskyy</i> OLIGOSACCHARIDES IN HUMAN MILK AND IN MILK FORMULAS FOR PRETERM INFANTS – VALUE FOR PRETERM INFANTS.....	67
<i>G. S. Manasova, N. V. Didenkul, S. V. Derishov, O. V. Zhovtenko</i> CALCITRIOL AND POLYMORPHISM OF THE GENE OF THE RECEPTOR VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF PERINATAL INFECTION (REVIEW).....	78

#### RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION INTO THE PRACTICE OF NEONATOLOGY

<i>T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova</i> CLINICAL APPROACHES TO THE PREVENTION OF ATOPIC DERMATITIS CHILDREN: EUROPEAN GUIDELINES 2018.....	86
<i>T. K. Znamenska, D. O. Dobryanskyy, O. V. Vorobiova</i> TREATMENT OF RESPIRATORY DISTRESS-SYNDROME IN PRETERM NEWBORNS WITH THE USE OF EXOGENOUS SURFACTANT (PORACTANT ALFA): CLINICAL GUIDELINES.....	93

#### CASES FROM PRACTICE

<i>N. I. Tokarchuk, T. V. Chekotun, Y. V. Vyzhga, L. S. Starynets, T. V. Savitska, V. V. Lagoda</i> CLINICAL CASE OF PROTEUS SYNDROME IN INFANT.....	105
--	-----

#### NEWS

<i>Yu. D. Hodovanets, L. M. Yurieva</i> SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE: PROBLEMS, ACHIEVEMENTS, PRIORITIES". SECTION NEONATOLOGY. (Chernivtsi, Ukraine, February 21-22, 2019).....	111
---	-----

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE».....	115
---	-----

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

УДК: 616.441-008.-64-056.7-053.31-036  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.1

**Ю.Г. Антіпкін, Т.К. Знаменська,  
О.В. Воробйова, І.Е. Кузнецов\*,  
О.О. Дженчако\***

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
(м. Київ, Україна)  
Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест»\*  
(м. Рубіжне, Україна)

**ПРАКТИЧНІ КРОКИ ЩОДО  
УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ  
СПАДКОВИХ ХВОРОБ  
ОБМІНУ РЕЧОВИН  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
ТА ДІТЕЙ СТАРШОГО ВІКУ  
В УКРАЇНІ**

**Резюме:** Рівень дитячої смертності в Україні прогресивно знижується протягом останнього десятиріччя, але лишається дуже високим у порівнянні з країнами Європейського Союзу. Показник смертності немовлят першого року життя в Україні у 2,5-3 рази вищий, ніж у країнах ЄС, при цьому рівень смертності новонароджених протягом першого місяця життя перевищує середньоєвропейський у 6,6 разів. Це свідчить про суттєве відставання нашої країни у впровадженні сучасних стандартів надання медичної допомоги як вагітним жінкам, так і новонародженим з використанням сучасних методологій діагностики та лікування.

Одним з найбільш ефективних напрямків діяльності, яка забезпечила суттєве зниження рівня дитячої смертності та інвалідності у розвинутих країнах світу стало впровадження розширеного масового скринінгу новонароджених з метою виявлення спадкових хвороб обміну речовин (СХОР) – орфанних захворювань, які виникають внаслідок генетичних дефектів ферментів. Наявність СХОР, зазвичай, не вдається встановити при лікарському огляді новонароджених через відсутність клінічних симптомів. Діагностують СХОР двома способами: (i) по клінічним проявам у формі «катастроф неонатального періоду» та синдрому раптової смерті немовлят, (ii) по результатам біохімічного обстеження крові новонароджених (скринінгу). Затримка або помилки в діагностиці цих захворювань часто призводять до незворотних пошкоджень багатьох органів і, в першу чергу, головного мозку (неврологічні порушення, психічний регрес, слабоумство).

Неонатальний скринінг – вимірювання у крові новонароджених концентрації певного набору речовин, які характеризують ключові процеси білкового, вуглеводного та ліпідного обміну з метою раннього виявлення і початку лікування дітей зі СХОР та запобігання їх інвалідизації було розпочато у 60-х роках минулого століття у США з однієї хвороби – фенілкетонурії. Сьогодні програми неонатального скринінгу впроваджені більш, ніж в 50 країнах світу та забезпечують діагностику понад 45 СХОР. Значне (у 8-10 разів) розширення кількості захворювань від 15.04.2014 та Наказами МОЗУ № 778 від 27.10.2014, № 919 від 30.12.2015 та № 731 від 29.06.2017, «Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування» включає більше, ніж 60 спадкових хвороб обміну речовин. Це свідчить про значне відставання нашої країни в питанні, яке, крім етичного та медичного, має важливе соціальне та економічне значення.

Неонатальний час в Україні скринінг новонароджених впроваджено лише для 4 захворювань: фенілкетонурії, вродженого гіпотиреозу, адреногенітального синдрому та муковісцидозу, який проводиться з використанням низькопродуктивного імунофлюорометричного методу. В окремих випадках розширеної скринінг новонароджених з використанням методу ТМС виконується на комерційній основі в зарубіжних лабораторіях. При цьому, згідно з Законом України № 2461 «Про забезпечення профілактики та лікування рідкісних захворювань» від 15.04.2014 та Наказами МОЗУ № 778 від 27.10.2014, № 919 від 30.12.2015 та № 731 від 29.06.2017, «Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування» включає більше, ніж 60 спадкових хвороб обміну речовин. Це свідчить про значне відставання нашої країни в питанні, яке, крім етичного та медичного, має важливе соціальне та економічне значення.

Ключовим питанням впровадження розширеного скринінгу новонароджених з використанням високопродуктивного і точного методу ТМС в Україні є відсутність у державних медико-генетичних лабораторіях сучасного аналітичного обладнання та допоміжної інфраструктури, а також фахівців-аналітиків з певним рівнем підготовки. ТМС – технічно складний метод, який вимагає використання коштового вакуумного та хроматографічного обладнання, спеціального програмного забезпечення, реагентів з ізотопними мітками, високоочищених газів, сервісного обслуговування з залученням закордонних фахівців, а також кваліфікованого персоналу.

З огляду на наявність приватної клініко-діагностичної лабораторії, яка виконує ТМС-аналізи в Україні, а не транспортує біоматеріал в закордонні лабораторії та здатна виконувати весь комплекс досліджень першого (масового) етапу скринінгу, а також уточнюючу діагностику СХОР з використанням методів газової хроматографії/мас-спектрометрії, високоефективної рідинної хроматографії, визначення активності ферментів та молекулярно-генетичні дослідження, у вересні 2017 р. було розпочато розробку Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні. Ініціаторами цієї Програми є Національна академія медичних наук України, ВГО «Асоціація педіатрів України», ВГО «Асоціація неонатологів України», ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», медичні університети та регіональні лікувально-профілактичні заклади.

Мета Програми – розширення до 29 нозологій переліку спадкових хвороб обміну речовин, які виявляються у новонароджених та дітей старшого віку, забезпечення своєчасного медичного супроводу та лікування виявлених хворих, що дозволить знизити рівень неонатальної, малюкової й дитячої смертності та інвалідності. Програма базується на наступних принципах: (i) чіткий розподіл відповідальності виконавців, регламентований робочими процесами та процедурами скринінгу; (ii) електронний документообіг з фіксацією руху біоматеріалу від моменту відбору до видачі результатів лабораторних визначень, документування результатів їх експертної оцінки та прийнятого рішення стосовно подальших дій; (iii) документований зворотній зв'язок з замовником досліджень з повідомленням результатів та їх експертної оцінки; (iv) створення інформаційної бази даних для розрахунку граничних рівнів концентрацій маркерних сполук (cut-off) для української популяції з метою зниження кількості хибно-негативних та хибно-позитивних визначень.

Фінансування Програми планується здійснювати за рахунок коштів регіональних бюджетів, позабюджетних фондів, власних коштів батьків.

Виконання підготовчого етапу Програми було розпочато на весні 2018 року. Запуск пілотної частини Програми у 5 регіонах: м. Київ, Київська область, Луганська та Донецька області та м. Чернівці, – запланований у квітні 2019 р. Розширення Програми по всій території України планується завершити наприкінці 2020 року.

**Ключові слова:** спадкові хвороби обміну речовин; розширений скринінг новонароджених; тандемна мас-спектрометрія; біохімічні маркери вроджених розладів обміну; зниження рівня дитячої смертності та інвалідності; практичні кроки.

Спадкові хвороби обміну речовин як причина дитячої інвалідності та смертності.

Малюкова смертність – один з демографічних показників, який відображає рівень розвитку країни, її економічний стан, соціальні стандарти та ефективність системи охорони здоров'я. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2017 році середній показник смертності немовлят протягом першого року життя склав 7,5 випадків на 1000 народжених живими [1]. У віковій структурі малюкової смертності в Україні суттєво переважає рання неонатальна смертність (3,06/1000 народжених живими), пізня неонатальна смертність складає 1,61, постнеонатальна смертність – 2,83. Рівень дитячої смертності протягом першого року життя в Україні у 2,5-3 рази вищий, ніж у країнах ЄС, при цьому рівень смертності новонароджених впродовж першого місяця життя перевищує середньоєвропейський показник у 6,6 разів [2]. Серед причин малюкової смертності перше рангове місце займають окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (38%), друге місце посідають вроджені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (32%), третє – травми та інші наслідки впливу зовнішніх факторів (7%) [3-5].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, пропорційний показник ранньої неонатальної смертності у немовлят з масою тіла при народженні більше 1500 г повинен становити 1,0 на 1000 народжених живими і мертвими. В Україні цей показник в середньому дорівнює 1,66, а в окремих регіонах перевищує 2,0 [2]. Аналіз цих показників свідчить про те, що найбільш суттєве відставання від країн ЄС стосується стандартів та якості надання медичної допомоги вагітним жінкам та новонародженим як під час їх перебування у родопомічному закладі, так і в перші тижні після виписки зі стаціонару [2-5].

Удосконалення медичної допомоги вагітним жінкам та новонародженим в першу чергу стосується впровадження сучасних методологій діагностики та лікування [6]. Одним з найбільш ефективних напрямків діяльності, яка забезпечила суттєве зниження рівня малюкової та дитячої смертності, а також інвалідності у розвинутих країнах світу стало впровадження розширеного масового обстеження новонароджених (скринінгу) з метою виявлення спадкових хвороб обміну речовин (СХОР) [2].

СХОР – орфанні захворювання, які виникають внаслідок генетичних дефектів ферментів. Наявність СХОР, зазвичай, не вдається встановити при лікарському огляді новонароджених через відсутність клінічних симптомів у перші місяці та, навіть, роки життя. Маніфестація захворювання залежить від ступеня зниження каталітичної активності ферменту (продукту експресії дефектного гена) та метаболічного навантаження на певні біохімічні ланки обміну речовин, таких, як мітохондріальне окислення вуглеводів чи жирних кислот, детоксикація аміаку при розпаді протеїнів та дезамінуванні амінокислот, синтез сечовини, обмін пуринів, піримідинів, стероїдів та ін., яке може різко зростати на тлі стресових станів, пов'язаних з інфекційними хворобами, підвищенням температури, довготривалим голодуванням чи, навпаки, навантаженням білками та вуглеводами, зневодненням тощо [6, 7]. Деякі з СХОР (порушення обміну амінокислот та вуглеводів, вроджений гіпотиреоз та ін.) призводять до пошкодження органів, фізичної і розумової неповноцінності, а такі захворювання, як галактоземія,

глутарацидурія типу 1, ізовалеріанова ацидемія, дефіцит гідроксацил-КоА дегідрогенази жирних кислот і валінолейцинурія можуть призводити до різкого погіршення стану здоров'я новонароджених та ранньої неонатальної смерті. Встановлено, що 5% всіх випадків «синдрому раптової смерті немовлят» є наслідком спадкових порушень метаболізму [9].

Важкі порушення обміну речовин, в основі яких лежить різко знижена (менше 5% норми) або нульова активність певних ферментів, проявляються катастрофами неонатального періоду на тлі швидкого накопичення субстратів та зростаючого дефіциту продуктів біохімічних реакцій, перебіг яких уповільнений або заблокований внаслідок структурної зміни ферменту. Маніфестація СХОР, що пов'язана з менш вираженим зниженням активності ферментів, відбувається пізніше, зазвичай впродовж першого року життя неспецифічними симптомами, характерними для соматичних хвороб, не пов'язаних з спадковою патологією. В більшості випадків клінічні прояви СХОР, незалежно від ступеня зниження активності пошкодженого ферменту, є неспецифічними і мінливими, що ускладнює діагностичний процес [10].

Існує помилкова думка про те, що СХОР через їх рідкість слід розглядати серед причин погіршення стану здоров'я немовлят в останню чергу. При низькому індексі клінічної підозри СХОР та відсутності належних клініко-лабораторних обстежень у дітей помилково діагностують гіпоксично-ішемічні енцефалопатії, внутрішньощлунковий крововилив, сепсис, серцеву недостатність, кишкову непрохідність тощо. Вірний діагноз може бути вставлений через кілька місяців і навіть років, коли проявляються незворотні порушення інтелектуальних і фізичних здібностей, що призводять до інвалідності [10-13]. При цьому ретроспективні дослідження крові дітей, які померли на першому році життя, у 5-8% випадків демонструють зміни рівнів амінокислот та ацилкарнітинів, що свідчить про наявність СХОР [9, 10, 22].

За даними, що наведені у доповіді ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України» за 2016 рік, понад 10% малюків у віці до 1 року помирають від так званих «невизначених станів», суттєву частку яких складають метаболічні порушення. У пояснювальній записці до проекту постанови КМ України від 30 травня 2018 р. № 427 позначено, що майже третина випадків смерті дітей першого року життя може бути пов'язана з наявністю нерозпізнаного, а отже, такого, що не лікувалось, спадкового метаболічного захворювання (10% «невизначених станів», окрім того, 15% «станів, що виникають у перинатальному періоді» та 8% «синдрому раптової смерті немовлят», переважна більшість яких теж пов'язана з невиявленими СХОР) [14].

Розширений неонатальний скринінг як комплексна система. З огляду на це, вимірювання в крові новонароджених концентрацій біохімічних маркерів СХОР є ключовим питанням ранньої діагностики цих захворювань. У випадках пізньої діагностики та відсутності відповідної корекції СХОР, зазвичай, призводять до пошкодження органів, фізичної і розумової неповноцінності. У найбільш тяжких випадках вони можуть призводити до різкого погіршення стану дітей від народження, збільшуючи показники неонатальної смертності. Раннє виявлення СХОР та їх своєчасне лікування дозволяє зупинити розвиток тяжких форм захворювання та формування ранньої дитячої інвалід-

ності, та, тим самим, зберегти якість життя пацієнтів. Суттєву роль відіграє також збереження з можливістю перенаправлення на інші важливі напрямки бюджетних коштів, що витрачаються на утримання інвалідів [6, 30].

Неонатальний скринінг – лабораторне обстеження всіх без винятку новонароджених на конкретні захворювання обміну речовин (зважаючи на безсимптомне протікання) з метою раннього виявлення і початку лікування хворих дітей та запобігання їх інвалідизації було розпочато у 60-х роках минулого століття в США. Авторами цього методу були доктори МакКреді (Robert MacCreedy – директор Діагностичної лабораторії штату Массачусетс) та Гатрі (Robert Guthrie – розробник методики мікробіологічного визначення концентрації фенілаланіну у висушених на фільтрувальному папері плямах крові), які почали виявлення фенілкетонурії у новонароджених штату Массачусетс у 1962 р. [15, 16].

Впровадження наступних 50 років неонатальний скринінг з простого біохімічного тесту став обов'язковою стратегією суспільної охорони здоров'я в більшості розвинених країн світу. Сьогодні скринінг новонароджених – це комплексна система, яка включає передові аналітичні технології швидкого та надійного визначення біохімічних маркерів СХОР у крові, сечі та інших біологічних рідинах, відповідну наукову та виробничу базу, спеціальне програмне забезпечення, діагностичні алгоритми першого (масового) етапу скринінгу та наступних уточнюючих досліджень, чіткі критерії та вимоги до системи забезпечення якості лабораторних вимірювань та функціонування скринінгу новонароджених як системи в цілому. Програми неонатального скринінгу впроваджені більше, ніж в 50 країнах світу та забезпечують діагностику понад 45 СХОР [15, 16].

Значне (у 8-10 разів) розширення кількості СХОР, що можуть бути виявлені при дослідженні висушених на фільтрувальному папері плям крові, стало можливим завдяки використанню інноваційного методу тандемної мас-спектрометрії (ТМС). Впровадження ТМС з електроспрейовою іонізацією в практику неонатального скринінгу наприкінці 90-х років ХХ століття кардинально підвищила продуктивність та точність аналітичних процедур визначення біохімічних маркерів СХОР. На відміну від традиційного імунофлуориметричного методу, який передбачає окрему підготовку реакційної суміші для визначення вмісту кожного з біохімічних маркерів СХОР, ТМС-технологія забезпечує одночасне виявлення понад 50 цільових молекул в одному зразку. Чутливість та специфічність цього методу складає 99% та 99,995%, відповідно, для більшості показників порушень обміну амінокислот, жирних та органічних кислот [7, 18, 29]. Висока продуктивність, швидкість та економічна ефективність ТМС при великих потоках визначень, фактично, революціонізувала скринінг новонароджених. При великій кількості аналізів (> 100 тис. / рік) вартість визначення декількох показників імунофлуориметричним методом може бути порівнявана з вартістю визначення декількох десятків показників методом ТМС. Цей метод, з огляду на його високу ефективність, був включений в програми неонатального скринінгу новонароджених, що дозволило значно розширити перелік аміноацидопатій, органічних ацидуриї та дефектів мітохондріального β-окислення жирних кислот, які виявляються в рамках цих програм [17, 18].

Нові діагностичні можливості та результати численних досліджень щодо з клінічного застосування методу ТМС і визначення вмісту широкого спектра

біохімічних маркерів СХОР в висушених плямах крові потребували розгляду принципів розширення переліку цих захворювань для включення в національні та регіональні програми неонатального скринінгу. У 2002 році Американська Колегія медичних генетиків провела аналіз ефективності різних скринінгових програм і розподілила всі клінічні форми на три групи: захворювання з високою, помірною і низькою ефективністю терапії. У першу групу включені 29 нозологій, що підлягають обов'язковому виявленню при масовому скринінгу новонароджених: 4 форми гемоглобінопатії, 6 аміноацидуриї, 5 порушень окислення жирних кислот, 9 органічних ацидуриї і ще 5 різних станів: вроджений гіпотиреоз, муковісцидоз, галактоземія, адреногенітальний синдром, дефіцит біотинідази. Слід зазначити, що маркери 20 СХОР з зазначеної групи хвороб (core panel) виявляються методом ТМС. Відбір захворювань для включення в програму скринінгу базувався на наступних критеріях: (1) чітко визначена клінічна та біохімічна картина захворювання, (2) високий ступінь інвалідизації та смертності, (3) висока частота зустрічаємості, не менше 1:10 000 – 1:15 000 новонароджених і (4) наявність апробованого лікування, ефективного на доклінічному етапі [19-21].

Стан скринінгу новонароджених в Україні. В Україні неонатальний скринінг на фенілкетонурію (ФКУ) і вроджений гіпотиреоз (ВГ) почав застосовуватися в окремих регіонах з середини 90-х років минулого століття. У 2003 р. і 2005 р. Наказами МОЗ України № 641/84 та № 152 запроваджено масовий скринінг новонароджених на ФКУ і ВГ, в 2014 затверджений Уніфікований протокол медичної допомоги при ФКУ та інших гіперфенілаланінеміях. Діагностика ВГ описана в Протоколах надання медичної допомоги дітям за фахом "Дитяча ендокринологія" (Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006). З 2009 р. неонатальний скринінг на ФКУ і ВГ проводився відповідно до Закону України № 1065-VI "Про загальнодержавну програму "Національний план Дій стосовно реалізації Конвенції ООН про права дитини "на період до 2016 року".

На теперішній час в Україні скринінг новонароджених впроваджено для 4 захворювань: фенілкетонуриї, вродженого гіпотиреозу, адреногенітального синдрому та муковісцидозу, який проводиться з використанням низькопродуктивного імунофлуориметричного методу. В окремих випадках розширений скринінг новонароджених з використанням методу ТМС виконується на комерційній основі в зарубіжних лабораторіях. Це свідчить про значне відставання нашої країни в питанні, яке, крім етичного та медичного, має важливе соціальне та економічне значення, що підтверджується зарубіжним досвідом.

Слід також зазначити, що відповідно до Закону України № 2461 «Про забезпечення профілактики та лікування рідкісних захворювань» від 15.04.2014, та Наказів МОЗ № 778 від 27.10.2014 році, № 919 від 30.12.2015 та № 731 від 29.06.2017, «Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування» включає більше, ніж 60 спадкових хвороб обміну речовин. Досвід розвинутих країн свідчить про те, що розширений скринінг новонароджених на СХОР є ефективним інструментом зниження дитячої смертності та інвалідності. Для вирішення цього питання в Україні вже створена юридична база, але відсутність практичних



кроків призводить до збільшення кількості дітей-інвалідів щонайменше на 70-180 осіб кожного року [22].

Ключовим питанням впровадження розширеного скринінгу новонароджених з використанням високопродуктивного і точного методу ТМС в Україні є відсутність у державних медико-генетичних лабораторіях сучасного аналітичного обладнання та допоміжної інфраструктури, а також фахівців-аналітиків з певним рівнем підготовки. ТМС – технічно складний метод, який вимагає використання коштовного вакуумного та хроматографічного обладнання, спеціального програмного забезпечення, реагентів з ізотопними мітками, високочистих газів, сервісного обслуговування з залученням закордонних фахівців, а також кваліфікованого персоналу. На теперішній час державної лабораторії, яка була б спроможна забезпечити аналітичну частину розширеного скринінгу новонароджених в масштабах хоча б одного міста, а не країни в цілому, не існує. Практичний досвід свідчить про те, що навіть за умов достатнього фінансування впровадження методу ТМС в практику аналітичних лабораторій триває декілька років.

### Перспективи впровадження розширеного неонатального скринінгу

На нашу думку, можливим шляхом оперативного впровадження розширеного скринінгу новонароджених може бути залучення приватної клініко-діагностичної лабораторії, яка виконує ТМС-аналізи в Україні, а не транспортує біоматеріал в закордонні лабораторії, та здатна виконувати весь комплекс досліджень першого (масового) етапу скринінгу, а також уточнюючу діагностику СХОП з використанням методів газової хроматографії/мас-спектрометрії, високоефективної рідинної хроматографії, визначення активності ферментів та молекулярно-генетичних досліджень.

Пошук такої лабораторії в Україні дав позитивні результати. Це дозволило розпочати у вересні 2017 року розробку Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні, яка базується на соціальному партнерстві наукових та медичних закладів, місцевої влади і бізнесу та передбачає залучення контрактної лабораторії, яка готова виконати аналітичну частину масового етапу скринінгу та подальшу уточнюючу діагностику СХОП з використанням сучасних високопродуктивних аналітичних методів. В основу даної Програми були покладені наступні принципи: (i) чіткий розподіл відповідальності виконавців, регламентований робочими процесами та процедурами скринінгу; (ii) електронний документообіг з фіксацією руху біоматеріалу від моменту відбору до видачі результатів лабораторних визначень, документування результатів їх експертної оцінки та прийнятого рішення стосовно подальших дій; (iii) документований зворотній зв'язок з замовником досліджень з повідомленням результатів та їх експертної оцінки; (iv) створення інформаційної бази даних для розрахунку граничних рівнів концентрацій маркерних сполук (cut-off) для української популяції з метою зниження кількості хибно-негативних та хибно-позитивних визначень.

В якості прототипу була обрана Програма скринінгу новонароджених Республіки Польща, з огляду на близьку до України кількість новонароджених (біля 400 000 на рік). На момент початку впровадження методу ТМС у 2006-2008 роках (пілотний етап) стан скринінгу був подібним, до існуючого в Украї-

ні: діагностувалися 3 спадкових хвороби (ФКУ, ВГ та муковісцидоз) силами 8 державних лабораторій (7 регіональних + центральна) з використанням імунофлуориметричного методу (один зразок крові – одне захворювання). У 2014 році перелік СХОП в Програмі скринінгу включав 27 нозологій, 24 з яких виявлялися методом ТМС двома лабораторіями – центральною (державною) та приватною (залученою за контрактом) [23].

Слід зазначити, що дублювання обладнання, процедур та процесів є базовим принципом забезпечення надійності будь яких систем, розрахованих на безперервне функціонування, до яких відноситься і неонатальний скринінг. З огляду на те, що тандемні мас-спектрометри – це високовакуумні прилади, які потребують декількох діб для виходу на робочий режим, резервні інструменти мають постійно знаходитись у робочому стані. Залучення контрактної лабораторії дозволяє оптимізувати витрати, оскільки резервні мас-спектрометри, звичайно, використовуються для виконання інших завдань і можуть бути переналаштовані і залучені до аналітичних процедур неонатального скринінгу протягом декількох годин.

### Мета і задачі Програми

Ініціаторами Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні виступає Національна академія медичних наук України, ВГО «Асоціація педіатрів України», ВГО «Асоціація неонатологів України», ДУ «ПАГ НАМН України» та регіональні лікувально-профілактичні заклади.

Мета Програми – розширення до 29 нозологій переліку спадкових хвороб обміну речовин, які виявляються у новонароджених та дітей старшого віку, забезпечення своєчасного медичного супроводу та лікування виявлених хворих, що дозволить знизити рівень неонатальної, малюкової і дитячої смертності та інвалідності. В рамках виконання програми передбачено скринінгову діагностику орфанних хвороб у новонароджених дітей на базі родопомічних та лікувально-профілактичних закладів населених пунктів в різних регіонах України, у разі виявлення патології – проведення фахового консультативного лікарського супроводу, катamnестичне спостереження, лікування та реабілітація хворих. Паралельно планується підготовка друкованих матеріалів та розповсюдження наукової інформації про важливість раннього виявлення і початку лікування СХОП.

Запропонована Програма є інноваційним проектом в Україні, яка базується на принципах і практиці скринінгу новонароджених ВООЗ (WHO Scientific Group on Screening for Inborn Errors of Metabolism / World Health Organization, 1968) та низки міжнародних Настанов та Методичних рекомендацій [24-26]. Перелік з 29 основних СХОП був рекомендований до обов'язкового включення в програми скринінгу новонароджених Американською колегією медичної генетики (ACMG Act Sheets and Confirmatory Algorithms) ще у 2005 році та був включений у більшість національних програм скринінгу новонароджених у розвинутих країнах [27].

### Реалізація запропонованої Програми дозволить:

- суттєво розширити кількість тяжких СХОП, які діагностуються у новонароджених та піддаються лікуванню при своєчасному виявленні;
- знизити рівень ранньої дитячої інвалідності та,

відповідно, загальної інвалідності населення;

- зменшити показники неонатальної, малюкової та дитячої смертності;

- створити систему документообігу щодо раннього скринінгу новонароджених, реєстрації та обліку хворих на СХОР шляхом впровадження сучасних інформаційних технологій та логістики із контрольованим зворотнім зв'язком;

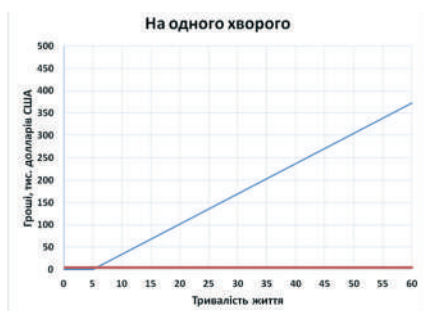
- створити інформаційну базу біохімічних даних української популяції для розрахунку граничних рівнів концентрацій маркерних сполук (cut-off);

- створити реєстр пацієнтів із СХОР з метою медико-генетичного консультування при утворенні сім'ї;

- скоротити бюджетні витрати на утримання і лікування інвалідів.

Раннє виявлення та своєчасний початок лікування надає шанс зберегти здоров'я та якість життя дітям з тяжкими спадковими хворобами обміну речовин. У короткостроковій перспективі виявлення та корекція спадкової патології дозволить покращити моральний та емоційний стан батьків і близьких дітей із СХОР; у довгостроковій перспективі – надасть можливість повноцінного життя хворим дітям, можливість реалізувати себе, стати економічно активним членом суспільства, а не споживачем соціальних ресурсів.

Очікуваний економічний ефект. На сьогодні в Україні утримання однієї дитини-інваліда в спеціалізованому інтернаті обходиться бюджету в 98 тис. грн./рік. Порівняння бюджетних витрат на утримання інвалідів та витрат на проведення розширеного скринінгу на СХОР свідчить про його високу економічну ефективність (рисунок №1).



**Рис.1. Фрагмент 1 – розрахункові бюджетні видатки на утримання одного інваліда на протязі життя (синя лінія) при не виявленні СХОР у новонародженого та витрати на проведення розширеного скринінгу на СХОР (червона лінія).**

**Фрагмент 2 – розрахункові бюджетні видатки на утримання групи інвалідів (перерахунок на кількість новонароджених в Україні у 2016 році) на протязі життя (синя лінія) при не виявленні СХОР у новонароджених та витрати на проведення розширеного скринінгу на СХОР, що спричиняють інвалідність.**

Згідно з даними, приведеними у звіті Міністерства охорони здоров'я Польщі за результатами виконання державної Програми неонатального скринінгу у 2015-2018 роках, пряма фінансова економія бюджетних коштів за рахунок зниження витрат на утримання і лікування інвалідів хворих лише на дві хвороби (ФКУ і ВГ) складає 107,44 млн. злотих на рік [23]. Слід зазначити, що крім ФКУ і ВГ нейрометаболічні порушення виникають при дефектах циклу сечовини та окислення жирних кислот, орґаноацидопатіях (IVA, GA I) лейцинозі, пропіонової та метилмалонової ацидеміях, гомоцистинурії, дефіциті біотинідази, галактоземії та ін. При цьому, неонатальна маніфістація гострої енцефалопатії виникає при близько 70% всіх вроджених помилок метаболізму, які мають гостру маніфестацію [29-31].

У США суспільний ефект неонатального скринінгу в першу чергу оцінюють не грошами, а збереженням для суспільства сумарним інтелектуальним потенціалом пацієнтів зі СХОР, який вимірюється в загальновідомих одиницях IQ. Згідно звіту Національного центру з проблем вроджених дефектів і порушень розвитку США за 2004 р. щорічне виявлення та своєчасне попередження розвитку недоумкуватості, тільки у 160 новонароджених з ВГ дозволяє зберегти 14 900 одиниць IQ. При цьому прямі і непрямі бюджетні витрати на утримання інвалідів (1,3 млн. доларів на одну людину впродовж 60 років життя) сумарно скоротились на 195 млн. дол., а з урахуванням вартості одиниці IQ в 13 тис. дол., загальна економія бюджету склала 391 млн. доларів з урахуванням тільки одного захворювання, тобто при витратах на скринінг ВГ в 20 млн. дол. річна економія коштів склала майже 400 млн. доларів [28].

Результати багатьох досліджень, виконаних в різних країнах свідчать, що витрати на реалізацію розширеного скринінгу новонароджених щонайменше в 5-10 разів нижче, ніж кошти, потрібні на утримання тієї кількості інвалідів, яка формується при непроведенні скринінгу [29].

Фінансування Програми планується здійснювати за рахунок коштів регіональних бюджетів, позабюджетних фондів, власних коштів батьків. Програма може охоплювати як всіх новонароджених в регіоні (за наявності відповідного фінансування за рахунок регіональних бюджетів), так і виключно новонароджених з високим генетичним ризиком (за умов обмеженого фінансування). При відсутності дієвої підтримки з боку регіональних бюджетів, фінансування Програми планується забезпечувати на комерційних засадах.

При плануванні витрат слід зважати, що при значній кількості аналізів (біля 100 000 на рік) вартість лише реагентів для визначення чотирьох показників імунофлуориметричним методом, який використовується у Державних медико-генетичних лабораторіях, може бути порівняна з вартістю визначення більше 50 показників методом ТМС.

Сфери відповідальності Виконавців. У ході реалізації Програми Виконавці будуть керуватися діючими нормативними документами МОЗ України, а також нормативними документами країн-членів Європейського Союзу, США, Канади та Австралійського Союзу відповідно до Наказу МОЗ України № 1422 від 29.12.2016 р., який регламентує використання сучасних, науково обґрунтованих підходів до розробки медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини.

Взаємні обов'язки виконавців Програми детально викладені у офіційному договорі між ДУ "ІПАГ імені ака-

деміка О.М. Лук'янової НАМН України" та аналітичної лабораторією, яка забезпечує визначення молекулярних маркерів СХОР методами тандемної мас-спектрометрії, газової та рідинної хроматографії, визначення активності ферментів та проведення молекулярно-генетичних досліджень, а також забезпечує логістичні процеси (транспортування біоматеріалу, IT-підтримка, електронний документообіг). Залучення медичних установ до співпраці в рамках Програми буде виконуватися на підставі окремих 3-сторонніх договорів.

Сфери відповідальності Виконавців будуть розподілені наступним чином:

ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»:

- Клінічна діагностика розширеного переліку СХОР з 29 нозологій відповідно до Наказів МОЗ України № 919 від 30.12.2015 р.; № 731 від 29.06.2017 р., та ін., а також документів International Society for Neonatal Screening (<https://www.isns-neoscreening.org>), CDC (<https://www.cdc.gov/newborn-screening>), та Clinical and Laboratory Standards Institute (<https://clsi.org/standards/products/newborn-screening>)).

- Організація та проведення діагностики, лікування по подальшого супроводу дітей із СХОР у Відділенні метаболічних захворювань ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

- Активна співпраця з медичними установами – співвиконавцями Програми, координація їх діяльності по діагностиці, лікуванню та подальшому супроводу дітей із СХОР.

- Організація науково-консультативного супроводу дітей з виявленими біохімічними ознаками СХОР в рамках програми катamnестичного спостереження та реабілітації дітей з перинатальною патологією.

- Організація навчання лікарів педіатрів, неонатологів, дитячих хірургів, лікарів загальної практики-сімейної медицини з проблем СХОР на циклах тематичного удосконалення, інформації та стажування.

- Проведення санітарно-освітньої роботи серед населення, спрямованої на поширення знань про СХОР та важливість їх своєчасної ранньої діагностики і лікування.

- Аналіз частоти випадків виявлення СХОР та ефективності виконання Програми.

- Активна співпраця з національними та закордонними медичними та науковими установами, які спеціалізуються на діагностиці та лікуванні орфанних захворювань.

Аналітична лабораторія:

- Організація та забезпечення лабораторної діагностики СХОР на першому (масовому) етапі розширеного неонатального скринінгу методом ТМС, а також виконання лабораторних досліджень при проведенні уточнюючої діагностики з використанням сучасних методів газової хроматографії/мас-спектрометрії, високоефективної рідинної хроматографії, визначення активності ферментів та молекулярно-генетичних досліджень.

- Логістичне та матеріальне забезпечення відбору та транспортування біоматеріалу в центральну лабораторію.

- Впровадження надійної системи внутрішнього та зовнішнього контролю якості лабораторних тестів.

- Організація належного електронного документообігу та зворотного документованого зв'язку з відповідальними лікарями-генетиками, неонатологами, педіатрами та лікарями інших спеціальностей у медичних установах-співвиконавцях Програми, а також батьками дітей.

Участь партнерів з Євросоюзу. В ході попередньої

роботи над Програмою були налагоджені контакти з Інститутом матері та дитини (IMiD, Варшава, Польща). Досягнута домовленість з IMiD стосовно стажування лікарів (фахівців-аналітиків та фахівців-генетиків) в діючих лабораторіях на робочих місцях, надання методичної, консультативної та практичної допомоги в реалізації запропонованої Програми в Україні. Погоджена можливість залучення лабораторій Відділу скринінгу новонароджених IMiD щодо підтверджуючої діагностики СХОР у складних випадках, а також до проведення зовнішнього контролю якості визначення біохімічних маркерів СХОР.

Укладено угоду з Центром трансферу медичних технологій Познанського медичного університету (м. Познань, Польща) стосовно стажування фахівців, співпраці у постановці та валідації біоаналітичних методів визначення біохімічних маркерів СХОР, впровадження сучасного обладнання та медичних протоколів, аудиту та підтвердження якості досліджень.

Терміни виконання Програми. Виконання підготовчого етапу Програми було розпочато на весні 2018 року. Станом на грудень 2018 р. виконано та завершується виконання наступних дій:

- Навчальний тренінг міжрегіональної групи лікарів-неонатологів на робочих місцях у Відділенні скринінгу новонароджених Інституту матері та дитини (Варшава, Польща, з 12.10.2018 по 25.10.2018).

- Закупівля і монтаж аналітичного та допоміжного обладнання для проведення першого (масового) етапу скринінгу та подальшої уточнюючої діагностики.

- Закупівля реагентів та розхідних матеріалів. Відпрацювання аналітичних методів. Утворення логістичної структури доставки біоматеріалу.

- Закупівля, налагодження та тестування спеціального програмного забезпечення, об'єднання лікувально-профілактичних установ, залучених до Програми, в комп'ютерну мережу.

- Організоване Відділення метаболічних захворювань в ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Заплановані дії на 2019 рік:

- Підвищення кваліфікацій лікарів за напрямком «біохімічна діагностика порушень метаболізму».

- Затвердження АМНУ науково-дослідницької роботи по Програмі удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин.

- Затвердження методичних та клініко-лабораторних документів, які регламентують виконання розширеного скринінгу на 29 спадкових хвороб обміну речовин, що розроблялися Виконавцями Програми протягом 2018 р.

- Запуск пілоотної частини Програми у 5 регіонах: м. Київ, Київська область, Луганська та Донецька області та м. Чернівці – запланований у квітні 2019 р.

Розширення Програми по всій території України планується завершити наприкінці 2020 року.

Законодавча база та підтримка Уряду. Згідно з Законом України № 2461 від 15.04.2014, та Наказами МОЗУ № 778 від 27.10.2014, № 919 від 30.12.2015 та № 731 від 29.06.2017, «Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування», включає більше, ніж 60 СХОР.

Необхідність впровадження в нашій країні розширеного неонатального скринінгу активно обговорю-

ється в спеціальних медичних виданнях і добре відома в Уряді та Міністерстві охорони здоров'я України, на офіційному сайті якого 21 грудня 2018 р. були запропоновані для публічного обговорення зміни до постанови Кабінету Міністрів України від 30 травня 2018 р. № 427, які стосуються виявлення новонароджених з спадковими захворюваннями та своєчасного попередження розвитку інвалідизації дитячого населення країни та забезпечення, починаючи з 1 січня 2020 р., безоплатного проведення розширеного неонатального скринінгу. Існуючий перелік СХОР з чотирьох захворювань, які виявляються на теперішній час, планується розширити до 22 [22].

З огляду на необхідність вирішення комплексу фінансових, технічних, біоаналітичних, логістичних та IT-питань у масштабі цілої країни, короткі терміни впровадження розширеного скринінгу новонародже-

них є певним викликом.

Від лица ініціаторів та співвиконавців запропонованої Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні ми заявляємо про підтримку запропонованих змін до зазначеної постанови Кабінету Міністрів України та виражаємо готовність співпрацювати з закладами в тій формі, яку запропонує Міністерство охорони здоров'я України. Сподіваємося, що наш досвід станеться у нагоді.

Очікувана допомога з боку Уряду стосовно підтримки запропонованої нами Програми стосується розпорядження Кабінету Міністрів та Міністерства охорони здоров'я України до органів місцевого самоврядування про всебічну підтримку Програми та практичну допомогу в її реалізації у регіональних закладах охорони здоров'я та родопомічних установах.

### Література

1. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році / Статистичний збірник Державної служби статистики України. Київ, 2018. 109 с. ([http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat\\_u/2018/zb/06/zb\\_zoz\\_17.pdf](http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2018/zb/06/zb_zoz_17.pdf)).
2. Антипкін ЮГ., Волосовець ОП., Майданник ВГ., Березенко ВС., Моїсеєнко РО., Виговська ОВ. та ін. Стан здоров'я дитячого населення - майбутнє країни (частина 2). Здоров'яє ребенка. 2018; 13, № 2: 142-52. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd\\_2018\\_13\\_2\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2018_13_2_3)
3. Пасієшвілі НМ. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах перинатального центру та шляхи її зниження. Science Rise. 2016;1(3):37-43. doi: 10.15587/2313-8416.2016.59267.
4. Знаменская ТК. Приоритетные направления развития перинатальной службы в Украине. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2011;1(2):6-11.
5. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Поліграф плюс; 2012. Могилевкіна ІА. Аудит перинатальних потерь в усовершенствовании перинатальной помощи в Украине; с. 298-302.
6. Горовенко НГ, Россоха ЗІ, Подольська СВ. Роль спадкових факторів у розвитку перинатальної патології новонароджених. Сучасна педіатрія. 2007:162-7.
7. 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):142-62. doi: 10.3109/10408363.2013.847896.
8. Cornel M, Rigter T, Weinreich S, et al. Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union. EU Network of experts on newborn screening 06.01.2012.
9. Olpin SE. The metabolic investigation of sudden infant death. Ann Clin Biochem. 2004;41(4):282-93. doi: 10.1258/0004563041201473.
10. Мавропуло ТК. Вроджені порушення метаболізму у новонароджених – необхідність скринінгу. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2014;4(4):97-102.
11. Mohamed S. Recognition and diagnostic approach to acute metabolic disorders in the neonatal period. Sudan J Paediatr. 2011;11(1):20-8.
12. Enns GM. Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Laboratory Investigations. Neoreviews [Internet]. 2001[cited 2018 Dec 15];2(8):e192-e200. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/content/2/8/e192>
13. Weiner DL. Inborn Errors of Metabolism. Drugs and Diseases [Internet]. 2017 [updated 2017 Sep 20; cited 2018 Oct 29]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/804757-overview>
14. Мельник ПС, Слабкий ГО, Дзюба ОМ, Чепелевська ЛА, Кудренко МВ, редактори. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік [Інтернет]. Київ; 2017 [цитовано 2018 Гру 27]. 516 с. Доступно: <http://www.uiph.kiev.ua/download/Vidavnicтво/Shchorichna%20dopovid/%D0%A9%D0%BE%D1%80%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B0%20%D0%B4%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D0%B2%D1%96%D0%B4%D1%8C.2017.pdf>
15. Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR, et al. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system – executive summary. Pediatrics [Internet]. 2006[cited 2018 Dec 25]; 117(3): S296-307. Available from: [http://pediatrics.aappublications.org/content/117/Supplement\\_3/S296](http://pediatrics.aappublications.org/content/117/Supplement_3/S296)
16. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. Inborn Metabolic Diseases. - 5th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. Wilcken B, Rinaldo P, Matern D. Newborn screening for inborn errors of metabolism. p.76-86.
17. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. Health Technol Assess[Internet]. 2004[cited 2018 Dec 25]; 8(12):1-121. Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta8120#/full-report> doi: doi.org/10.3310/hta8120
18. Adaway JE, Keevil BG, Owen LJ. Liquid chromatography tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. Ann Clin Biochem. 2015;52(1):18-38. doi: 10.1177/0004563214557678.
19. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization. 1968. 163p.
20. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. J Inherit Metab Dis. 2012;35(4):603-11. doi: 10.1007/s10545-012-9483-0.
21. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich SS et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2 - From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. J Inherit Metab Dis. 2012;35(4):613-25. doi: 10.1007/s10545-012-9484-z.
22. Громадське обговорення на сайті МОЗУ Проекту постанови Кабінету Міністрів України «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 30 травня 2018 р. № 427» (<http://moz.gov.ua/article/public-discussions/proekt->

postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-pro-vnesennja-zmin-do-postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-vid-30-travnja-2018-r--427).

23. Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018 [Internet]. Ministerstwo Zdrowia: Serwis polskiego rządu; 2018[updated 2018 Oct 18; cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce>

24. Martinez-Morillo E., Garcia B.P., Alvarez Menendez F.V. Challenges for worldwide harmonization of newborn screening programs // *Clinical Chemistry*. 2016; 62(5): 689-98.

25. Newborn Screening Information [Internet]. National Newborn Screening and Global Resource Center; 2016[updated 2014 Nov 03; cited 2019 Jan 25]. Available from: <http://genes-r-us.uthscsa.edu/>

26. Hinton C., Feuchtbaum L., Kus C. et al. What questions should newborn screening long-term follow-up be able to answer? A statement of the US Secretary for Health and Human Services Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children // *Genetics in Medicine*. 2011;13(10):861-65.

27. Hinton CF, Feuchtbaum L, Kus CA, Kemper AR, Berry SA, Levy-Fisch J, et al. What questions should newborn screening long-term follow-up be able to answer? A statement of the US Secretary for Health and Human Services Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. *Genet Med*. 2011;13(10):861-5. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182209f09.

28. ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001[cited 2018 Oct 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55832/> Economic Costs Associated with Mental Retardation, Cerebral Palsy, Hearing Loss, and Vision Impairment – United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(3):57-9.

29. Матулевич СА. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-генетической помощи населению [автореферат]. Москва; 2009. 45с.

30. Гречанина ЕЯ, Хоффманн Г, Богатырева РВ, Волосовец АП. Медицинская генетика: учебник. Київ: Медицина. 2010. 552 с.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ ШАГИ  
ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ  
НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА  
ВЕЩЕСТВ У НОВОРОЖДЕННЫХ  
И ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА В УКРАИНЕ**

*Ю.Г. Антипкин, Т.К. Знаменская,  
А.В. Воробьева, И.Э. Кузнецов\*,  
А.А. Дженчако\**

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

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

**Резюме.** Уровень детской смертности в Украине прогрессивно снижается в течение последнего десятилетия, но остается очень высоким по сравнению со странами Европейского Союза. Показатель смертности младенцев первого года жизни в Украине в 2,5-3 раза выше, чем в странах ЕС, при этом уровень смертности новорожденных в течение первого месяца жизни превышает средневропейский в 6,6 раз. Это свидетельствует о существенном отставании нашей страны во внедрении современных стандартов оказания медицинской помощи, как беременным женщинам, так и новорожденным с использованием современных методологий диагностики и лечения.

Одним из наиболее эффективных направлений деятельности, которая обеспечила существенное снижение уровня детской смертности и инвалидности в развитых странах мира, стало внедрение расширенного массового скрининга новорожденных с целью выявления наследственных болезней обмена веществ (НБО) – орфанных заболеваний, которые возникают вследствие генетических дефектов ферментов. Наличие НБО, как правило, не удается установить при врачебном осмотре новорожденных из-за отсутствия клинических симптомов. Диагностируют НБО двумя способами: (i) по клиническим проявлениям в форме «катастроф неонатального периода» и синдрома внезапной смерти младенцев, (ii) по

**PRACTICAL STEPS TO IMPROVE  
THE DIAGNOSTICS OF INHERITED  
METABOLIC DISEASES  
IN NEWBORNS AND OLDER  
CHILDREN IN UKRAINE**

*Yu.G. Antipkin, T. K. Znamenskaya,  
O.V. Vorobyova, I.E. Kuznetsov\*,  
A.A. Dzhenchako\**

**SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and  
Gynecology named after academician  
O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine"  
(Kiev, Ukraine)**

**Clinical-Diagnostic Center «Pharmbiotest»\*  
(Rhubizhne, Ukraine)**

**Summary.** The infant mortality rate in Ukraine has been progressively decreasing over the past decade, but remains very high compared with the countries of the European Union. The mortality rate of infants in the first year of life in Ukraine is 2.5–3 times higher than in the EU countries, while the mortality rate of newborns during the first month of life exceeds the average European level by 6.6 times. This indicates a significant backlog of our country in the implementation of modern standards of medical care for both pregnant women and newborns using modern diagnostic and treatment methodologies.

One of the most effective way that allowed to reduce significantly infant mortality and disability rates in the developed countries of the world proved to be introduction of expanded newborn screening as a tool of early detection of wide spectrum of inherited metabolic disorders (IMD) – orphan diseases caused by genetic defects of particular enzymes leading to alterations in specific metabolic pathways. As a rule, IMDs occurrence cannot be established during medical examination of newborns due to the absence of clinical symptoms. Therefore, IMDs are diagnosed in two ways: (i) with clinical manifestation in the form of “neonatal catastrophes” and/or sudden infant death syndrome, (ii) according to the results of a biochemical examination of the blood of all (asymptomatic) newborns (i.e. screening). Delays or errors in the diagnosis of these diseases often

результатам биохимического обследования крови новорожденных (скрининга). Задержка или ошибки в диагностике этих заболеваний часто приводят к необратимым повреждениям многих органов и, в первую очередь, головного мозга (неврологические нарушения, психическое регресс, слабоумие).

Неонатальный скрининг – измерение в крови новорожденных концентраций определенного набора веществ, характеризующих ключевые процессы белкового, углеводного и липидного обмена с целью раннего выявления и начала лечения детей с НБО и предотвращения их инвалидизации было начато в 60-х годах прошлого века в США с одной болезни – фенилкетонурии. Сегодня программы неонатального скрининга внедрены более, чем в 50 странах мира и обеспечивают диагностику более 45 НБО. Значительное (в 8-10 раз) расширение количества НБО, которые могут быть обнаружены при исследовании высушенных на фильтровальной бумаге пятен крови, стало возможным благодаря внедрению высокопроизводительного метода тандемной масс-спектрометрии (ТМС) в конце 90-х годов прошлого века. В отличие от иммунофлуориметрического метода, который позволяет определять один показатель в одной пробе крови, ТМС позволяет измерять концентрации нескольких десятков веществ в одной пробе крови.

В настоящее время в Украине скрининг новорожденных ведется по 4-м заболеваниям: фенилкетонурии, врожденному гипотиреозу, адреногенитальному синдрому и муковисцидозу с использованием низкопродуктивного иммунофлуориметрического метода. В отдельных случаях расширенный скрининг новорожденных с использованием метода ТМС выполняется на коммерческой основе в зарубежных лабораториях. При этом, согласно Закону Украины № 2461 «Об обеспечении профилактики и лечения редких заболеваний» от 15.04.2014, и Приказов МОЗ Украины № 778 от 27.10.2014, № 919 от 30.12.2015 и № 731 от 29.06.2017, «Перечень редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни больных или их инвалидизации и для которых существуют признанные методы лечения» включает более 60 наследственных болезней обмена веществ. Это свидетельствует о значительном отставании нашей страны в вопросе, который, кроме этического и медицинского, имеет важное социальное и экономическое значение.

Ключевым вопросом внедрения расширенного скрининга новорожденных с использованием высокопроизводительного и точного метода ТМС в Украине является отсутствие в государственных медико-генетических лабораториях современного аналитического оборудования и вспомогательной инфраструктуры, а также специалистов-аналитиков с достаточным уровнем подготовки. ТМС – технически сложный метод, требующий использования дорогостоящего вакуумного и хроматографического оборудования, специального программного обеспечения, реагентов с изотопными метками, высокочистых газов, сервисного обслуживания с привлечением иностранных специалистов, а также квалифицированного персонала.

Учитывая наличие частной клинико-диаг-

lead to irreversible damage of many organs, first of all, the brain (neurological deficits, mental retardation, oligophrenia). Newborn screening – measurement in dried blood spots, sampled in asymptomatic newborns, concentrations of a specific set of substances which characterize key processes of protein, carbohydrate and lipid metabolism as a tool of early IMDs identification and prompt treatment initiation of affected children to prevent metabolic decompensation episodes and disability development was started in the 1960s in the United States with just one disease – phenylketonuria.

By now, newborn screening programs have been implemented in more than 50 countries of the world and provide diagnostics of more than 45 IMDs. A significant (8–10 times) expanding the spectrum of IMDs that can be detected upon examination of dried blood spots on filter paper has been achieved by application of a high-throughput quantitative bioanalysis method – tandem mass spectrometry (TMS) in the late 1990s. Unlike routinely applied immunofluorimetric method allowing to measure just one biochemical agent in one blood sample, TMS allowed to analyze concentrations of several dozen substances in one dried blood spot.

Currently, in Ukraine newborn screening is carried out for 4 diseases: phenylketonuria, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, and cystic fibrosis using the low-throughput immunofluorimetric method. In some cases, expanded newborn screening using TMS method is performed on a commercial basis in foreign laboratories. At the same time, according to the Law of Ukraine No. 2461 “On ensuring the prevention and treatment of rare diseases” dated April 15, 2014, and the Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 778 dated 10.27.2014, No. 919 dated December 30, 2015, and No. 731 dated June 29, 2017, “The list of rare (orphan) diseases, that lead to a reduction of patient’s lifespan or their disability, and for these diseases there are well-established methods of treatment” comprises more than 60 inherited metabolic disorders.

This indicates a significant backlog of our country in the issue of not only ethical and medical significance, but great social and economic importance.

The key issue of the expanded newborn screening implementation using high-throughput and accurate TMS method in Ukraine is the absence of modern analytical instruments and supplementary equipment in the state medico-genetic laboratories, as well as analysts with sufficient level of training. TMS is a technically complex method based on application of expensive vacuum and chromatographic equipment, special software, isotopic labeling reagents, high-purity gases, instruments maintenance with the aid of foreign experts, as well as qualified lab staff.

Such private clinical diagnostic laboratory, where TMS-measurements are performed routinely at site and biomaterials are not transferred abroad exists in Ukraine. This laboratory is capable to perform the full range of measurements at the initial stage of newborn screening (TMS-analysis) and the secondary confirmatory testing using gas-chromatography/mass-spectrometry (GC/MS) and high performance liquid chromatography (HPLC) methods, as well as enzymes activity assessment and molecular-

ностической лаборатории, выполняющей ТМС-анализы в Украине, а не транспортирующей биоматериал в зарубежные лаборатории, способной выполнять весь комплекс исследований первого (массового) этапа скрининга, а также уточняющую диагностику НБО с использованием методов газовой хроматографии/масс-спектрометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, определение активности ферментов и молекулярно-генетические исследования, в сентябре 2017 была начата разработка Программы усовершенствования диагностики наследственных болезней обмена веществ у новорожденных и детей старшего возраста в Украине. Инициаторами этой Программы являются Национальная академия медицинских наук Украины, ВОО «Ассоциация педиатров Украины», ВОО «Ассоциация неонатологов Украины», ГУ «ИПАГ имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины», медицинские университеты и региональные лечебно-профилактические учреждения.

Цель Программы – расширение до 29 нозологий перечня наследственных болезней обмена веществ, диагностируемых у новорожденных и детей старшего возраста, обеспечение своевременного медицинского сопровождения и лечения выявленных больных, что позволит снизить уровень неонатальной, младенческой и детской смертности и инвалидности. Программа базируется на следующих принципах: (i) четкое распределение сфер ответственности исполнителей, регламентированных рабочими процессами и процедурами скрининга; (ii) электронный документооборот с фиксацией движения биоматериала от момента отбора до выдачи результатов лабораторных измерений, документирование результатов их экспертной оценки и принятого решения относительно дальнейших действий; (iii) документированная обратная связь с заказчиком исследований с целью сообщения результатов и их экспертной оценки; (iv) создание информационной базы данных для расчета предельных уровней концентраций маркерных соединений (cut-off) для украинской популяции с целью снижения количества ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

Финансирование Программы планируется осуществлять за счет средств региональных бюджетов, внебюджетных фондов, собственных средств родителей.

Выполнение подготовительного этапа Программы было начато весной 2018 года. Запуск пилотной части Программы в 5 регионах: Киев, Киевская область, Луганская и Донецкая области и г. Черновцы, - запланирован в апреле 2019. Расширение Программы по всей территории Украины планируется завершить в конце 2020 года.

**Ключевые слова:** наследственные болезни обмена веществ; расширенный скрининг новорожденных; тандемная масс-спектрометрия; биохимические маркеры врожденных нарушений обмена; снижение уровня детской смертности и инвалидности; практические шаги.

genetic studies. On the basis of reached agreement in September 2017 it was started the development of the Program of improving the diagnostics of inherited metabolic diseases in newborns and older children in Ukraine. This Program has been initiated by the National Academy of Medical Sciences of Ukraine with the participation of “Association of Pediatricians of Ukraine” and “Association of Neonatologists of Ukraine”, as well as membership of the “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine”, medical universities and regional health-care providers.

The purpose of the Program is to expand up to 29 the list of inherited metabolic disorders to be diagnosed in newborns and older children that allows early start of treatment and follow-up of affected patients. Wide implementation of the Program allows reducing the levels of neonatal, infant and child mortality and disability.

The Program is based on the following principles: (i) a clear distribution of the responsibilities between participants considering newborn screening procedures and processes;

(ii) implementation of electronic document management system to register transferring of biomaterial from the moment of sampling to presentation of laboratory measurement results, it's expert evaluation and medical recommendations for further actions; (iii) documented customer feedback to report the results and it's expert evaluation; (iv) creation of the database for calculating the threshold concentrations of biochemical markers and its' ratios (cut-off) for the Ukrainian population in order to reduce the number of false-negative and false-positive results.

Financing of the Program have relied on funding of regional budgets, extra-budgetary funds and own funds of parents.

The implementation of the preparatory phase of the Program was launched in Spring, 2018. The launch of the pilot part of the Program in 5 regions: Kiev, Kiev Region, Lugansk and Donetsk Regions, and the city Chernivtsi is scheduled for April 2019. The program is planned to be expanded throughout Ukraine at the end of 2020.

**Keywords:** Inherited Metabolic disorders; Expanded Newborn Screening; Tandem Mass spectrometry; Biochemical Markers of Inherited Metabolic Disorders; Reduction of Infant Mortality and Disability, Practical Steps.

**Контактна інформація:**

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)

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

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

**Контактна адреса:** вул. Рибальська, буд.11, кв. 44, м.Київ, 01011, Україна

**Контактний телефон:** +380674038120

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

**Контактная информация:**

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

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

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

**Контактный адрес:** ул. Рибальская, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.

**Контактный телефон:** +380674038120.

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

**Contact Information:**

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

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

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

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

**Contact phone:** +380674038120

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

© Ю.Г. Антіпкін, Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова,  
І.Е. Кузнецов, О.О. Дженчако, 2019

© Yu.G. Antipkin, T.K. Znamenska, O.V. Vorobyova,  
I.E. Kuznetsov, A.A. Dzhenchako, 2019

Надійшло до редакції 01.01.2019  
Підписано до друку 27.02.2019

---



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

УДК: 616:813-005.1-053.32:616-036.86./88-084  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.2

ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВІ КРОВОВИЛИВИ  
В НЕОНАТОЛОГІЇ: ПРОГНОЗУВАННЯ  
ВИНИКНЕННЯ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ  
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

*О.М. Ковальова, В.І. Похилько,  
Н.С. Артёмова, Ю.І. Чернявська,  
А.В. Слюсарєва*

Українська медична стоматологічна академія  
(м. Полтава, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Важкі внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) у дітей, що народжені передчасно, залишаються значимою проблемою неонатальних стаціонарів та відділень інтенсивної терапії всього світу. Частота розвитку ВШК III – IV ступеню серед дітей з гестаційним віком менше 32 тижні становить 25 %, рівень смертності серед передчасно народжених малюків з ВШК IV ст. – до 60%. Попередні дослідження свідчать про сталі показники летальності новонароджених з важкими ВШК в Полтавській області упродовж 2009-2017 рр., вони залишаються досить високими як серед дітей з масою тіла при народженні <1000 г, так і серед дітей з вагою 1000-1499 г та значно вищими за показники розвинених країн світу. Незважаючи на чисельну кількість багатогранних клінічних досліджень, присвячених проблемі внутрішньошлуночкового крововиливу, досі залишаються не зрозумілими та дискусійними причини, фактори ризику, а також прогнозування летальних випадків у дітей, що народжені передчасно, з наявними ВШК важких ступенів.

**Мета роботи:** визначити достовірні фактори ризику виникнення летального випадку серед передчасно народжених немовлят з ВШК та розробити прогностичну модель летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими ВШК.

**Матеріали та методи виконання.** Проведено мультицентрове дослідження, в яке включено дітей з III та IV ступінь ВШК за класифікацією Papile під час нейросонографічного дослідження, проведеного до 3 доби життя. Група дослідження становила 76 передчасно народжених дітей: 40 немовлят (маса тіла при народженні 903,72±56,61 г; ГВ 26,15±0,34 тижні), які померли, та 36 немовлят (маса тіла 1187,3±58,0 г, ГВ 28,09±0,37 тижні), які вижили. Проведено визначення факторів ризику, які достовірно асоціюються з розвитком летальних випадків у новонароджених з ВШК. Для ідентифікації факторів, що достовірно асоціюються з розвитком ВШК у передчасно народжених, проведено простий логістичний регресійний аналіз, отримані дані стали ґрунтовним інструментом для розроблення прогностичної моделі з використанням множинного логістичного аналізу та подальшим оцінюванням операційних характеристик за допомогою пакету прикладних програм STATA 11.0.

**Результати дослідження.** Передчасно народжені діти з ВШК, перебіг захворювання у яких завершився летальним випадком, мали значно менший гестаційний вік ( $p=0,001$ ) та масу тіла при народженні ( $p=0,003$ ), ніж передчасно народжені, які вижили. При проведенні простого регресійного аналізу виявлена наявність асоціацій між виникненням летального випадку та ГВ (ВШ=0,66;  $p=0,01$ ); інтубацією трахеї (ВШ 0,4;  $p=0,055$ ); введенням сурфактанту у пологовій залі (ВШ 0,16;  $p=0,025$ ); сепсисом (ВШ 3,2;  $p=0,027$ ), важким РДС (ВШ 8,1;  $p=0,001$ ), набутим інфікуванням, про що свідчить зв'язок з рівнем СРБ (ВШ 2,45;  $p=0,072$ ), кількістю лейкоцитів (ВШ 1,1;  $p=0,01$ ) та тромбоцитів (ВШ 0,99;  $p=0,007$ ) на 6 добу життя.

Побудована прогностична модель розвитку летальних випадків, у яку включено наступні змінні: інтубацію під час реанімації, важкий РДС, кількість лейкоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ ) та тромбоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ ) на 6 добу життя, має чутливість – 71,4 %, специфічність – 100,0 %, позитивне предиктивне значення – 100 %, негативне предиктивне значення – 76 % та площу під ROC-кривою – 0,9373.

**Висновки.** Прогностична модель розвитку летальних наслідків у новонароджених з ВШК, яка включає: інтубацію під час проведення реанімаційних заходів ( $\beta=-4,16$ ), наявність у дитини важкого РДС ( $\beta=4,4$ ), рівень тромбоцитів ( $\beta=-0,02$ ) та рівень лейкоцитів ( $\beta=0,11$ ) на 6 добу після народження має високі операційні характеристики, що дозволяє рекомендувати до використання дану модель в практичній неонатології.

**Ключові слова:** внутрішньошлуночкові крововиливи; передчасно народжена дитина; летальність; прогнозування летальних випадків

### Вступ

Внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) є одним з основних ускладнень у передчасно народжених дітей, які становлять значну проблему в неонатальних стаціонарах у всьому світі. Протягом останніх п'яти років проведено декілька досліджень, які повідомили

про сталу частоту виникнення даної патології у всьому світі, що становила від 20 до 40 % в різних країнах [1-6]. Не дивлячись на те, що деякі клініки повідомляють про зменшення частоти за рахунок вдосконалення алгоритмів виходжування та лікувального супроводу передчасно народжених дітей [7,8], ВШК залишаються однією з

головних причин виникнення летальних випадків у передчасно народжених дітей в неонатальному стаціонарі. Оприлюднені нами попередні дослідження свідчать, що тільки в Полтавській області протягом останнього десятиріччя на тлі стабільно високих показників захворюваності на ВШК тяжкого ступеню серед дітей з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні середній показник летальності при даній патології становив 46,0%, та 63,2% відповідно [9, 10].

Безсумнівно, великі перинатальні клініки, які мають багаторічний досвід виходжування передчасно народжених дітей, звітують про значно нижчу частоту розвитку ВШК [7,11] та частоту виникнення летальних випадків від зазначеної патології [6, 13]. Так, наприклад, перинатальне відділення в Ульме (Німеччина) звітує про низький рівень частоти виникнення летальних випадків - 1,44% [14].

Практикуючим лікарям важливо розуміти причини збільшення показників летальності та визначити фактори, які будуть мати безпосередній вплив на погіршення прогнозу передчасно народжених малюків з ВШК з метою прогнозування виникнення фатального фіналу та розуміння патогенетичних інструментів впливу для предикції летальних випадків, проте на сьогодні існує тільки невелика кількість досліджень відносно причин та характеру уражень нервової системи. Добре відомо, що показники летальності залежать від гестаційного віку, проте наявна обмежена кількість досліджень, які б пояснювали причини збільшення цього показника [5-7].

З огляду на те, що наразі в Україні проводяться поодинокі дослідження, які мають на меті вивчення несприятливих наслідків важких ВШК та зниження їх частоти у передчасно народжених дітей, спираючись на досвід інших авторів [12,13], необхідно прийняти рішення відносно впровадження ініціативи щодо зниження частоти виникнення летальних випадків у передчасно народжених дітей з ВШК тяжкого ступеню.

**Мета і завдання дослідження:** визначити достовірні фактори ризику збільшення показника летальності серед передчасно народжених немовлят з ВШК та розробити модель прогнозування виникнення летальних випадків у передчасно народжених дітей.

#### Матеріали та методи

Проведено мультицентрове дослідження, в яке

включено 76 передчасно народжених дітей (хлопчиків – 40 [52,6%], дівчаток 36 [47,4%]), які лікувалися в акушерських та дитячих лікувальних установах Полтавської області упродовж 2013-2017 рр. Критеріями відбору дітей до групи дослідження стали: гестаційний вік менше 34 тижнів, маса тіла при народженні менша 2000 г. Фактори виключення: наявність вроджених аномалій розвитку, маса новонародженого більше 1500 г при народженні, підтверджена TORCH-інфекція, діти з двієнь, одна дитина з яких померла. Для ідентифікації факторів ризику, які достовірно асоціюються з розвитком летальних наслідків у передчасно народжених немовлят з важкими ВШК, було сформовано дві групи. У першу увійшли діти з важкими ВШК, які вижили (n=36), у другу групу – діти, які померли (n=40). Діагностували наявність ВШК шляхом проведення новонародженим нейросонографії.

Для ідентифікації достовірних факторів ризику використовували покровий логістичний регресійний аналіз. На першому етапі встановлено фактори ризику, які з достовірністю  $p < 0,1$  асоціювалися з летальними наслідками. На наступному етапі поступово виключено фактори ризику, які при множинному логістичному регресійному аналізі не асоціювалися з летальними наслідками у передчасно народжених дітей з важкими ВШК ( $p > 0,05$ ). Для кожного з потенційних факторів ризику визначено відношення шансів 95% довірчий інтервал (ВШ; 95% ДІ). Після ідентифікації достовірних факторів ризику розроблена прогностична модель за допомогою множинного логістичного аналізу з подальшим оцінюванням операційних характеристик зазначених моделей та виявлення з них моделі з найбільшим коефіцієнтом С (площею над ROC кривою) за допомогою пакету прикладних програм STATA 11.0. Аналіз операційних характеристик прогностичної моделі включав: розрахунки чутливості, специфічності, позитивного предиктивного значення, негативного предиктивного значення та побудови ROC-кривої з розрахунками площі над нею.

#### Результати та їх обговорення

Вивчення демографічних характеристик дітей в досліджуваних групах показало, що гестаційний вік та маса тіла при народженні у дітей, які померли, є значно нижчими, ніж у новонароджених, які вижили (табл. 1).

Таблиця 1

#### Демографічні характеристики новонароджених дітей обстежених груп

Показники	Перша група (n=36)	Друга група (n=40)	p	ВШ (95% ДІ)	p
Гестаційний вік (тижн.); M±m	28,09±0,37	26,15±0,34	0,0003	0,66 (0,51-0,85)	0,001
Маса тіла (г); M±m	1187,3±58,6	903,72±56,61	0,0009	1,0 (0,996-1,0)	0,003
Центиль (од); M±m	52,59±3,78	46,82±3,95	0,299	0,99 (0,97-1,01)	0,296
Стать жіноча; n (%)	17 (47,2)	19 (47,5)	0,981	1,01(0,41-2,49)	0,981

Аналізуючи термін виникнення летального випадку в досліджуваній групі виявлено, що медіана доби ВШК-індукованої смерті передчасно народжених дітей становила 11-ту постнатальну добу, що є свідченням того, що у передчасно народжених дітей важкий ступінь ВШК є

захворюванням, яке значно погіршує їх стан у ранньому неонатальному періоді та є причиною смерті [2,15]. Тому нами були розглянуті фактори, які б могли погіршити прогноз перебігу ВШК в ранньому неонатальному періоді, призводячи до смерті новонародженого (табл. 2).

Таблиця 2

**Асоціації між материнськими, акушерськими, антенатальними чинниками та виникненням летальних випадків у передчасно народжених дітей з ВШК III – IV ст.**

Фактори ризику (так, ні)	Перша група (n=36)	Друга група (n=40)	p	ВШ (95% ДІ)	p
Материнські стани та акушерський анамнез:					
Захворювання серцево-судинної системи, n (%)	1 (2,78)	4 (10,0)	0,205	3,89 (0,41-36,54)	0,235
Захворювання нирок; n (%)	1 (2,78)	3 (7,50)	0,357	2,84 (0,28-28,59)	0,376
Метаболічний синдром; n (%)	3 (8,3)	2 (5,0)	0,460	0,44 (0,007-8,81)	0,495
Ускладнення під час вагітності:					
Бактеріурія; n (%)	7 (19,44)	3 (7,50)	0,124	0,33 (0,08-1,14)	0,137
Акушерський гіпертензійний синдром; n (%)	11 (30,5)	14 (35)	0,334	1,2 (0,42 – 3,59)	0,680
Анемія; n (%)	7 (19,44)	7 (17,50)	0,827	0,88 (0,28-2,80)	0,827
Плацентарна недостатність; n (%)	5 (13,89)	5 (12,5)	0,858	0,89 (0,23-3,35)	0,858
Хоріоамніоніт; n (%)	4 (11,11)	3 (7,50)	0,587	0,65 (0,14- 3,12)	0,589
Інтранатальні фактори					
Відшарування плаценти	4 (11,11)	1 (2,50)	0,131	0,21 (0,02-1,93)	0,166
Прееклампсія	1 (2,78)	1 (2,50)	0,940	0,9 (0,05-14,89)	0,940
Дистрес плода	3 (8,33)	1 (2,50)	0,255	0,28 (0,03-2,84)	0,283
Кровотеча у матері	9 (25,0)	3 (7,50)	0,037	0,24 (0,06-0,98)	0,047
Стрімкі пологи	7 (19,44)	14 (35,0)	0,130	2,23 (0,78-6,38)	0,134
Безводний проміжок менше 24 год.	1 (2,78)	2 (5,0)	0,619	1,84 (0,16-21,22)	0,624
Кесарів розтин	22 (70,97)	17 (47,22)	0,042	0,36 (0,13-1,00)	0,052

При вивченні факторів материнського анамнезу щодо виникнення летальних випадків у передчасно народженої дитини з ВШК, нами не виявлено жодного фактора, який би погіршував прогноз перебігу даної патології (табл. 2).

Аналіз клінічного стану новонародженого одразу після пологів засвідчив відсутність відмінностей в оцінці за шкалою Апгар на 1-й та 5-й

хвилинах (табл. 3). Застосування заходів первинної реанімації з однаковою частотою потребували діти з обох досліджуваних груп. Проте дітям, які померли, достовірно частіше, ніж дітям, які вижили, проводилась інтубація трахеї та введення фізіологічного розчину хлориду натрію. Також дітям, які вижили, достовірно частіше вводились сурфактант-замісні препарати у пологовій залі.

Таблиця 3

**Оцінка стану дитини при народженні та в ранньому неонатальному періоді**

Фактори ризику	Перша група (n=36)	Друга група (n=40)	p	ВШ (95% ДІ)	p
Оцінка за шкалою Апгар (бали); M±m:					
1 хвилина	4,27±0,29	3,9 ±0,29	0,465	0,9 (0,68 – 1,19)	0,459
5 хвилина	5,7±0,22	5,59±0,20	0,735	0,9 (0,64 – 1,37)	0,731
Обсяг реанімаційних заходів, n (%):					
ШВЛ	29 (80,56)	31 (77,50)	0,744	0,83 (0,27 – 2,52)	0,744
Інтубація трахеї	25 (69,44)	19 (47,50)	0,053	0,4(0,16 – 1,02)	0,055
Масаж серця	3 (8,33)	3 (7,50)	0,893	0,89 (0,17 – 4,73)	0,893
Адреналін	2 (5,56)	2 (5,00)	0,914	0,9 (0,12 – 6,70)	0,914
0,9 % розчин NaCl	11 (30,56)	5 (12,5)	0,054	0,32 (0,10 – 1,05)	0,061
Сурфактант у пологовій залі	9 (25,0)	2 (5,0)	0,013	0,16 (0,03 – 0,79)	0,025
Коморбідні захворювання передчасно народжених, n (%):					
РДС I ст.	8 (26,67)	1 (3,13)	0,009	0,09 (0,01 – 0,76)	0,027
РДС II ст.	9 (30,0)	3 (9,38)	0,04	0,24 (0,06 – 1,00)	0,05
РДС III-IV ст.	12 (40,0)	27 (84,38)	0	8,1 (2,44 – 26,94)	0,001
Сепсис	9 (27,27)	18 (54,55)	0,024	3,2 (1,14 – 8,94)	0,027
НЕК	2 (5,56)	4 (10,0)	0,473	1,89 (0,32 – 10,99)	0,479
Анемія на 1-шу добу	6 (16,67)	3 (7,50)	0,217	0,41(0,09 – 1,76)	0,228
Кесарів розтин	22 (70,97)	17 (47,22)	0,042	0,36 (0,13-1,00)	0,052

Виявлено, що поєднання ВШК важкого ступеня з РДС III - IV ступеня у немовлят значно збільшує їх шанси померти (табл. 3). На нашу думку, це пояснюється використанням жорстких параметрів ШВЛ внаслідок зниження комплаенса легень у передчасно народжених дітей та гіпоксією, що в подальшому призводить до звуження судин зародкового матриксу та пошкодження їх стінок. Також нами виявлено достовірні асоціації між поєднанням у дитини важких ВШК та сепсису, що втричі збільшує ризик летального випадку у дітей (ВШ 3,2;  $p=0,027$ ). Аналогічні дані наводять й інші вчені [16,17].

Для проведення покровоного множинного ло-

гістичного аналізу нами визначені фактори ризику, які достовірно асоціювались з розвитком летальних випадків при простому регресійному аналізі (малий ГВ та маса тіла при народженні, проведення реанімаційних заходів, а саме, інтубації трахеї та введення фізіологічного розчину хлориду натрію, наявність супутньої патології – важкого РДС, сепсису, а також біомаркери, що свідчать про наявність у дитини набутої інфекції). Виявлено, що розвиток летальних випадків достовірно асоціюється з інтубацією під час реанімаційних заходів одразу після народження, наявністю у дитини РДС важкого ступеня, кількістю лейкоцитів та кількістю тромбоцитів на 6-ту добу життя (табл. 4).

Таблиця 4

**Асоціації між летальними випадками та загальними запальними біомаркерами у передчасно народжених дітей при простому регресійному логістичному аналізі,  $M \pm m$**

Фактори ризику	Перша група (n=36)	Друга група (n=40)	p	ВШ (95% ДІ)	p
1 доба					
1 хвилина	4,27±0,29	3,9 ±0,29	0,465	0,9 (0,68 – 1,19)	0,459
5 хвилина	5,7±0,22	5,59±0,20	0,735	0,9 (0,64 – 1,37)	0,731
Обсяг реанімаційних заходів, n (%):					
Лейкоцити ( $10^9$ /л); $M \pm m$	16,7±1,75	16,5±2,64	0,937	1,0 (0,96-1,04)	0,935
Паличкоядерні нейтрофіли (%); $M \pm m$	8,2±1,33	10,5±1,11	0,199	1,05 (0,97-1,14)	0,206
Тромбоцити ( $10^9$ /л); $M \pm m$	207,8±12,2	176,6±16,0	0,128	0,99 (0,99 - 1,0)	0,135
6 доба					
Лейкоцити ( $10^9$ /л); $M \pm m$	13,8±1,55	23,6±2,72	0,004	1,1(1,02-1,18)	0,01
Паличкоядерні нейтрофіли (%); $M \pm m$	5,8±0,86	9,7±1,07	0,009	1,22(1,04-1,43)	0,017
Тромбоцити ( $10^9$ /л); $M \pm m$	249,7±19,93	167,3±15,29	0,002	0,99(0,98 - 1,0)	0,007
СРБ $\geq 6$ мг/л; n (%)	9 (25,0)	18 (45,0)	0,069	2,45(0,92-6,53)	0,072
НЕК	2 (5,56)	4 (10,0)	0,473	1,89 (0,32 – 10,99)	0,479
Анемія на 1-шу добу	6 (16,67)	3 (7,50)	0,217	0,41(0,09 – 1,76)	0,228
Кесарів розтин	22 (70,97)	17 (47,22)	0,042	0,36 (0,13-1,00)	0,052

Таким чином, для розроблення прогностичної моделі незалежною перемінною було визначено летальний випадок, а залежними – вище вказані дихотомічні та постійні змінні. Таким чином, в остаточній прогностичній моделі, в якій усі фактори ризику є достовірними, залишились такі змінні, як інтубація під час проведення реанімаційних заходів, наявність у дитини важкого РДС, рівень тромбоцитів та рівень лейкоцитів (табл. 4).

Аналіз операційних характеристик прогностичної моделі розвитку летальних наслідків, що включають різну кількість факторів ризику, показав, що зі збільшенням факторів ризику підвищуються її характеристики (табл. 5).

Як свідчать представлені дані, операційні характеристики прогностичної моделі розвитку летальних випадків, яка містить 4 фактори ризику, є досить високими, зокрема, площа під ROC кривою - 0,9373. Аналізуючи такі характеристики новонароджених в групі дослідження, як ГВ і маса тіла при народженні, ми припускаємо, що незрілість є одним з основних чинників, які впливають на результат, що підтверджується дослідженням неонатологів Нового Південного Уельса та Австралій-

ської території [18]. Аналогічні результати простежуються в дослідженнях інших неонатологів, які вказали, що незрілість систем органів є основною причиною смертей передчасно народжених дітей з низькою масою тіла при народженні [5, 19]. Згідно літературних даних, наявність асфіксії при народженні підвищує шанси геморагічного пошкодження центральної нервової системи [5, 20, 21], однак наше дослідження не виявило достовірної різниці в оцінці за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилинах між групою дітей, які померли, та групою дітей, які вижили.

Респіраторний дистрес з подальшим розвитком хвороби гіалінових мембран у дітей з низькою масою тіла при народженні та пневмотораксу часто є супутньою патологією ВШК. Це пояснюється зниженням комплаенса легень у передчасно народжених і використанням жорстких параметрів ШВЛ, що в подальшому призводить до звуження судин гермінального матриксу та пошкодження стінок судин головного мозку. У нашому дослідженні наявність у немовляти РДС важкого ступеня достовірно збільшує його шанси померти (ВШ 8,1;  $p=0,001$ ).

Таблиця 5

**Прогностична модель розвитку летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими ВШК та її операційні характеристики**

Прогностичні змінні		$\beta$	m	ВШ (95% ДІ)	p
Інтубація під час реанімації (так, ні)		-4,16	2,04	-8,17-0,15	0,042
РДС важкий (так, ні)		4,4	2,07	0,34-8,46	0,034
Лейкоцити на 6 добу життя, (x109)		0,11	0,05	0,01-0,22	0,024
Тромбоцити на 6 добу життя, (x109)		-0,02	0,008	-0,03-0,0003	0,046
_cons		1,52	2,29	-2,95-5,99	0,050
Операційні характеристики					
Показники	Кількість прогностичних змінних				<p>Площа під ROC кривою – 0,9237</p>
		1	2	3	
Чутливість (%)	0,0	38,7	57,1	71,4	
Специфічність (%)	100,0	93,3	95,0	100,0	
Позитивне предиктивне значення (%)	0,0	85,7	92,3	100,0	
Негативне предиктивне значення (%)	47,8	59,6	67,9	76,0	

**Висновки**

Прогностична модель розвитку летальних випадків у новонароджених з ВШК, яка включає: інтубацію під час проведення реанімаційних заходів ( $\beta=-4,16$ ), наявність у дитини важкого РДС ( $\beta=4,4$ ), рівень тромбоцитів ( $\beta=-0,02$ ) та рівень лейкоцитів ( $\beta=0,11$ ) на 6 добу життя, має чутливість – 71,43 %, специфічність – 100,0 %, позитивне предиктивне значення – 100 %, негативне предиктивне значення – 76 % та площу під ROC-кривою – 0,9237.

**Перспективи подальших досліджень**

Наше дослідження виявило зв'язок летальних випадків з сепсисом тільки при проведенні про-

стого регресійного аналізу, а також з набутим інфікуванням при множинному регресійному аналізі, проте, для остаточного висновку щодо ролі інфікування у виникненні летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими ВШК необхідне проведення подальших досліджень на більшій когорті пацієнтів.

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

**Фінансова підтримка:** Автори не зазначили будь-якої грантової підтримки при виконанні досліджень.

**Література**

- Adegoke SA, Olugbemiga AO, Bankole KP, Tinuade OA. Intraventricular hemorrhage in newborns weighing <1500g: Epidemiology and short-term clinical outcome in a resource-poor setting. *Ann Trop Med Public Health* [Internet]. 2014[cited 2019 Feb 2];7(1):48-54. Available from: <http://www.atmph.org/article.asp?issn=1755-6783;year=2014;volume=7;issue=1;spage=48;epage=54;aulast=Adegoke>
- Ahn SY, Shim SY, Sung IK. Intraventricular Hemorrhage and Post Hemorrhagic Hydrocephalus among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2015[cited 2019 Feb 2];30(1):52-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641064/> doi: 10.3346/jkms.2015.30.S1.S52
- Mulindwa MJ, Sinyangwe S, Chomba E. The Prevalence of Intraventricular Haemorrhage and Associated Risk Factors in Preterm Neonates in the Neonatal Intensive Care Unit at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia. *Med J Zambia*. 2014;39(1):16-21.
- Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD. Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(29-30):489-96. doi: 10.3238/arztebl.2013.0489.
- Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(8):1399-404. doi: 10.1007/s00381-016-3127-x.
- Han RH, McKinnon A, CreveCoer TS, Baksh BS, Mathur AM, Smyser CD, et al. Predictors of mortality for preterm infants with intraventricular hemorrhage: a population-based study. *Child's Nerv Syst*. 2018;34(11):2203-13. doi: 10.1007/s00381-018-3897-4.
- Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):59. doi:10.1186/s12887-017-0810-3.
- Patel RM, Kandfer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. *New Engl J Med*. 2015;372(4):331-40. doi: 10.1056/NEJMoa1403489.
- Артьомова НС. Епідеміологія внутрішньшлуночкових крововиливів у передчасно народжених дітей, що народились в Полтавській області протягом 2006-2014 рр. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*.

2015(3-1):62-7.

10. Калюжка ЕА, Артемова НС, Гасюк НИ, Цвиренко СН, Похилько ВИ. Динамика частоты интравентрикулярных кровоизлияний и их исходов среди преждевременно рожденных детей Полтавской области за 2007-2016 гг. In: National scientific and practical conference with international participation Organizational and legal optimization bases of the healthcare system in Ukraine and abroad in modern conditions; 2017 May 25-26; Poltava, Ukraine. Wiadomosci Lekarskie. 2017;70(3 Cz I):493-8.

11. Bolisetty S, Legge N, Bajuk B, Lui K. Preterm infant outcomes in New South Wales and the Australian Capital Territory. J Paediatr Child Health. 2015;51(7):713-21. doi: 10.1111/jpc.12848.

12. Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD. Prospective Risk Factor Monitoring Reduces Intracranial Hemorrhage Rates in Preterm Infants. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(29-30):489-96. doi: 10.3238/arztebl.2013.0489.

13. Vogtmann C, Koch R, Gmyrek D, Kaiser A, Friedrich A. Risk-adjusted intraventricular hemorrhage rates in very premature infants: towards quality assurance between neonatal units. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(31-32):527-33. doi: 10.3238/arztebl.2012.0527.

14. Pohlandt F, Artlich A, Freihorst A, Radlow U, Schädel G, Schneider A, et al. Regionalisation of preterm births in county districts? Yes we can! Z Geburtshilfe Neonatol. 2009;213(4):135-7. doi: 10.1055/s-0029-1233451.

15. Radic JA, Vincer M, McNeely PD. Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. J Neurosurg Pediatr. 2015;15(6):573-9. doi: 10.3171/2014.11.PEDS14363.

16. Szpecht D, Wiak K, Braszak A, Szymankiewicz M, Gadzinowski J, Lawid J. Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. Childs Nerv Syst. 2016;32(11):2097-103. doi: 10.1007/s00381-016-3217-9.

17. Sood BG, Shankaran S, Schelonka RL, Saha S, Benjamin DK Jr, Sánchez PJ, et al. Cytokine Profiles of Preterm Neonates with Fungal and Bacterial Sepsis. Pediatr Res. 2012;72(2):212-20. doi: 10.1038/pr.2012.56.

18. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. Pediatrics. 2014;133(1):55-62. doi: 10.1542/peds.2013-0372.

19. Khalessi N, Farahani Z, Shariat M, Rezaeizadeh G. Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Premature Neonates. Acta Med Iran. 2014;52(9):687-9.

20. Kong XY, Xu FD, Wu R, Wu H, Ju R, Zhao XL, et al. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a multicenter survey in China from 2013 to 2014. BMC Pediatr. 2016;16(1):174. doi: 10.1186/s12887-016-0716-5.

#### ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

*Е.Н. Ковалева, В.И. Похилько, Н.С. Артемова,  
Ю.И. Чернявская, А.В. Слюсарева*

Украинская медицинская  
стоматологическая академия  
(г. Полтава, Украина)

#### Резюме

**Введение.** Тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) у детей, рожденных преждевременно, остаются значимой проблемой неонатальных стационаров и отделений интенсивной терапии всего мира. Частота развития ВЖК III - IV степени у детей с гестационным возрастом менее 32 недель составляет 25%, уровень смертности среди преждевременно рожденных детей с ВЖК IV ст. - до 60%. Предыдущие исследования свидетельствуют о стабильных показателях летальности в когорте новорожденных с тяжелыми ВЖК в Полтавской области на протяжении 2009-2017 гг., они остаются достаточно высокими как у детей, рожденных с весом <1000 г., так и среди детей с весом 1000 - 1499 г., и значительно выше показателей развитых стран мира. Несмотря на множество различных клинических исследований, посвященных проблеме внутрижелудочковых кровоизлияний, до сих пор остаются непонятными и дискуссионными причины развития, факторы риска, а также прогнозирование летальных случаев у детей, рожденных преждевременно с имеющимся тяжелыми ВЖК.

**Цель работы:** определить достоверные факторы риска возникновения летального исхода среди недоношенных младенцев с ВЖК и разработать прогностическую модель летальных случаев у недоношенных детей с тяжелыми ВЖК.

**Материалы и методы.** Проведено мультицентровое исследование, которое включало группу детей с III и IV степенью ВЖК по классификации Papile, ди-

#### INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN NEONATOLOGY: PREDICTION OF THE LETHAL CASES IN PREMATURE INFANTS

*O.M. Kovalova, V.I. Pokhylko, N.S. Artyomova,  
Yu.I. Cherniavska, A.V. Slyusareva*

Ukrainian Medical Stomatological Academy of the  
Ministry of Health of Ukraine  
(Poltava, Ukraine)

#### Summary

**Introduction.** Severe intraventricular hemorrhages (IVH) in children born prematurely remain a significant problem of neonatal hospitals and intensive care units throughout the world. The incidence of GIII - IV degree in children with gestational age less than 32 weeks is 25%, the mortality rate among prematurely born children with IVH IV Art. - up to 60%. Previous studies indicate stable mortality rates in a cohort of newborns with severe IVH in the Poltava region during 2009–2017, they remain quite high in both children born with a weight <1000 and among children weighing 1000–1499. g., and significantly higher than in the developed countries of the world. Despite many different clinical studies on the problem of intraventricular hemorrhage, the causes of development, risk factors, as well as prediction of fatal cases in children born prematurely with existing severe IVH remain unclear and debatable.

**The aim of this work:** was to determine the reliable risk factors for the occurrence of lethal cases among premature infants with IVHs and to develop a predictive model of lethal events in premature infants with severe IVH.

**Materials and methods.** A multicentre study was conducted, which included children with III and IV grade of IVHs by Papile classification, the grade of IVHswas established during sonography up to 3 days of life. The study group consisted of 76 premature infants: 40 infants (body weight at birth 903,72 ± 56,61 g, GA 26,15 ± 0,34 weeks) who died, and 36 infants (body weight 1187,3 ± 58,0 g, GA 28.09 ± 0,37 weeks)

агностированного нейросонографическим исследованием, проведенного до 3 суток жизни. Группа исследования составила 76 преждевременно рожденных детей: 40 новорожденных (вес при рождении  $903,72 \pm 56,61$  г; ГВ  $26,15 \pm 0,34$  недели), которые умерли, и 36 младенцев (вес  $1187,3 \pm 58,0$  г; ГВ  $28,09 \pm 0,37$  недели), которые выжили. Определены факторы риска, которые достоверно ассоциируются с развитием летальных исходов у новорожденных с ВЖК. Для идентификации факторов, достоверно ассоциирующихся с развитием летального исхода, проведен простой логистический регрессионный анализ, полученные данные стали основанием для разработки прогностической модели с использованием множественного логистического анализа и последующей оценкой операционных характеристик с помощью пакета прикладных программ STATA 11.0.

**Результаты исследования.** Выявлено, что у преждевременно рожденных детей с ВЖК, течение заболевания у которых завершилось летальным исходом, значительно меньше гестационный возраст ( $p=0,001$ ) и масса тела при рождении ( $p=0,003$ ), чем у преждевременно рожденных детей, которые выжили. При проведении простого регрессионного анализа выявлены ассоциации между возникновением летального исхода и ГВ (ОШ=0,66;  $p=0,01$ ) интубацией трахеи (ОШ 0,4;  $p=0,055$ ) введением сурфактанта в родильном зале (ОШ 0,16;  $p=0,025$ ) сепсисом (ОШ 3,2;  $p=0,027$ ), тяжелым РДС (ОШ 8,1;  $p=0,001$ ), врожденной инфекцией, о чем свидетельствует связь с уровнем СРП (ОШ 2,45;  $p=0,072$ ), количеством лейкоцитов (ОШ 1,1;  $p=0,01$ ) и тромбоцитов (ОШ 0,99;  $p=0,007$ ) на 6 сутки жизни.

Построена прогностическая модель развития летальных исходов, в которую включены следующие переменные: интубация при первичной реанимации, тяжелый РДС, количество лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) на 6 сутки жизни, имеет чувствительность - 71,4%, специфичность - 100%, положительное предиктивное значение - 100%, отрицательное предиктивное значение - 76% и площадь под ROC-кривой - 0,9373.

**Выводы.** Прогностическая модель развития летальных исходов у новорожденных с ВЖК, которая включает: интубацию при проведении реанимационных мероприятий ( $\beta=-4,16$ ), наличие у ребенка тяжелого РДС ( $\beta=4,4$ ), уровень тромбоцитов ( $\beta=-0,02$ ) и уровень лейкоцитов ( $\beta=0,11$ ) на 6 сутки после рождения имеет высокие операционные характеристики и позволяет рекомендовать к использованию указанную модель в практической неонатологии.

**Ключевые слова:** внутрижелудочковые кровоизлияния; преждевременно рожденный ребенок; летальность; прогнозирование летальных случаев.

#### Контактна інформація:

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

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

**Контактний телефон:** +380505786436

**e-mail:** slcogor@yandex.ua

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

**Researcher ID:** H-6559-2017

#### Контактная информация:

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

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

**Контактный телефон:** +380505786436

**e-mail:** slcogor@yandex.ua

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

**Researcher ID:** H-6559-2017

#### Contact Information:

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

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

**Contact phone:** +380505786436

**e-mail:** slcogor@yandex.ua

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

**Researcher ID:** H-6559-2017

who survived. The definition of risk factors, which are reliably associated with the development of lethal cases in newborns with IVHs, has been carried out. The simple logistic regression analysis was carried out to identify factors that are reliably associated with the development of IVHs in premature infants, these obtained data became a sound tool for inventing a predictive model using multiple logistic analysis and further evaluation of operational characteristics using the STATA 11.0 application package.

**Research results.** Premature infants with IVHs, whose disease courses ended in lethal cases, had significantly less gestational age ( $p = 0,001$ ) and body weight at birth ( $p = 0,003$ ) than premature survivors. Due to the simple regression analysis, there were found associations between the occurrence of the lethal case and GA (OR = 0,66;  $p = 0,01$ ); tracheal intubation (OR 0.4;  $p = 0,055$ ); introduction of surfactant in the delivery room (OR = 0.16;  $p = 0,025$ ); sepsis (OR 3,2;  $p = 0,027$ ), severe RDS (OR 8,1;  $p = 0,001$ ), infection (level of CRP) (OR 2.45;  $p = 0,072$ ), number of WBC (OR 1,1;  $p = 0,01$ ) and platelets (OR 0,99;  $p = 0,007$ ) on the 6th day of life.

The prognostic model of the development of lethal cases was developed, which included the following variables: intubation during resuscitation, severe RDS, number of WBC ( $\times 10^9 / \text{l}$ ) and platelets ( $\times 10^9 / \text{l}$ ) on the 6th day of life, sensitivity - 71,4 %, specificity - 100,0 %, positive predictive value is 100 %, negative predictive value is 76 % and area under the ROC curve is 0,9373.

**Conclusions.** The prognostic model for the development of lethal events in newborns with IVHs, which includes: intubation during resuscitation ( $\beta = -4,16$ ), presence of severe RDS ( $\beta = 4,4$ ), platelets count ( $\beta = -0,02$ ) and the level of WBC ( $\beta = 0,11$ ) on the 6th day after birth has high operational characteristics.

Conclusions. Prognostic model of development of deaths in newborns with IVH, which includes: intubation during resuscitation ( $\beta=-4.16$ ), the presence of severe RDS ( $\beta=4.4$ ), platelet count ( $\beta=-0.02$ ) and the level of leukocytes ( $\beta=0.11$ ) on day 6 after birth has high operational characteristics and may be recommended the use of this model in in neonatology practical.

**Key words:** intraventricular hemorrhage; premature baby; mortality; prediction of fatal cases/

УДК: 616-053.36:616.831:612.15]-071-073.432.19  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.3

## АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТИКОЛІНУ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

**Д.М. Сурков**

КЗ «Дніпропетровська обласна  
дитяча клінічна лікарня ДОР»  
(м. Дніпро, Україна)

### **Резюме**

У розвинених країнах гіпоксично-ішемічна енцефалопатія реєструється з частотою від 1,5 до 4 на 1000 народжених, та у 26 немовлят на 1000 народжених живими в країнах з обмеженими ресурсами. Терапевтична гіпотермія на сьогодні являється стандартом допомоги, зменшуючи поєднаний результат смерть / важке порушення неврологічного розвитку з 65% до 40-50%. Незважаючи на доведені переваги застосування лікувальної гіпотермії, такий кінцевий відсоток небажаних наслідків вважається неприйнятним, що спонукає до пошуку фармакологічних субстанцій з потенційним нейропротекторним ефектом для поліпшення результатів лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

**Мета дослідження.** З'ясувати потенційний нейропротективний ефект цитиколіну в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених.

### **Матеріали і методи.**

Проспективне, одноцентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження впливу цитиколіну на перебіг і наслідки гострого періоду після перенесеної перинатальної гіпоксії-ішемії було проведено у 205 доношених немовлят, які у 2012-2017 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених з діагнозом гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Цитиколін призначався на підставі методу простої рандомізації в дозі 200 мг 1 раз на добу внутрішньовенно протягом перших 5 днів лікування. Кінцевими точками були обрані такі показники, як тривалість проведення штучної вентиляції легень, загальної термін лікування у відділенні інтенсивної терапії та частота розвитку церебральної лейкомаляції, а також, частота розвитку судом. На всіх етапах дослідження немовлятам проводилась стандартна нейросонографія з визначенням індексу резистентності та пульсаційного індексу в передній мозковій артерії.

### **Результати дослідження.**

Після проведеної рандомізації до групи із застосуванням цитиколіну увійшла 31 дитина, решта 174 малюків склали групу контролю. Отримані в результаті дослідження дані продемонстрували відсутність достовірної відмінності у малюків з групи цитиколіну порівняно із групою контролю Допплерівських індексів у перший день лікування, середнього артеріального тиску, строків екстубації трахеї та загальної тривалості респіраторної підтримки - як інвазивної, так і неінвазивної. Цікавою виявилась достовірна відмінність на 3-й день лікування поміж групами індексу резистентності ( $p=0,026$ ) та пульсаційного індексу ( $p=0,036$ ), виміряних в передніх мозкових артеріях. Але незважаючи на прогностично більш позитивні значення в групі цитиколіну, це не призвело до зменшення частоти розвитку церебральної лейкомаляції, яка навіть була меншою в групі контролю (10,9% проти 19,4%), але ця відмінність виявилась недостовірною ( $p=0,186$ ). З іншого боку, не могла не привернути нашої уваги більша частота реєстрації судом у дітей в групі цитиколіну як у 1-й ( $p=0,005$ ), так і на 2-й ( $p<0,001$ ) та 3-й дні дослідження ( $p=0,003$ ).

**Висновки.** При застосуванні цитиколіну в гострому періоді ГІЕ у доношених новонароджених, у нього не виявлено нейропротективних властивостей.

**Ключові слова:** новонароджені; гіпоксія; енцефалопатія; нейропротекція; цитиколін.

**Вступ.** Мозок в період свого розвитку є дуже чутливим до будь-яких пошкоджень. Важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) та глибока недоношеність разом вважаються у світі причиною майже 50% неонатальної смертності та значного неврологічного дефіциту серед тих малюків, що вижили [1]. ГІЕ визначається як клінічний синдром, що за відсутності інших причинних факторів супроводжується порушенням неврологічних функцій у немовлят внаслідок недостатності кисню та зменшення перфузії мозку протягом найближчого антенатального періоду та інтранатально. В розвинених країнах ГІЕ реєструється з частотою від 1,5 до 4 на 1000 народжених, та у 26 немовлят на 1000 народжених живими в країнах з обмеженими ресурсами [2]. Без інтенсивного лікування дві третини постраждалих новонароджених вмирають, або у них у подальшому розвива-

ються стійкі неврологічні розлади, які включають розумову відсталість, церебральний параліч, епілепсію, нейросенсорну втрату слуху та зору [3].

Власне, ураження головного мозку при ГІЕ відбувається в три етапи на протязі декількох днів до тижнів (рис. 1). Розуміння комбінації факторів пошкодження мозку, які маніфестують на кожному етапі, дозволяє розробляти потенційну нейропротекторну терапію [4].

Терапевтична гіпотермія (ТГ) - це сучасний стандарт допомоги у країнах з високим рівнем медицини. Декілька великих рандомізованих клінічних досліджень показали, що ТГ суттєво зменшує поєднаний результат смерть/важке порушення неврологічного розвитку з 65% до 40-50% [6, 7, 8]. Незважаючи на доведені переваги ТГ такий кінцевий відсоток небажаних наслідків вважається неприйнятним, і дослідники вивчають застосу-



вання додаткових фармакологічних субстанцій з потенційним нейропротекторним ефектом для подальшого поліпшення результатів лікування ГІЕ. Більшість перспективних фармакологічних аген-

тів для нейропротекції у новонароджених на даний момент знаходяться на стадії або доклінічних експериментальних випробувань, або клінічних досліджень I-II фази (рис. 2).

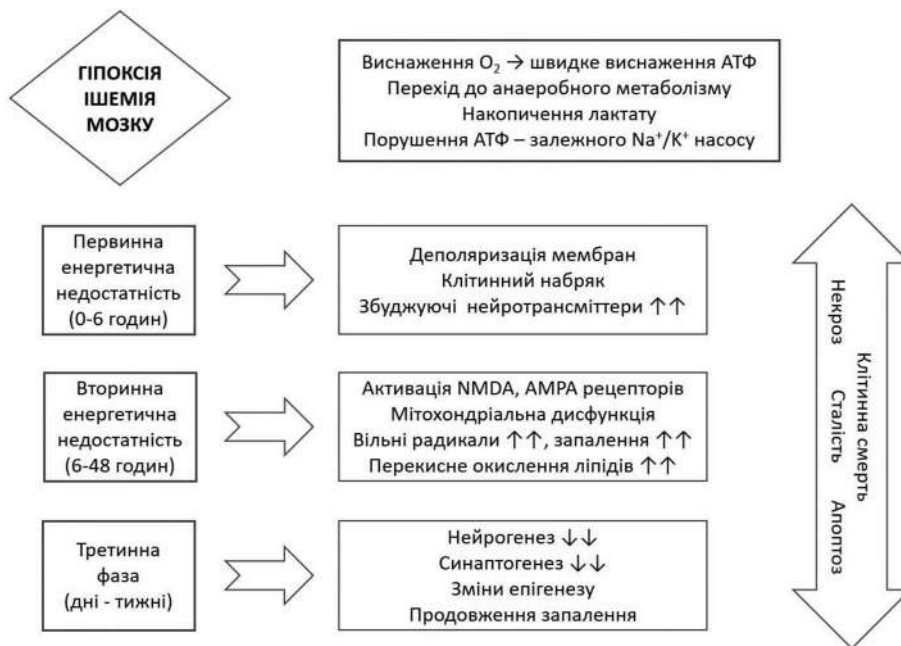


Рис.1. Механізм гіпоксично-ішемічного ураження мозку [5].



Рис.2. Механізми дії потенційних нейропротекторів при ГІЕ [5].

Фармакологічні препарати, що знаходяться на стадії клінічних досліджень.

Профілактичне призначення барбітуратів: у декількох невеликих рандомізованих дослідженнях було продемонстровано зменшення частоти виникнення судом та кращі неврологічні наслідки у новонароджених з важкою ГІЕ, яким протягом першого часу життя призначали фенobarbital в дозі 40 мг/кг [9]. Еритропоетин (ЕПО) - це гормон, необхідний для еритропоезу та розвитку мозку. Він діє шляхом зв'язування з ЕПО-рецепторами клітинної поверхні і при дослідженні на тваринах зменшує запалення, загибель клітин, а також має регенеративні властивості щодо тканин мозку. Еритропоетин, призначений в дозі 300-500 МО/кг, на даний час знаходиться в III фазі клінічних випробувань (NCT 01913340) як препарат нейропротективної дії для доношених новонароджених з ГІЕ, що знаходяться в стані терапевтичної гіпотермії [10, 11]. Інші потенційні нейропротективні засоби, щодо яких наразі проводяться клінічні дослідження, включають мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін), ксенон

і алопуринол [12, 13, 14]. Терапія стовбуровими клітинами продемонструвала захисний ефект та покращення функціональних результатів лікування в експериментальних моделях ураження головного мозку у новонароджених тварин, але оптимальний тип клітин і режим дозування ще не визначені [15, 16]. Пуповинна кров насичена мезенхімальними стовбуровими клітинами і є аутологічною для пацієнтів, що робить привабливим її потенційне використання. Дослідження I та II фази показали, що застосування пуповинної крові є безпечним, але можливі нейропротективні властивості поки не доведені [17].

Фармакологічні методи лікування, які вивчаються у доклінічних експериментальних роботах.

N-ацетил-L-цистеїн є потужним антиоксидантом і попередником глутатіону; знижує запалення і покращує виживання клітин [18]. Поліфеноли – це молекули, присутні у фруктах і травах, мають протизапальні та регенеративні властивості. Куркумін, знайдений в куркумі (індійська спеція), а також ресвератрол, який міститься у винограді та червоному вині, виявили певний нейропро-

тективний ефект на тваринних моделях ГІЕ [19, 20]. Наномедицина виникла як важливе поле для доставки ліків до конкретних органів і тканин. Наночастинки, такі як полімерні дендримери, можуть зв'язувати фармакологічні молекули, спрямовувати їх поглинання певними типами клітин та модулювати доставку ліків. Це може підвищити біодоступність медикаментів та зменшити дозо-залежні побічні ефекти [21].

Загалом, ідеальна нейропротекторна терапія повинна бути безпечною, легкодоступною, недорогою та ефективною. Декілька перспективних видів лікування, таких як еритропоетин, мелатонін та терапія стовбуровими клітинами, проходять клінічні випробування, спрямовані на оцінку їх вірогідної ефективності при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії новонароджених. Проте, на сьогодні не існує фармакологічних препаратів з доведеним нейропротективним ефектом, які були би рекомендовані для використання при неонатальній гіпоксично-ішемічній енцефалопатії [22]. Тому нашу увагу привернула можливість використання цитиколіну, який в Україні дозволений до застосування в гострій фазі порушень мозкового кровообігу та для лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу, і не має вікових обмежень (реєстраційне свідоцтво UA/4464/01/02).

Згідно інструкції для застосування, цитиколін (холін 5'-цитидин дифосфат) інгібує активацію деяких фосфоліпаз (A1, A2, C та D), зменшує утворення вільних радикалів, запобігає руйнуванню мембранних систем і зберігає антиоксидантні захисні системи, такі як глутатіон. Цитиколін уповільнює апоптоз та стимулює синтез ацетилхоліну. Експериментально доведено, що цитиколін також проявляє профілактичну нейропротекторну дію при фокальній ішемії головного мозку [23].

На сьогодні немає достовірних даних доказових досліджень щодо ефективності застосування цитиколіну в неонатальному періоді. Зараз завершений набір даних у двох клінічних дослідженнях I та II фази, але результати поки що не опубліковані [24, 25].

### Мета роботи

З'ясувати потенційний нейропротективний ефект цитиколіну в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених.

### Матеріали та методи досліджень

Перспективне, одноцентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження впливу цитиколіну на перебіг і наслідки гострого періоду після перенесеної перинатальної гіпоксії-ішемії було проведене у 205 доношених немовлят, які у 2012-2017 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених (ВАІТН) КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» з діагнозом «Важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» (шифр P91.6 за МКХ-10).

Критерії включення: доношені новонароджені гестаційного віку 37-42 тижнів та масою тіла  $\geq 2500$  г із оцінкою по Апгар при народженні менше 7 балів та оцінкою по Sarnat II-III ст., постнатальний вік до 72 годин після пологів.

Критерії виключення: уроджені вади розвитку серця та центральної нервової системи, гестаційний

вік  $< 37$  тижнів, маса тіла при народженні  $< 2500$  г., постнатальний вік більше 72 годин після пологів.

Діагноз «Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» встановлювався відповідно до Наказу МОЗ України від 08.06.2007 року №312 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» та Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні» за шкалою Sarnat (H.B. Sarnat, M.S. Sarnat, 1976 в модифікації A. Hill, I.I. Volpe, 1994).

Всім дітям проводилась рутинна інтенсивна терапія відповідно до Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні», що включала раннє застосування помірної терапевтичної гіпотермії 33-35°C протягом 72 годин.

Цитиколін призначався на підставі методу простої рандомізації в дозі 200 мг 1 раз на добу внутрішньовенно протягом перших 5 днів лікування.

Кінцевими точками були обрані такі показники, як тривалість проведення штучної вентиляції легень, загальний термін лікування у відділенні інтенсивної терапії та частота розвитку церебральної лейкомаляції (шифр P91.2 за МКХ-10) як небажаного наслідку лікування, що підтверджувалась за результатами нейросонографічного скринінгу за даними КТ/МРТ, а також частота розвитку судом (шифр P90 за МКХ-10) на підставі моніторингу амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ).

На всіх етапах дослідження немовлятам проводилась стандартна нейросонографія з визначенням лінійних швидкостей мозкового кровотоку (максимальна систолічна швидкість (Vs), см/с; максимальна діастолічна швидкість (Vd), см/с; та середня швидкість (Vm); см/с) в передній мозковій артерії (Arteria Cerebri Anterior, ACA) [26], з подальшим розрахунком таких індексів, як:

RI – індекс резистентності мозкових судин Пурсело (Pourcelot Resistive Index)

$$RI = (Vs - Vd) / Vs$$

PI – пульсаційний індекс Гослінга мозкового кровотоку (Gosling Pulsatility Index)

$$PI = (Vs - Vd) / Vm$$

Оскільки за результатами робіт деяких авторів був доведений зв'язок наслідків лікування ГІЕ з Допплерівськими патернами мозкового кровообігу протягом гострого періоду після перенесеної гіпоксії-ішемії [27, 28], нами також вивчався потенційний вплив застосування цитиколіну на ці показники, а саме на індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI) в передніх мозкових артеріях, насамперед у перший день при поступленні дитини у відділення та на третій день лікування після закінчення терапевтичної гіпотермії, на початку фази зігрівання та розвитку реперфузії у мозкових судинах.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням пакету програмного забезпечення JASP 0.9.0.1 (Amsterdam, The Netherlands, 2018) у відповідності із загальноприйнятими стандартами математичної статистики. Перед статистичною обробкою всі дані

були перевірені на нормальність розподілу із застосуванням W тесту Шапіро-Вілкса. Для непараметричних даних первинна статистична обробка даних включала розрахунок медіани M, 25 та 75 перцентилів. Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test).

### Результати та їх обговорення

Всього проаналізовані результати лікування 205 доношених новонароджених, середній гестаційний вік у тижнях склав  $39,6 \pm 1,4$  (37-42), вага при народженні у грамах  $3573 \pm 549$  (2440-5300). За статевою ознакою 128 немовлят (62,4%) були хлопчики та 77 (37,6%) – дівчатка. У перші 0-6 годин від народження до відділення поступили 47 дітей (22,9%), у періоді 6-24 години – 136 (66,3%),

24-72 години – 19 (9,3%) та 3 немовлят (1,5%) поступили у віці 3 днів життя. 28-денна летальність склала 3 з 205 дітей (1,46%).

У 82 випадках (40%) відбулися перші пологи, у 123 (60%) – повторні. Частота кесарських розтинів склала 42 з 205 немовлят (20,5%). З 42 народжених кесарським розтином 17 (40,5%) вперше народжені та 25 (59,5%) - при повторних пологах ( $p=0,994$ ).

Після проведеної рандомізації до групи із застосуванням цитиколіну увійшла 31 дитина, решта 174 малюків склали групу контролю.

Результати порівняння Допплерівських індексів в передніх мозкових артеріях, середнього артеріального тиску як маркеру стабільності центральної гемодинаміки, частоти судом та кінцевих показників лікування доношених новонароджених з ГІЕ представлені в табл. 1.

Таблиця 1

### Вплив цитиколіну у порівнянні з групою контролю на показники центральної та церебральної гемодинаміки, частоту судом і кінцеві показники лікування новонароджених з ГІЕ

	Група контролю n=174	Група цитиколіну n=31	P
	Медіана (25%-75%)		
RI у 1-й день	0,66 (0,58-0,74)	0,68 (0,61-0,80)	0,287
PI у 1-й день	1,2 (0,93-1,43)	1,23 (1-1,71)	0,233
RI у 3-й день	0,66 (0,59-0,72)	0,7 (0,61-0,79)	0,026
PI у 3-й день	1,2 (1,0-1,36)	1,3 (1,04-1,64)	0,036
САТ, мм рт.ст.	55 (47-62)	52 (43-57)	0,948
Судоми у 1-й день	60 (34,5%)	19 (61,3%)	0,005
Судоми на 2-й день	10 (5,74%)	8 (25,8%)	<0,001
Судоми на 3-й день	14 (8,0%)	8 (25,8%)	0,003
Екстубація, день лікування	5(4-7)	5(4-8)	0,913
Тривалість ШВЛ, днів	6 (4-9)	5 (4-10)	0,213
Лікування у ВАІТН, днів	12 (9-16)	10 (8-14)	0,021
Церебральна лейкомаляція	19 (10,9%)	6 (19,4%)	0,186

Наведені в табл. 1 дані демонструють відсутність достовірної відмінності у малюків з групи цитиколіну порівняно із групою контролю індексів RI та PI у перший день лікування, середнього артеріального тиску, строків екстубації трахеї та загальної тривалості респіраторної підтримки - як інвазивної, так і неінвазивної. Цікавою виявилась достовірна відмінність на 3-й день лікування індексів RI ( $p=0,026$ ) та PI ( $p=0,036$ ), виміряних у передніх мозкових артеріях. Але незважаючи на прогностично більш позитивні значення в групі цитиколіну, це не призвело до зменшення частоти розвитку церебральної лейкомаляції, яка навіть була меншою в групі контролю (10,9% проти 19,4%), але ця відмінність виявилась недостовірною ( $p=0,186$ ). З іншого боку, не могла не привернути нашої уваги більша частота реєстрації судом у дітей в групі цитиколіну як на 1-й ( $p=0,005$ ), так і на 2-й ( $p<0,001$ ) та 3-й дні дослідження ( $p=0,003$ ).

Таким чином, виходячи з отриманих нами даних, не можна стверджувати про наявність у цитиколіну нейропротекторних властивостей щодо немовлят з середньою та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Оскільки у відкритому доступі відсутні дані великих рандомізованих досліджень використання цитиколіну у новонароджених, з метою наукової дискусії ми розглянули останні дані щодо

його застосування у дорослих пацієнтів, а саме при важкій черепно-мозковій травмі та гострому ішемічному інсульті.

У 2012 році Zafonte R.D. із співавторами були опубліковані результати великого мультицентрового дослідження Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT), які не виявили покращення функціонального та/або когнітивного стану у постраждалих на черепно-мозкову травму. У тому ж році Dávalos A. Et al. (International Citicoline Trial on acute Ischemic Stroke (ICTUS) trial, 2012) довели, що цитиколін є безпечним препаратом, якому притаманний певний вплив на стан церебральних функцій, але при його застосуванні у хворих на ішемічний інсульт не з'ясовано достовірного покращення як найближчих, так і відстрочених результатів лікування, тому він не рекомендований у якості рутинної нейропротекторної терапії [29, 30].

### Висновки

При застосуванні цитиколіну в гострому періоді ГІЕ у доношених новонароджених, у нього не виявлено нейропротективних властивостей.

### Відповідність до етичних стандартів

Дослідження схвалене локальним етичним комітетом КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», протокол № 5 від 21 лютого 2011 року.

**Інформація про конфлікт інтересів.**

Автор статті не має конфлікту інтересів.

**Дані про фінансування.**

Немає зовнішнього джерела фінансування.

**Література**

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2010;86:329-38. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385:430-40. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
3. Robertson CM, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2006;11(5):278-82. doi: 10.1093/pch/11.5.278.
4. Northington FJ, Ferriero DM, Flock DL, Martin LJ. Delayed neurodegeneration in neonatal rat thalamus after hypoxia-ischemia is apoptosis. *J Neurosci*. 2001;21(6):1931-8.
5. Parikh P, Juul SE. Novel targets for neuroprotection in neonatal brain injury. *J Pediatr*. [Internet]. 2018[cited 2018 Dec 26]. Available from: <https://atlasofscience.org/novel-targets-for-neuroprotection-in-neonatal-brain-injury/>.
6. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(2):140-9. doi: 10.1056/NEJMoal1315788.
7. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatric Research*. 2012;71(2):205-9. doi: 10.1038/pr.2011.30
8. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muehe R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo-nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126(4):e771-8. doi: 10.1542/peds.2009-2441.
9. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007[cited 2018 Dec 28];3:CD001240. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001240.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD001240.pub2.
10. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and Neonatal Neuroprotection. *Clinics in Perinatology*. 2015;42(3):469-481. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.004.
11. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* [Internet]. 2009 [cited 2018 Dec 24];124(2):e218-226. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/124/2/e218> doi: 10.1542/peds.2008-3553.
12. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Arteaga O, Martinez-Ibarguen A, Hilario E. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):9379-95. doi:10.3390/ijms14059379
13. Lobo N, Yang B, Rizvi M, Ma D. Hypothermia and xenon: novel noble guardians in hypoxic-ischemic encephalopathy? *J Neurosci Res*. 2013;91(4):473-8. doi: 10.1002/jnr.23178.
14. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database System Review* [Internet]. 2012[cited 2018 Dec 18];7:CD006817. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006817.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD006817.pub3.
15. Gonzales-Portillo GS, Reyes S, Aguirre D, Pabon MM, Borlongan CV. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Neurol* [Internet]. 2014[cited 2018 Dec 24];5:147. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2014.00147/full> doi: 10.3389/fneur.2014.00147
16. Mitsialis SA, Kourembanas S. Stem cell-based therapies for the newborn lung and brain: Possibilities and challenges. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):138-51. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.002
17. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* [Internet]. 2014[cited 2018 Dec 12];164(5):973-9.e1. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(13\)01471-6/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(13)01471-6/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.036.
18. Park D, Shin K, Choi EK, Choi Y, Jang JY, Kim J, et al. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in human oligodendrocyte progenitor cells and restoration of motor function in neonatal rats with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2015[cited 2018 Dec 22];2015:764251. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/764251/> doi: 10.1155/2015/764251.
19. Zhu HT, Bian C, Yuan JC, Chu WH, Xiang X, Chen F, et al. Curcumin attenuates acute inflammatory injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2014;11:59. doi: 10.1186/1742-2094-11-59.
20. Kesharwani V, Atif F, Yousuf S, Agrawal SK. Resveratrol protects spinal cord dorsal column from hypoxic injury by activating Nrf-2. *Neuroscience*. 2013;241:80-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.015.
21. Tiwari SK, Agarwal S, Seth B, Yadav A, Nair S, Bhatnagar P, et al. Curcumin-loaded nanoparticles potently induce adult neurogenesis and reverse cognitive deficits in Alzheimer's disease model via canonical Wnt/b-catenin pathway. *ACS Nano*. 2014;8(1):76-103. doi: 10.1021/nn405077y.
22. Parikh P, Juul SE. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *The Journal of Pediatrics*. 2018;192:22-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.031.
23. Overgaard K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(7):1764-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.020
24. Citicoline in infants with hypoxia. Phase I Trial. Springer [Internet]. 2015[updated 2015 Nov 03; cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://adisinsight.springer.com/trials/700262566#disabled>
25. Khushdil A. Role of Citicoline in Treatment of Newborns With Hypoxic Ischemic Encephalopathy (citicoline). *Clinical Trials.gov* [Internet]. 2017[cited 2019 Jan 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03181646>
26. Aaslid R, editor. *Transcranial Doppler sonography*. Wien: Springer-Verlag; 1986. 180p.
27. Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral resistance index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr*. 2011;100(10):1344-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02327.x.
28. Gerner GJ, Burton VJ, Poretti A, Bosemani T, Cristofalo E, Tekes A, et al. Transfontanelar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *J Perinatol*. 2016;36(3):202-6. doi: 10.1038/jp.2015.169.
29. Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA, Friedewald WT, Hesdorffer DC, et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA*. 2012;308(19):1993-2000. doi: 10.1001/jama.2012.13256.
30. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.

**АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТИКОЛИНА У  
ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ОСТРОМ  
ПЕРИОДЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ  
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ***Д.М. Сурков***КУ «Днепропетровская областная детская  
клиническая больница ДОР»  
(г. Днепр, Украина)**

**Резюме.** В развитых странах гипоксически-ишемическая энцефалопатия регистрируется с частотой от 1,5 до 4 на 1000 родов, и у 26 младенцев на 1000 родившихся живыми в странах с ограниченными ресурсами. Терапевтическая гипотермия на сегодня является признанным стандартом помощи, который снижает комбинированный результат смерть / грубое нарушение неврологического развития с 65% до 40-50%. Несмотря на доказанные преимущества применения лечебной гипотермии, такой конечный процент нежелательных последствий считается неприемлемым, что требует поиска фармакологических субстанций с потенциальным нейропротекторным эффектом для улучшения результатов лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии.

**Цель.** Изучить потенциальный нейропротективный эффект цитиколина в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных.

**Материалы и методы.** Проспективное, одностороннее, рандомизированное, контролируемое исследование влияния цитиколина на течение и последствия острого периода после перенесенной перинатальной гипоксии-ишемии было проведено у 205 доношенных младенцев, которые в 2012-2017 гг. находились на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных с диагнозом гипоксически-ишемической энцефалопатии. Цитиколин назначался на основании метода простой рандомизации в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение первых 5 дней лечения. Конечными точками были выбраны такие показатели, как продолжительность проведения искусственной вентиляции легких, общий срок лечения в отделении интенсивной терапии и частота развития церебральной лейкомаляции, а также частота развития судорог.

На всех этапах исследования детям проводилась стандартная нейросонография с определением индекса резистентности и пульсационного индекса в передней мозговой артерии.

**Результаты.** После проведенной рандомизации в группу с применением цитиколина вошел 31 новорожденный, остальные 174 ребенка составили группу контроля. Полученные в результате исследования данные показали отсутствие достоверного различия у детей из группы цитиколина по сравнению с группой контроля доплеровских индексов в первый день лечения, среднего артериального давления, сроков экстубации трахеи и общей продолжительности респираторной поддержки - как инвазивной, так и неинвазивной. Интересным выявилось достоверное отличие между группами на 3-й день лечения индекса резистентности ( $p=0,026$ ) и пульсационного индекса ( $p=0,036$ ), измеренных в передних мозговых артериях. Но, несмотря на прогностически более положительные значения в группе цитиколина, это не привело к уменьшению частоты развития церебральной лейкомаляции, которая была даже меньше в группе контроля (10,9% против 19,4%), но это различие оказалась недостоверным ( $p=0,186$ ). С другой стороны, не могла не привлечь нашего внимания большая частота регистрации судорог у детей в группе цитиколина как в 1-й ( $p=0,005$ ), так и на 2-й ( $p<0,001$ ) и 3-й дни исследования ( $p=0,003$ ).

**Выводы.** При применении цитиколина в остром периоде ГИЕ у доношенных новорожденных, у него не выявлено нейропротективных свойств.

**Ключевые слова:** новорожденные; гипоксия; энцефалопатия; нейропротекция; цитиколин.

**ANALYSIS OF USING OF CITICOLINE  
IN TERM NEWBORNS DURING THE  
ACUTE PERIOD OF HYPOXIC ISCHEMIC  
ENCEPHALOPATHY***D.M. Surkov***Regional Children's  
Hospital  
(Dnipro, Ukraine)**

**Summary.** Hypoxic ischemic encephalopathy occurs in 1.5 to 4 per 1,000 births in developed countries, and in as many as 26 per 1,000 live births in resource-limited settings. Therapeutic hypothermia significantly reduces the combined outcome of death or severe neurodevelopmental impairment from 65% to 40-50%. While the benefits of therapeutic hypothermia provide proof of concept that outcomes can be improved, additional pharmacological agents for neonatal neuroprotection for further improve outcomes of hypoxic ischemic encephalopathy are needed.

**Objective.**

To determine the potential neuroprotective influence of citicoline in term neonates during the acute period of hypoxic-ischemic encephalopathy.

**Materials and methods.**

A prospective, single-centered, randomized, controlled study of the citicoline impact on acute period after perinatal hypoxia-ischemia performed in 205 full-term infant, were treated in the neonatal intensive care unit in babies sustained of hypoxic ischemic encephalopathy in 2012-2017. Citicoline was administered basing on simple randomization in dose of 200 mg once daily intravenously for the first 5 days of treatment. Endpoints included indicators such as duration of positive pressure ventilation, total days of intensive care and the morbidity of cerebral leukomalacia, as well as frequency of the development of seizures. During all the days of the study, a standard neurosonography was performed to evaluate resistant and pulsatile indexes in the anterior cerebral artery.

**Results.**

After randomization 31 babies were collected in the group of citicoline, remaining 174 infants were at the control group. The obtained data showed no significant differences between citicoline and control groups in Doppler indexes on the first day of treatment, mean blood pressure, terms of extubation, and the total duration of respiratory support, both invasive and non-invasive. Interestingly, there was a significant difference on the 3rd day of treatment with the resistant index ( $p=0.026$ ) and pulsatile index ( $p=0.036$ ) measured in the anterior cerebral arteries. However, despite the more prognostic, more positive values in the citicoline group, this did not lead to a decrease in the incidence of cerebral leukomalacia, which was even lower in the control group (10.9% vs. 19.4%), but this difference was not reliable ( $p=0.186$ ). On the other hand, we paid our attention to the higher frequency of the development of seizures in the citicoline group on the 1st ( $p=0.005$ ) and 2nd ( $p<0.001$ ) and 3rd days of the study ( $p=0.003$ ).

**Conclusions.**

Among term neonates the use of citicoline during the acute period of HIE did not show neuroprotective properties.

**Keywords:** Newborns; Hypoxia; Encephalopathy; Neuroprotection; Citicoline.

**Контактна інформація:**

**Сурков Денис Миколайович** - к.мед.н., завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених КУ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДООС» (м Дніпро, Україна).

**Контактна адреса:** вул. Космічна, 13, м Дніпро, 49100, Україна.

**Контактний телефон:** +380 567 85 97 40

**e-mail:** densurkov@hotmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6456-8493>

© Д.М. Сурков, 2019

**Контактная информация:**

**Сурков Денис Николаевич** – к.мед.н., заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница ДООС» (г. Днепр, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Космическая, 13, г. Днепр, 49100, Украина.

**Контактный телефон:** +380 567 85 97 40

**e-mail:** densurkov@hotmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6456-8493>

© D.Surkov, 2019

**Contact Information:**

**Denis Surkov** - MD, Ph.D, Head of Department NICU, Regional Children's Hospital (Dnipro, Ukraine)

**Contact address:** Kosmitcheskaya Str., 13, Dnipro, 49100, Ukraine.

**Contact phone:** +380 567 85 97 40

**e-mail:** densurkov@hotmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6456-8493>

Надійшло до редакції 15.01.2019

Підписано до друку 27.02.2019

УДК: 616-002.5; 616-022.1  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.4ХІРУРГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ  
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ВАКЦИНАЦІЇ  
ТА ПІДХОДИ ДО ЇХ ЛІКУВАННЯН. А. Мацегора<sup>1</sup>, Л. П. Омельян<sup>1</sup>,  
М.Г. Мельниченко<sup>1</sup>, В.А. Гудзь<sup>2</sup>Одеський національний медичний  
університет МОЗ України<sup>1</sup>,  
КУ «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня»  
департаменту охорони здоров'я ООДА<sup>2</sup>  
(м. Одеса, Україна)**Резюме**

**Вступ.** Одним з найголовніших компонентів програми боротьби з туберкульозом серед дітей як в усьому світі, так і в Україні є вакцинація БЦЖ. Доведено, що якісне проведення імунізації зменшує захворюваність на туберкульоз у 7–10 разів, а інфікованість — у 1,5–3 рази. Однак введення вакцини може викликати розвиток ускладнень, частота яких за даними різних авторів знаходиться у межах 0,004 % - 2,5 %.

**Мета і завдання дослідження.** Вивчити поширеність, характер перебігу та основні підходи до лікування хірургічних ускладнень протитуберкульозної імунізації.

**Матеріали та методи.** Проведено всебічний аналіз наукових даних щодо розвитку ускладнень вакцинації БЦЖ та власних клінічних спостережень.

**Результати та їх обговорення.** Хірургічні ускладнення імунізації БЦЖ у більшості випадків пов'язані з порушенням методики введення вакцини, підвищенням її реактогеності, пониженою імунологічною реактивністю вакцинованих. БЦЖ-ити часто виникають на фоні анемії (22,3 %) та неспецифічних запальних захворювань (4,5 %). За локалізацією виявлено враження пахвових лімфовузлів зліва у 88,2 %, надключичних лімфовузлів – 2,3 %. Холодний абсцес – 9,1 % дітей. Анемію діагностовано у 22,3 % дітей. Пригнічення ефекторної ланки імунної відповіді пояснювалося підвищенням індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів у 64,3 % випадках. Обсяг хірургічного втручання при БЦЖ-ускладненнях визначають в залежності від стадії, характеру та виразності запальних змін в лімфатичних вузлах, але лікування в післяопераційному періоді здійснюється згідно з рекомендаціями фтизіатра.

**Висновки.** Ускладнення БЦЖ-щеплень частіше розвиваються у хлопчиків (у 62,7 проти 37,3 % дівчаток). Обчислення інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму дозволяє вчасно прогнозувати порушення стану імунітету у вакцинованих дітей із розвитком ускладнень. Ускладнення вакцинації протитуберкульозу на сьогодні все частіше пов'язані із пониженою імунологічною реактивністю імунізованих, що потребує дослідження імунного захисту новонароджених як перед щепленням проти туберкульозу, так і в післявакцинальному періоді.

**Ключові слова:** протитуберкульозна вакцинація; ускладнення; діти.

**Вступ.** Висока та прогресуюча розповсюдженість туберкульозу у багатьох країнах світу, поява нових форм захворювання, зростання випадків із множинною лікарською стійкістю, що усе частіше поєднується із ВІЛ-інфекцією, а також підвищення міграційної та іншої мобільності населення сприяли тому, що проблема туберкульозу набула масштабів надзвичайної ситуації, у тому числі, в Європейському регіоні [3].

Зміни в епідеміології туберкульозу особливо яскраво проявилися в Україні. Свого «піку» захворюваність на туберкульоз досягла у нашій країні у 2005 р., коли цей показник збільшився втричі порівняно з 1995 роком (майже до 100 випадків на 100 тис. населення). Станом на 2017 рік захворюваність на усі форми ТБ в Україні склала 63,9 випадки на 100 тис. населення. У той же час в Одеській області рівень захворюваності цією недугою вдвічі перевищує показник по Україні і становить 127,9 випадків на 100 тис. населення.

Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в південному регіоні України не забарилося позначитися на основних показниках дитячого контингенту. Так, за 2016 - 2017 роки захворюваність дітей віком 0-14 років зростає з 8,6

на 100 тис населення до 9,1, а підлітків – з 19,6 до 22,4 на 100 тис населення. Загалом питома вага дитячого туберкульозу серед усіх випадків зростає з 2,8 % до 3,8 % [2, 4].

Одним з найголовніших компонентів програми боротьби з туберкульозом серед дітей як в усьому світі, так і в Україні є імунізація – метод, що підвищує стійкість здорової людини до туберкульозної інфекції. Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу, що спостерігається в останні роки, у тому числі серед дитячого населення, ставить цей вид протитуберкульозної профілактики на одне з перших місць [1, 3]. Доведено, що якісне проведення імунізації зменшує захворюваність на туберкульоз у 7–10 разів, а інфікованість — у 1,5–3 рази. Однак введення вакцини, яка являє собою штам ослаблених живих мікобактерій туберкульозу, може викликати розвиток ускладнень, частота яких за даними різних авторів знаходиться у межах 0,004 % - 2,5 % [2, 4]. Більшість ускладнень припадає на локальні шкірні ураження та регіонарний лімфаденіт, однак поряд із цим останнім часом зростає частка БЦЖ-оститів (6,6 на 100.000 щеплень) та генералізованої БЦЖ-інфекції з летальним наслідком [5].

Згідно з літературними даними, одним з найчастіших ускладнень вакцинації БЦЖ є регіонарний лімфаденіт. Запальний процес при ньому локалізується в лівій пахвовій ділянці, регіонарній по відношенню до місця введення вакцини. Через 1-2 місяці після щеплення лімфатичний вузол поступово збільшується. Інколи він може нагноюватися з утворенням нориці та виділенням гною [7]. Лікування полягає в хірургічній обробці уражених лімфовузлів на тлі специфічної хіміотерапії. Найбільш доцільне видалення лімфовузлів із капсулою. У разі нагноєння застосовується вискоблювання гнійника, видалення грануляції та руйнування капсули. Лікування специфічними препаратами проводиться впродовж 2-3 місяців. В подальшому потрібне диспансерне спостереження дітей з періодичним обстеженням [7, 8].

Друге місце за частотою виникаючих ускладнень протитуберкульозної імунізації займають підшкірні інфільтрати, або так звані «холодні» абсцеси. Найчастіше причиною їх розвитку є порушення техніки введення вакцини. Захворювання характеризується повільною течією. Інфільтрат поступово розм'якшується, шкіра над ним червоніє, пігментується і стоншується. У подальшому визначається флюктуація без виражених запальних явищ. Звичайно, протягом 2-3 міс відбувається самостійне розсмоктування абсцеса або його пом'якшення з появою флюктуації, а в деяких випадках формуванням нориці [6, 8]. Якщо не відбувається спонтанного загоєння холодного абсцесу, діти повинні лікуватися протягом 3-6 міс. протитуберкульозними препаратами з одночасним проведенням місцевої терапії. Останню починають з використання мазі гідрокортизону і аплікацій рифампіцину. При появі флюктуації показана пункція лімфовузлів з аспірацією казеозного вмісту і введення 5 % розчину салюзиду у дозі, відповідній віку дитини [2, 8].

Останнім часом відзначається неухильне зростання числа дітей з розвитком БЦЖ-оститів [4]. За даними ретроспективних епідеміологічних досліджень, проведених в інших країнах світу (Фінляндія, Швеція, Данія, Ісландія, Норвегія), частота кісткових ускладнень вакцинації БЦЖ коливається в значних межах – від 3,2 до 73,0 на 100 000 вакцинованих. Частота БЦЖ-остеомієліту в Європі складає 1,11 випадків на мільйон щеплень [3, 4].

Клінічно БЦЖ-остити характеризуються повільним і поступовим початком. Локально відзначається помірна припухлість м'яких тканин, шкіра зазвичай не змінена. Спостерігається обмеження функції суглобу. Больова реакція виражена мало. В деяких випадках вже при первинному зверненні виявляється абсцедування, іноді з утворенням нориці [4]. При лікуванні БЦЖ-остеомієліту доцільне виконання некретомії з подальшим глухим швом рани. У післяопераційному періоді застосовується іммобілізація кінцівки гіпсовою пов'язкою. Медикаментозне лікування полягає в тривалому (1 рік і більше) проведенні курсів специфічної протитуберкульозної терапії. Прогноз при лікуванні БЦЖ-остеомієліту сприятливий, ортопедичні ускладнення, як правило, відсутні [4].

Найтяжчим з усіх виникаючих ускладнень імунізації сьогодні вважається генералізована БЦЖ-

інфекція, що в основному має місце у новонароджених із вродженими порушеннями імунітету. Для неї характерними є лихоманка, прогресуюче схуднення, дисеміноване специфічне ураження лімфовузлів, шкіри, легень. Частота розвитку такого ускладнення становить 0,59 випадків на 1 млн. вакцинацій [8]. Такі стани погано піддаються лікуванню.

Все вище перелічене викликає нагальну потребу щодо досконалого епідеміологічного аналізу поширеності та характеру ускладнень вакцинації з метою подальшої розробки шляхів попередження останніх та зниження захворюваності дітей на туберкульоз.

### **Мета і завдання дослідження**

Вивчити поширеність, характер перебігу та основні підходи до лікування хірургічних ускладнень протитуберкульозної імунізації на підставі вивчення літературних джерел та власних клінічних спостережень за дітьми з БЦЖ-ускладненнями.

### **Матеріали та методи**

Проведено всебічний аналіз наукових даних щодо розвитку ускладнень протитуберкульозної імунізації, основних принципів їх лікування та власних клінічних спостережень. Під нашим наглядом перебували 110 дітей віком від 1 місяця до 2 років з БЦЖ-лімфаденітами у стадії абсцедування, які знаходились на лікуванні в хірургічному гнійно-септичному відділенні КУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Одеси. Усі діти були імунізовані вакциною БЦЖ на 3-7 добу після народження.

### **Результати та їх обговорення**

Як показав аналіз літературних джерел, вакцина БЦЖ є обов'язковою у 64 державах і офіційно рекомендована в 118 країнах світу [7]. Це обумовлено значним поширенням туберкульозу з тяжким перебігом в дітей раннього віку. Імунізація проти туберкульозу проводиться всім здоровим доношеним новонародженим на 3-5-ту добу життя [1, 3], але введення вакцини може викликати розвиток низки ускладнень. Перше місце за частотою виникнення займають регіонарні лімфаденіти, холодні абсцеси, виразки. Перераховані ускладнення відносяться, згідно класифікації ВООЗ, до 1-ої категорії БЦЖ-ускладнень. Значно тяжчими ускладненнями є остити, які складають другу категорію ускладнень. Найбільш грізним ускладненням, так звана 3-я категорія за класифікацією, є генералізована БЦЖ-інфекція з летальним наслідком, що в основному виникає у дітей з імунодефіцитними станами [5, 6]. Третину всіх виникаючих ускладнень пов'язують із властивостями самої вакцини, 30 – 40 % з порушеннями техніки вакцинації і близько 30 % з порушеннями імунологічного захисту вакцинованих. Як показав аналіз ускладнень БЦЖ – вакцинації серед дітей нашого регіону, найчастіше за допомогою зверталися діти з БЦЖ-лімфаденітами, тобто 1-а категорія ускладнень.

Нами проведено клінічне спостереження за дітьми, які перебували на лікуванні в хірургічному гнійно-септичному відділенні КУ «Одесь-



ка обласна дитяча клінічна лікарня» з БЦЖ-лімфаденітами. Серед обстежених переважали хлопчики – 69 (62,7 %), дівчаток було 41 (37,3 %),  $p < 0,05$ . За віковим складом хворі поділялися на такі групи: до 6 міс. життя – 53 (48,2 %) дітей, 7-12 міс – 30 (27,3 %), 1-1,5 року – 27 (24,5 %).

За локалізацією процесу виявлено, що частіше (97; 88,2 %) зустрічалось враження пахових лімфовузлів зліва, які були регіонарними і найближчими до зони введення щеплення. Холодний абсцес діагностувався у 10 (9,1 %) дітей. У 3 (2,3 %) хворих виявлено враження надключичних лімфовузлів зліва. Крім того, в процесі вивчення стану хворих дітей були виявлені супутні патологічні процеси. Так, на першому місці за частотою була анемія, яка діагностувалася у 25 (22,3 %) дітей. На другому місці – різноманітні запальні захворювання – у 5 (4,5 %) хворих.

Окрім загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень, нами проведено розрахунок комплексу інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму, який включав визначення різних типів імунологічної реакції шляхом детального вивчення показників лейкограми, що дозволило виявити наявність змін імунітету в щеплених.

Так, при обчисленні індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів встановлено, що у більшості дітей (78,6 %) він знижувався і лише у 14,3 % випадків був підвищеним, що свідчило про пригнічення макрофагальної ланки імунної системи в дітей після вакцинації. Індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, який відображає співвідношення неспецифічного і специфічного захисту організму, в 96,5 % дітей знижувався, це вказувало на зростання активності специфічної ланки імунітету. Пригнічення ефекторної ланки імунної відповіді пояснювалося підвищенням індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів у 64,3 % випадках. Тенденція до зростання індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів у 85,7 % випадків дозволила зробити висновок про перевагу в даній групі дітей реакції гіперчутливості уповільненого типу.

Лікувальна тактика обиралась в залежності від характеру і виразності запальних змін в лімфатичних вузлах. При явищах тотального гнійного розплавлення лімфатичного вузла застосовували діагностичну пункцію, яку здійснювали товстою голкою під місцевим або загальним знеболенням. При отриманні гнійного вмісту проводили розтин абсцесу довжиною 1 – 1,5 см. Санацію порожнини гнійника здійснювали до "чистих вод" розчином декасану. Після максимально повної евакуації гнійно-казеозного вмісту вводили один із препаратів у дозі, що відповідає віку дитини (5 % розчину салюзида,

канаміцину) та дренивали резиною смужкою.

У разі стійкого інфільтрату, що складався із конгломерату лімфатичних вузлів, визначали показання до операції під загальною анестезією. Воно полягало у видаленні конгломерату лімфовузлів, казеозного вмісту. При гістоморфологічному дослідженні виявляли ознаки хронічного специфічного запалення, грануляційну тканину та гнійно-некротичні казеозні маси сірого кольору з жовтуватими включеннями. Пріоритетним було виявлення багатоядерних клітин Пирогова–Лангханса.

У післяопераційному періоді здійснювали консервативне лікування згідно з рекомендаціями фтизіатра. Воно включало протитуберкульозні препарати, загальнозміцнюючу та вітамінотерапію. Місцево використовували розчин рифампіцину у 25 % розчині димексиду. Після зняття швів і верифікації діагнозу хворі спрямовувались в протитуберкульозний диспансер для повторної консультації та спостереження фтизіатром.

### Висновки

1. Обсяг хірургічного втручання при БЦЖ-ускладненнях визначають в залежності від стадії, характеру та виразності запальних змін в лімфатичних вузлах, але лікування в післяопераційному періоді здійснюється згідно з рекомендаціями фтизіатра.

2. Ускладнення БЦЖ-щеплень частіше розвиваються у хлопчиків (у 62,7 проти 37,3 % дівчаток). Отже, вони є групою ризику для цих ускладнень.

3. Обчислення інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму дозволяє вчасно прогнозувати порушення стану імунітету у вакцинованих дітей із розвитком ускладнень.

4. Ускладнення вакцинопрофілактики туберкульозу на сьогодні все частіше пов'язані із пониженою імунологічною реактивністю імунованих, що потребує дослідження імунного захисту новонароджених як перед щепленням проти туберкульозу, так і в післявакцинальному періоді.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є поглиблене вивчення клініко-епідеміологічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних особливостей ускладнень вакцинації БЦЖ з метою розробки науково-обґрунтованих методик їх прогнозування та засобів зниження частоти формування.

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

**Фінансова підтримка:** Автори не зазначили будь-якої грантової підтримки при виконанні досліджень.

### Література

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04.09.2014 № 620 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014[цитовано 2019 Січ 23]. Доступно: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_620\\_TV/2014\\_620\\_YKPMO\\_TV.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_620_TV/2014_620_YKPMO_TV.pdf)
2. Білогорцева ОІ. Імунопрофілактика туберкульозу у дітей: проблеми і перспективи. Український пульмонологічний журнал. 2008;3(дод):29-30.
3. Біломеря ТА, Коломійцева ГМ, Кирилова ТА, Скрипка ЛВ, Юрінок НВ. Ускладнення у дітей після БЦЖ-вакцинації. Інфекційні хвороби. 2011;1:53-5.
4. Севостьянова ТА. Аналіз причин ускладнень після вакцинації БЦЖ. Туберкульоз і хвороби легень. 2013;6:80-81.
5. Журило ИП, Черкун АВ, Латышов ТВ, Кириллова ИН, Иноземцев ИН, Буслаева АИ. Поствакцинальные БЦЖ-осложнения в детской хирургической практике. Хирургия детского века. 2012;4:70-4.

6. Леви ДТ, Александрова НВ, Рухаміна МЛ и др. Осложнения вакцинации БЦЖ. В: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней. 2010 Ноя 9-10; Москва. Москва; 2010.

7. Ксьонз ІВ, Похилько ВІ, Ковальова ОМ, Грищенко МІ, Полторапавлов ВА. Регіонарний специфічний лімфаденіт після щеплення БЦЖ у дітей. Погляд на проблему. Хірургічний менеджмент. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2012;2(2):41-5.

8. Костроміна ВП, Стриж ВО. БЦЖ-вакцинація у дітей та її можливі ускладнення. Здоров'я України [Інтернет]. 2008[цитовано 2018 Гру 25];4. Доступно на: <http://health-ua.com/article/16857-btczhvakteinatcyu-u-dtej-ta--mozhliv-uskladnennya>

## ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ВАКЦИНАЦИИ И ПОДХОДЫ К ИХ ЛЕЧЕНИЮ

*Е.Н. А. Мацегора<sup>1</sup>, Л. П. Омелян<sup>1</sup>,  
М.Г. Мельниченко<sup>1</sup>, В.А. Гудзь<sup>2</sup>*

Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины<sup>1</sup>,  
КУ «Одесская областная детская клиническая больница» департамента здравоохранения ООГА<sup>2</sup>  
(г. Одесса, Украина)

### Резюме

**Введение.** Одним из главных компонентов программы борьбы с туберкулезом среди детей как во всем мире, так и в Украине, является вакцинация БЦЖ. Доказано, что качественное проведение иммунизации уменьшает заболеваемость туберкулезом в 7-10 раз, а инфицированность - в 1,5-3 раза. Однако введение вакцины может вызвать развитие осложнений, частота которых по данным различных авторов находится в пределах 0,004% - 2,5%.

**Цель и задачи исследования.** Изучить распространенность, характер течения и основные подходы к лечению хирургических осложнений противотуберкулезной иммунизации.

**Материалы и методы.** Проведен всесторонний анализ научных данных по развитию осложнений вакцинации БЦЖ и собственных клинических наблюдений.

**Результаты и их обсуждения.** Хирургические осложнения иммунизации БЦЖ в большинстве случаев связаны с нарушением методики введения вакцины, повышением ее реактогенности, пониженной иммунологической реактивностью вакцинированных. БЦЖ-иты часто возникают на фоне анемии (22,3%) и неспецифических воспалительных заболеваний (4,5%). По локализации обнаружено поражение подмышечных лимфоузлов слева в 88,2%, надключичных лимфоузлов - 2,3%. Холодный абсцесс - 9,1% детей. Анемию диагностировано у 22,3% детей. Угнетение эффекторного звена иммунного ответа объяснялось повышением индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов в 64,3% случаях. Объем хирургического вмешательства при БЦЖ-осложнениях определяют в зависимости от стадии, характера и выраженности воспалительных изменений в лимфатических узлах, но лечение в послеоперационном периоде осуществляется согласно рекомендациям фтизиатра.

**Выводы.** Осложнения БЦЖ-прививок чаще развиваются у мальчиков (в 62,7 против 37,3% девочек). Вычисления интегральных гематологических индексов иммунологической толерантности организма позволяют вовремя прогнозировать нарушения состояния иммунитета у вакцинированных детей с развитием осложнений. Осложнения вакцинопрофилактики туберкулеза на сегодня все чаще связаны с пониженной иммунологической реактивностью иммунизированных, что требует исследования иммунной защиты новорожденных как перед прививкой против туберкулеза, так и в поствакцинальном периоде.

**Ключевые слова:** противотуберкулезная вакцинация; осложнения; дети.

## SURGICAL COMPLICATIONS AFTER ANTITUBERCULOSIS VACCINATION AND APPROACHES TO THEIR TREATMENT

*N.A. Matsehora<sup>1</sup>, L.P. Omelian<sup>1</sup>,  
M.G. Melnychenko<sup>1</sup>, V.A. Gudzy<sup>2</sup>*

Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine<sup>1</sup>,  
KU "Odessa Regional Children's Clinical Hospital" of the Department of Health of OODA<sup>2</sup>,  
(Odessa, Ukraine)

### Summary

**Introduction.** One of the main components of the tuberculosis control program for children worldwide, as well as in Ukraine, BCG vaccination. It is proved that high-quality immunization reduces the incidence of tuberculosis by 7-10 times, and infectivity - by 1.5-3 times. However, the introduction of a vaccine, which is a strain of attenuated live mycobacterium tuberculosis, can lead to the development of complications, the frequency of which, according to various authors, is within 0.004% - 2.5%.

The purpose and tasks of the study. To study the prevalence, nature of the course and basic approaches to treatment of surgical complications of anti-TB immunization.

**Materials and methods.** A comprehensive analysis of scientific data on the development of complications of BCG vaccination and own clinical observations has been carried out.

**Results and discussion.** Surgical complications of BCG immunization in most cases are associated with a violation of the method of administration of the vaccine, an increase in its reagenosis, a decrease in the immunological reactivity of newborns. BCG-itis are often found against the background of anemia (22.3%) and non-specific inflammatory diseases (4.5%). By localization of the impression of the axillary lymph nodes on the left, 88.2 % were detected, and supraclavicular lymph nodes - 2.3%. Cold abscess - 9.1% of children. Anemia is diagnosed in 22.3% of children. The suppression of the effector unit of the immune response was due to an increase in the ratio of lymphocytes and monocytes in 64.3% of cases. The volume of surgical intervention in complications of BCG is determined depending on the stage, nature and severity of inflammatory changes in the lymph nodes, but treatment in the postoperative period is carried out in accordance with the recommendations of TB specialist.

**Conclusions.** Complications of BCG vaccination are more common in boys (62.7% vs. girls - 37.3%). The calculation of integral hematological parameters of immunological tolerance of an organism allows to timely predict the violation of the status of immunity in vaccinated children with the development of complications. Complications of tuberculous vaccine are increasingly associated with a decrease in the immune reactivity of immunized children, which requires the study of immune protection of newborns both before and after vaccination against vaccination.

**Key words:** Anti-tuberculosis vaccination; complication; children

**Контактна інформація:**

**Мацегора Ніна Анатоліївна** - доктор медичних наук, професор, завідувача кафедри фтизіопульмонології Одеського національного медичного університету (Одеса, Україна).

**Контактна адреса:** вул. Ольгіївська, 4, Одеса, Одеська обл., 65000, Україна.

**Контактний телефон:** +380982203381

**e-mail:** nmatsegora@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-1317-6190>

© Н. А. Мацегора, Л. П. Омелян,  
М.Г. Мельниченко, В.А. Гудзь, 2019

**Контактная информация:**

**Мацегора Нина Анатольевна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии Одесского национального медицинского университета (Одесса, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Ольгиевская, 4, Одесса, Одесская обл., 65000, Украина.

**Контактный телефон:** +380982203381

**E-mail:** nmatsegora@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-1317-6190>

© N.A. Matsehora, L.P. Omelian,  
M.G. Melnychenko, V.A. Gudz, 2019

**Contact Information:**

**Matsegora Nina A.** - PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of phthisiopulmonology at Odessa National Medical University (Odessa, Ukraine).

**Contact Address:** Olhyivska street 4, Odessa, Odesa region, 65000, Ukraine.

**Phone:** +380982203381

**E-mail:** nmatsegora@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-1317-6190>

Надійшло до редакції 30.12.2018  
Підписано до друку 25.02.2019

---

## АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ / OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

УДК: 618.39-02:618.14-007.2]-072-089.819  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5

ГІСТЕРОСКОПІЯ В ДІАГНОСТИЦІ  
ТА ЛІКУВАННІ АНОМАЛІЙ РОЗВИТКУ  
МАТКИ У ПАЦІЄНТОК  
З НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

*Н.С. Вереснюк, В.І. Пирогова*

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

**Резюме**

**Вступ.** Частота невиношування вагітності складає 15-25% від усіх вагітностей, зростає з віком жінки і не має тенденції до зниження. Однією з причин невиношування вагітності є вроджені та набуті порушення анатомічної будови матки. Частота вроджених аномалій розвитку статевих органів у пацієнток зі звичним невиношуванням коливається в межах 3-16%.

**Мета.** Оцінити діагностичну цінність та лікувальні можливості гістероскопії у пацієнток з аномаліями розвитку матки та репродуктивними втратами в анамнезі.

**Матеріали і методи.** Нами проведена ретроспективна оцінка діагностичної цінності гістероскопії в диференційній діагностиці аномалій розвитку матки у 59 пацієнток з репродуктивними втратами в анамнезі та її лікувальних можливостей.

**Результати дослідження.** Інформативність гістероскопії в діагностиці аномалій розвитку матки ретроспективно порівняли з результатами, отриманими під час гістеролапароскопії. 42 пацієнткам з інтраопераційно діагностованою матковою перегородкою відразу була проведена гістероскопічна метропластика. Повноту висічення внутрішньоматкової перегородки оцінювали порівнюючи дані 3D УЗД, проведеного до гістероскопічної метропластики та внаступному після оперативного втручання менструальному циклі. У 4,8% хворих необхідне було проведення повторного оперативного втручання, оскільки під час першої операції не вдалося одномоментно досягнути повного розсічення перегородки. Частота правильно класифікованих аномалій розвитку матки за допомогою гістероскопії складала 84,7%. Найбільші труднощі при оцінці гістероскопічної картини виникали у випадках диференціації дворогої матки та маткової перегородки. В подібних ситуаціях гістероскопічне обстеження повинно бути доповнене лапароскопією, яка дає змогу уникнути постановки хибного діагнозу. У випадку однорогої матки гістероскопічний діагноз співпадає із заключним у 100%. Однак навіть поєднане використання гістероскопії та лапароскопії спричиняє значні труднощі в диференціації підкласів даної аномалії, які базуються на наявності чи відсутності функціональної порожнини в рудиментарному розі. В подібних ситуаціях високоінформативним методом є 3D УЗД, за результатами якого в нашому дослідженні у 42,9% пацієнток з однорогою маткою мала місце функціонуюча порожнина в рудиментарному розі, що було показом до його видалення. У випадку подвоєної матки гістероскопічний діагноз співпадає із даними гістеролапароскопії у 60% випадків ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Гістероскопія повинна бути інтегрована в загальну діагностичну схему при обстеженні пацієнток з підозрою на Мюллерівські аномалії. Частота правильно класифікованих аномалій розвитку матки при самостійному виконанні гістероскопії складає 84,7%. Одночасне проведення лапароскопії та гістероскопії дає можливість в 100% випадків поставити точний діагноз перегородки матки та провести хірургічну корекцію даної аномалії зі збереженням цілісності стінки матки.

**Ключові слова:** невиношування вагітності; гістероскопія; аномалії розвитку матки.

**Вступ**

Важливим питанням репродуктивного здоров'я залишається невиношування вагітності, яке займає одне з чільних місць в практичному акушерстві-гінекології та сучасній репродуктології. Частота невиношування вагітності складає 15-25% від усіх вагітностей, зростає з віком жінки і не має тенденції до зниження, не дивлячись на розроблені в останні роки високоефективні методи діагностики та лікування [1,2]. Так, ризик невиношування вагітності у віці до 35 років становить 9-12%, однак у жінок понад 40 років – зростає до 50% [3]. Дефініція звичного невиношування вагітності довго дискутувалася профільними міжнародними асоціаціями і дещо відрізняється. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE), Королівського коледжу

акушерів і гінекологів (RCOG) звичне невиношування вагітності трактують як три послідовні втрати вагітності [2, 3]. Однак відповідно до визначення Американської асоціації репродуктивної медицини (ASRM) – це дві та більше втрати вагітності (підтвержені УЗД чи гістологічно) і необов'язково послідовні [1]. Через відмінність у визначенні поняття “звичне невиношування вагітності” дані щодо поширення даної патології в різних літературних джерелах суттєво різняться.

Чинники переривання вагітності надзвичайно різноманітні, і нерідко має місце поєднання декількох етіологічних факторів. Однією з причин невиношування вагітності є вроджені та набуті порушення анатомічної будови матки. Частота анатомічних аномалій у пацієнток зі звичним невиношуванням коливається в межах 3-16% [2, 4, 5, 6]. Переривання вагітності при анатомічних ано-

маліх матки може бути пов'язане з невдалою імплантацією плідного яйця (часто на внутрішньо-матковій перегородці), недостатньо розвинутою васкуляризацією та рецепторністю ендометрію-часто супутньою істміко-цервікальною недостатністю [2,4, 7].

На сьогодні існує велика кількість класифікацій аномалій розвитку матки та піхви, однак жодна з них повною мірою не відображає всієї різноманітності комбінацій вроджених вад геніталій. В ідеалі класифікація аномалій розвитку жіночих статевих органів мала б відповідати наступним вимогам: об'єктивність в критеріях діагностики і категоризації; зрозуміла репрезентація та класифікація

всіх типів аномалій; уніфіковані категорії з точки зору клінічної презентації; простота та зручність використання. Тому в 2013 році Європейським товариством репродукції людини та ембріології і Європейською асоціацією гінекологів-ендоскопістів (ESHRE/ESGE) була запропонована нова класифікація аномалій розвитку жіночих статевих органів, в якій за основу для поділу на класи взята анатомія і ступінь деформації; аномалії тіла матки (U), цервікального каналу (C) та піхви (V) класифіковані незалежно; чітко визначені анатомічні категорії залежно від ембріології (прийняття товщини стінки матки за еталонний параметр для оцінки дефектів злиття і резорбції) (рис.1) [8].

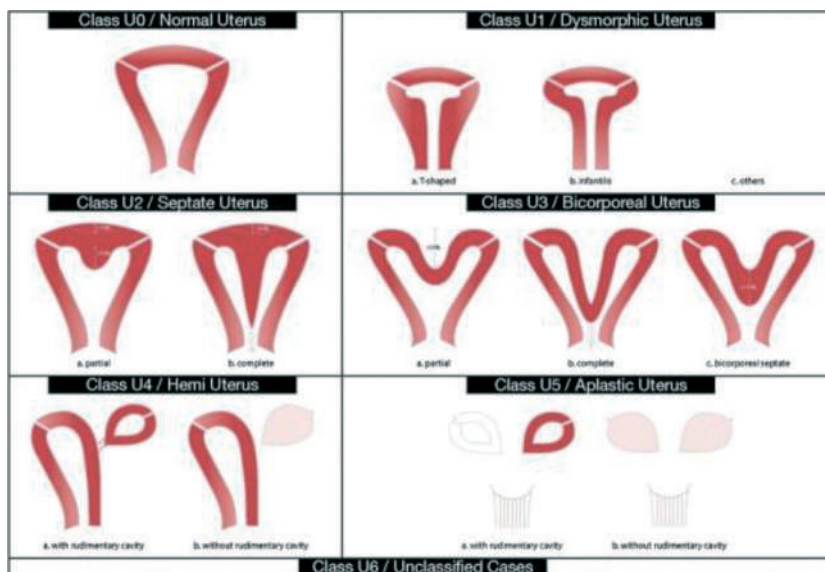


Рис.1. ESHRE/ESGE класифікація аномалій розвитку тіла матки

При вивченні проблеми вроджених аномалій розвитку органів репродуктивної системи питання вдосконалення методів діагностики та хірургічної корекції продовжують залишатися актуальними. Прецизійна верифікація вроджених аномалій розвитку матки визначає доцільність і об'єм оперативного втручання та подальшу тактику ведення пацієнтки. Тому питання інформативності різних методів діагностики в диференціації типів аномалій розвитку матки продовжує активно дискутуватися впродовж останніх років.

Деякі дослідники доводять, що ультразвуковий скринінг аномалій розвитку матки хоч і специфічний, однак не чутливий і значною мірою залежить від досвіду та кваліфікації спеціаліста, який проводить обстеження [9]. Тому для уточнення діагнозу необхідне використання інших діагностичних методів [10]. Однак, ультрасонографія, як доступний та недорогий метод оцінки внутрішніх статевих органів є важливим діагностичним інструментом і, у випадку підозри на вроджену ваду розвитку жіночих статевих органів, повинна використовуватися першою з-поміж інших методів візуалізації матки. Окрім цього УЗД дозволяє отримати інформацію про іншу, окрім аномалії розвитку матки, патологію органів малого тазу, яка може бути причиною репродуктивних порушень.

На відміну від 2D УЗД, 3D сонографія дає можливість отримати фронтальний зріз матки. Використання 3D УЗД полегшує можливість візуалізації як ендометрію, так і міометрію, і одночасно оцінити зовнішній контур матки та товщину міометрію, що допомагає в постановці правильного діагнозу [9]. У випадках, коли є протипокази до проведення інвазивних діагностичних процедур (гістероскопія, лапароскопія), сонографія є важливим інструментом у верифікації природжених аномалій розвитку матки. Одним з обмежень використання 3D УЗД є відсутність можливості широкого проведення даного обстеження в багатьох гінекологічних закладах.

З метою діагностики аномалій розвитку матки впродовж багатьох років широко використовується гістросальпінгографія (ГСГ). Недоліками методики є болючість, ризик інфікування та отримання інформації лише щодо внутрішнього контуру порожнини матки. Прямую оцінку порожнини матки можна провести за допомогою діагностичної гістероскопії [9, 10, 11, 12]. Однак ні гістросальпінгографія, ні гістероскопія не дають можливості оцінити товщину стінки матки та її зовнішній контур для подальшої диференціації типу аномалії розвитку. Тому на сьогодні найбільш точними діагностичними процедурами є поєднання гістероскопії з лапароскопією, прийнятих як стандарт, для верифікації діагнозу аномалії розвитку матки [13, 14].

Гістероскопічна метропластика широко застосовується з метою лікування окремих типів аномалій розвитку матки.

лій розвитку матки, зокрема внутрішньоматкової перегородки (classU2a/b за класифікацією ESHRE/ESGE), дворогої матки з перегородкою (classU3c) та дисморфічної Т-подібної матки (classU1a) [15, 16]. Дана методика, на відміну від лапаротомного доступу, дозволяє виконати корекцію вади без порушення цілісності стінки матки. Дискутабельним залишається питання проведення реабілітаційних заходів після резектоскопічної метропластики: одні дослідники вважають за доцільне призначення естроген-гестагенних препаратів або чистих естрогенів, частина авторів наполягає на введенні внутрішньоматкового контрацептиву після проведення гістероскопічного розсічення маткової перегородки на 3-6 місяців з метою профілактики синдрому Ашермана.

На сьогоднішній день недостатня кількість рандомізованих контрольованих досліджень, які стосуються впливу гістероскопічної метропластики на репродуктивні наслідки у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки і звичним невиношуванням вагітності.

Однією з найпоширеніших форм вроджених маткових аномалій є внутрішньоматкова перегородка є, яка часто асоціюється з самовільним викиднем. Частина авторів доводить, що у жінок з перегородкою матки репродуктивні наслідки є значно гіршими порівняно з пацієнтками без аномалій розвитку внутрішніх статевих органів, а висічення перегородки матки підвищує рівень живонародженості у жінок з передчасними пологамі, звичним невиношуванням вагітності в анамнезі [4, 15]. Інші типи вроджених аномалій частіше асоційовані з втратою вагітності в третьому триместрі та передчасними пологамі і питання щодо доцільності оперативного лікування – неоднозначне [3]. Метропластика не рекомендована пацієнткам з однорогою та подвоєною маткою ідоцільна лише окремих випадках в останню чергу – у пацієнток із дворогою маткою [17].

### Мета роботи

Оцінити діагностичну цінність та лікувальні можливості гістероскопії у пацієнток з аномаліями розвитку матки та репродуктивними втратами в анамнезі.

### Матеріали та методи дослідження

Нами проведена ретроспективна оцінка діагностичної цінності гістероскопії в диференційній діагностиці аномалій розвитку матки у 59 пацієнток з репродуктивними втратами в анамнезі та її лікувальних можливостей. Основою для встановлення заключного діагнозу були дані гістеролапароскопії, які проводились на базі КНП ЛОР “Львівський обласний центр репродуктивного здоров’я населення” в умовах “хірургії одного дня”.

До оперативного втручання всім пацієнткам проводили УЗД органів малого тазу з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчика в режимі реального часу за стандартною методикою. Порожнина матки досліджувалася в двох перпендикулярних площинах: сагітальній та поперечній.

На 6-10-й день менструального циклу виконували ГСГ, в якості контрастної речовини використовували 76% розчин урографіну. При оцінці гістеросальпінгограми аналізували внутрішній

контур матки, інвагінацію її дна, форму та розміри рогів і кут між ними.

Так як оцінити товщину стінки матки та її зовнішній контур, а отже і з’ясувати різновид аномалії розвитку матки на підставі проведення лише 2D УЗД та гістеросальпінгографії досить проблематично, додатково виконували 3Dультразвукове сканування (GEVolusonE8 EXPERT, США), яке проводили в лютеїнову фазу менструального циклу з використанням вагінального датчика RIC 5-9D з частотою 3,7-9,3 МГц.

Всім пацієнткам проводили визначення каріотипу, медико-генетичне консультування та УЗД сечовидільної системи, оскільки відомо, що аномалії розвитку матки часто поєднуються з аномаліями нирок та опорно-рухового апарату [12].

Гістероскопію в поєднанні з лапароскопією проводили в першу фазу менструального циклу, впродовж семи днів після закінчення менструації під ендотрахеальним наркозом, з використанням діагностичного гістероскопа Hamou з 12° оптикою та лапароскопа з оптикою 0° (KarlStorz, Німеччина). Перед початком оперативного втручання з метою зменшення болю в ранньому післяопераційному періоді всім пацієнткам ректально вводили 1 (100 мг) супозиторій диклофенаку.

У випадку підтвердження діагнозу маткової перегородки відразу проводили гістероскопічну метропластику. Після розширення цервікального каналу до №10,5 розширювача Гегара, в порожнину матки вводили гістерорезектоскоп (KarlStorz, Німеччина), в якості рідинного середовища використовували турусол. Петлею резектоскопа поступово з використанням монополярного струму в режимі чистого різання розсікали перегородку від вершини до основи, по її центру. Метою проведення гістерорезектоскопічної метропластики було досягнення трикутної форми порожнини матки – резекція перегородки проводилася до моменту візуалізації вічок маткових труб під одночасним лапароскопічним контролем за цілісністю стінки матки. Під час гістерорезектоскопії з метою профілактики інфекційних ускладнень одноразово застосовували довенно цефалоспорини II покоління. Поступлення, оперативне втручання та виписки усіх пацієнток відбувалися в межах одного дня.

З метою оцінки повноти висічення внутрішньоматкової перегородки під часпроведеноїгістероскопічної метропластики в наступному після оперативного втручання менструальному циклі виконували 3DUЗД.

### Результати дослідження

Середній вік включених в дослідження пацієнток з невиношуванням вагітності в анамнезі склав 29,6±4,9 років. Середній індекс маси тіла склав 23,4±3,2, фізичний розвиток відповідав віковій нормі. Вагому частку в структурі невиношування вагітності у пацієнток з вадами розвитку матки склало звичне невиношування вагітності – 55,9%. Передчасні пологи мали місце у 20,3% пацієнток, при цьому частота живонароджених дітей склала 41,7%. Середній вік менархе становив 13,2 ± 2,5 років, проте у 13,6% пацієнток було відмічено пізнь менархе (15-17 років). Тривалість менструації та менструального циклу у більшості пацієнток

відхилень не мали. Однак 30,5% хворих відмічали болючі менструації, що може бути клінічним проявом аномалії розвитку матки і у половині випадків стало причиною прийому нестероїдних протизапальних препаратів та спазмолітиків.

В усіх пацієнток підтверджено нормальний набір хромосом – 46XX. Поєднання аномалій розвитку матки з вадами інших органів та систем зустрічалась не часто: у 1 (1,8%) пацієнтки було виявлено ізольовану аплазію однієї нирки, у 2 (3,6%) – одностороннє подвоєння нирки при аплазії нирки з протилежного боку, що було характерно для пацієнток з однорогою маткою і ще у 1 (1,8%) – дистопію однієї нирки. Також в одному випадку мало місце вкорочення лівої ноги з відсутністю на стопі одного пальця.

Інформативність гістероскопії в діагностиці аномалій розвитку матки ретроспективно порівняли з результатами, отриманими під час гістеролапароскопії.

За допомогою проведення гістероскопії одночасно з лапароскопією у 42 (71,2%) пацієнток верифікували перегородку в порожнині матки, у 3 (5,1%) – дворогу матку, у 5 (8,4%) – подвоєну матку, у 9 (15,3%) – однорогуматку (з них 7 випадків з рудиментарним рогом).

Гістероскопія дала змогу, окрім аномалій розвитку матки, верифікувати і одночасно пролікувати супутнювнутрішньоматкову патологію, яка в нашому дослідженні склала 15,3% (в 11,1% випадків мав місце субмукозний вузол, в 22,2% – проста неатипова гіперплазія ендометрію, в 66,7% – залозисто-фіброзний поліп тіла матки).

Усім 42 пацієнткам з інтраопераційно діагностованою матковою перегородкою відразу була проведена гістероскопічна метропластика. Середня тривалість оперативного втручання склала  $20,1 \pm 5,2$  хвилини. Жодних інтраопераційних ускладнень, таких як кровотеча, перфорація матки, термічне ушкодження чи перевантаження кров'яного русла рідиною, не було. Час спостереження за хворими в післяопераційному періоді коливався від 3 до 5 годин, після чого всі жінки в задовільному стані були виписані додому. Після

оперативного втручання ми рекомендували пацієнткам впродовж трьох місяців використовувати комбіновані оральні контрацептиви.

Повноту висічення внутрішньоматкової перегородки оцінювали порівнюючи дані 3ДУЗД, проведеного до гістероскопічної метропластики та внаступному після оперативного втручання менструальному циклі (рис.2.).



**Рис.2. 3D УЗД неповної перегородки матки до проведення метропластики**

У 2 (4,8%) хворих необхідне було проведення повторного оперативного втручання, оскільки під час першої операції не вдалося одноомотно досягнути повного розсічення перегородки.

Гістероскопія відіграє суттєву роль в діагностиці аномалій розвитку матки. Однак, за результатами наших досліджень з'ясувалось, що даний метод не є високоінформативним щодо диференціації різних класів та підкласів аномалій розвитку статевих органів, оскільки проведення гістероскопічного обстеження порожнини матки без лапароскопії обмежується можливістю аналізувати лише структуру та внутрішньоматкову морфологію.

Порівнюючи окремо дані, отримані лише під час гістероскопії, частота правильно класифікованих аномалій розвитку матки склала 84,7%, що свідчить про достатньо високу інформативність даного методу ( $p < 0,05$ ) (табл.1).

**Таблиця 1**

**Інформативність гістероскопії в діагностиці аномалій розвитку матки**

Аномалія розвитку матки (гістероскопія+лапароскопія)	3ДУЗД	Гістероскопія
Перегородка в матці(class U2a/bC0V0),n=42	41 (97,6%)	37 (88,1%)*
Дворога матка(class U3aC0V0), n=3	3 (100%)	1 (33,3%)**
Подвоєна матка (class U3bC2V1), n=5	4 (80,0%)	3 (60,0%)*
Однорога матка (class U4C0V0), (n=9)	8 (88,9%)	9 (100%)
Всього (n=59)	56(94,9%)	50 (84,7%)*

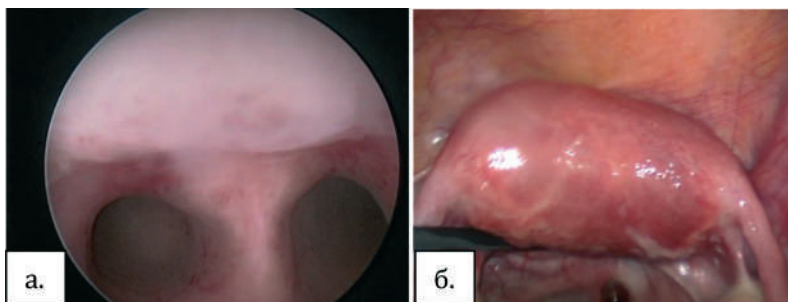
**Примітка** \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Найбільші труднощі при оцінці гістероскопічної картини виникали при проведенні диференційної діагностики між дворогою маткою та матковою перегородкою, оскільки гістероскопічні дані при обох цих типах маткових аномалій практично не відрізняються. Тому в подібних ситуаціях гістероскопічне обстеження обов'язково повинно бути доповнене лапароскопією, яка дає змогу оцінити зовнішній контур матки і відповідно уникнути постановки хибного діагнозу (рис.3а,3б). Звертає на себе увагу той факт, що у випадку однорогої матки гістероскопічний діагноз співпадав із заключним у 100%. Однак

слід зазначити, що у випадку наявності рудиментарного рогу, навіть поєднане використання гістероскопії та лапароскопії спричиняє значні труднощі в диференціації підкласів даної аномалії, які базуються на наявності чи відсутності функціональної порожнини в рудиментарному розі, що є вирішальним для визначення доцільності його резекції. В подібних ситуаціях високоінформативним методом є 3D УЗД, за результатами якого в нашому дослідженні у 3 з 7 (42,9%) пацієнток з однорогою маткою мала місце функціонуюча порожнина в рудиментарному розі, що було показом до його видалення.

У випадку подвоєної матки гістероскопічний діагноз співпадав із даними гістеролапароскопії у 60%

випадків ( $p < 0,05$ ), у 40% – на основі гістероскопії був виставлений помилковий діагноз однорогої матки.



**Рис.3. Гістероскопічна та лапароскопічна картина неповної перегородки матки**

Аналіз результатів дослідження показав, що уточнити тип аномалії розвитку матки, диференціювати різні варіанти вад розвитку геніталій на підставі проведення лише гістероскопії можливо далеко не завжди, оскільки даний метод не дає змоги оцінити товщину стінки матки та її зовнішній контур. Тому диференційна діагностика між класами та підкласами вроджених аномалій розвитку органів репродуктивної системи повинна базуватись на комплексному обстеженні, яке окрім клініко-анамнестичних даних, включає широкий спектр інвазивних та неінвазивних методів дослідження.

#### Висновки

1. Гістероскопія повинна бути інтегрована в загальну діагностичну схему при обстеженні пацієнтів з підозрою на Мюллерівську аномалію.
2. Частота правильно класифікованих аномалій

#### Література

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
2. Кучер Е. Невынашивание беременности. Современный взгляд на проблему. *З турботою про жінку*. 2014;7:8-12.
3. El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health* [Internet]. 2017[cited 2018 Dec 17];9:331-45. Available from: <https://www.dovepress.com/recurrent-pregnancy-loss-current-perspectives-peer-reviewed-fulltext-article-IJWH>. doi: 10.2147/IJWH.S100817.
4. Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):57-86. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.002.
5. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Müllerian anomalies and recurrent miscarriage. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(4):293-8. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283632849.
6. Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J, et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):110-7. doi: 10.1002/uog.18935.
7. Mastrolia SA, Baumfeld Y, Hershkovitz R, Loverro G, Di Naro E, Yohai D, et al. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical os insufficiency: A retrospective population based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(22):2705-10. doi: 10.1080/14767058.2016.1261396.
8. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2032-44. doi: 10.1093/humrep/det098.
9. Thellier E, Levaillant JM, Pourcelot AG, Houllier M, Fernandez H, Capmas P. Are 3D ultrasound and office hysteroscopy useful for the assessment of uterine cavity after late foetal loss? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(5):183-6. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.02.002.
10. Вереснюк НС. Порівняльна оцінка методів візуалізації аномалій розвитку матки. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016;1(17):48-50.
11. Elsokkary M, Elshourbagy M, Labib K, Mamdouh A, El-Shahawy Y, Nossair WS, et al. Assessment of hysteroscopic role in management of women with recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(11):1494-504. doi: 10.1080/14767058.2017.1319925.
12. Bailey AP, Jaslow CR, Kutteh WH. Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine

розвитку матки при самостійному виконанні гістероскопії складає 84,7%.

3. Одночасне проведення лапароскопії та гістероскопії дає можливість в 100% випадків поставити точний діагноз перегородки матки та провести хірургічну корекцію маткової перегородки зі збереженням цілісності стінки матки.

#### Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження дадуть змогу вдосконалити діагностично-лікувальний алгоритм при аномаліях розвитку матки та невиношуванні вагітності.

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

**Фінансова підтримка:** Автори не зазначили будь-якої грантової підтримки при виконанні досліджень.



factors associated with recurrent pregnancy loss. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(2):161-7. doi: 10.2217/whe.14.81.

13. Bocca SM, Abuhamad AZ. Use of 3-Dimensional Sonography to Assess Uterine Anomalies. *J Ultrasound Med*. 2013;32(1):1-6. doi: 10.7863/jum.2013.32.1.1.

14. Li X, Ouyang Y, Yi Y, Lin G, Lu G, Gong F. Pregnancy outcomes of women with a congenital unicornuate uterus after IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):583-91. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.07.015.

15. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(1):22-42. doi: 10.1016/j.jmig.2012.09.010.

16. Wang JH, Xu KH, Lin J, Chen XZ. Hysteroscopic septum resection of complete septate uterus with cervical duplication, sparing the double cervix in patients with recurrent spontaneous abortions or infertility. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2643-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.009.

17. Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K. Treatment of congenital malformations. *Semin Reprod Med*. 2011;29(2):101-12. doi: 10.1055/s-0031-1272472.

### ГИСТЕРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

*Н.С. Вереснюк, В.И. Пурогова*

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

#### Резюме

**Введение.** Частота невынашивания беременности составляет 15-25% от всех беременностей, увеличивается с возрастом женщины и не имеет тенденции к снижению. Одной из причин невынашивания беременности являются врожденные и приобретенные нарушения анатомического строения матки. Частота врожденных аномалий развития половых органов у пациенток с привычным невынашиванием колеблется в пределах 3-16%.

**Цель.** Оценить диагностическую ценность и лечебные возможности гистероскопии у пациенток с аномалиями развития матки и репродуктивными потерями в анамнезе.

**Материалы и методы.** Нами проведена ретроспективная оценка диагностической ценности гистероскопии в дифференциальной диагностике аномалий развития матки в 59 пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе и ее лечебных возможностей.

**Результаты исследования.** Информативность гистероскопии в диагностике аномалий развития матки ретроспективно сравнили с результатами, полученными в ходе гистеролапароскопии. 42 пациенткам с интраоперационно диагностированной маточной перегородкой сразу была проведена гистероскопическая метропластика. Полноту иссечения внутриматочной перегородки оценивали, сравнивая данные 3D УЗИ, проведенного до гистероскопической метропластики и в следующем после оперативного вмешательства менструальном цикле. В 4,8% больных необходимо было проведение повторного оперативного вмешательства, поскольку во время первой операции не удалось с первого раза достичь полного рассечения перегородки. Частота правильно классифицированных аномалий развития матки с помощью гистероскопии составила 84,7%. Наибольшие трудности при оценке гистероскопических картины возникали в случаях дифференциации двурогой матки и маточной перегородки, в подобных ситуациях гистероскопическое обследование должно быть дополнено лапароскопией, которая позволяет избежать постановки неверного диагноза. В случае однорогой матки гистероскопический диагноз совпадал с заключительным в 100%. Однако даже сочетанное использование гистероскопии и лапароскопии вызывает значительные трудности в дифференциации подклассов данной аномалии, которая основа-

### HYSTEROSCOPY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UTERUS ANOMALIES IN PATIENTS WITH PREGNANCY LOSS

*N. Veresnyuk, V. Pyrohova*

Danylo Halytsky Lviv  
National Medical University  
(Lviv, Ukraine)

#### Summary

**Introduction.** The incidence of miscarriage is 15-25% of all pregnancies, increases with the age of women and has no tendency to decrease. One of the causes of miscarriage is congenital and acquired violations of the anatomical structure of the uterus. The frequency of congenital anomalies of genital organs in patients with miscarriage varies within 3-16%.

**Aim.** To evaluate the diagnostic value and therapeutic possibilities of hysteroscopy in patients with congenital uterine anomalies and reproductive losses in history.

**Materials and methods.** We conducted a retrospective assessment of the diagnostic value of hysteroscopy in the differential diagnosis of congenital uterine anomalies in 59 patients with reproductive losses in history and its therapeutic potential.

**Results.** The informativeness of hysteroscopy in the diagnosis of uterine anomalies was retrospectively compared with the results obtained during hysterolaparoscopy. For 42 patients with uterine septum which was diagnosed intraoperatively was immediately performed the hysteroscopic metroplasty. The completeness of the excision of the intrauterine septum was assessed by comparing the 3D ultrasound data performed before the hysteroscopic metroplasty and in the next menstrual cycle after the operative intervention. In 4.8% of patients it was necessary to conduct a repeated surgical intervention, as during the first operation it was not possible to simultaneously achieve the complete dissection of the septum. The frequency of correctly classified anomalies of the uterus using the hysteroscopy was 84.7%. The greatest difficulties in evaluating the hysteroscopic pattern occurred in cases of differentiation of the uterus bicornis and the uterine septum. In such situations, the hysteroscopic examination should be supplemented by laparoscopy which allows to avoid making a false diagnosis. In the case of uterus unicornis, the hysteroscopic diagnosis coincided with the final one of 100%. However, even the combined use of hysteroscopy and laparoscopy causes significant difficulties in differentiating of subclasses of this anomaly which are based on the presence or absence of a functional cavity in the rudimentary horn. In such situations, 3D ultrasound is the highly informative method, according to which in our study, 42.9% of patients with unicornuate uterus had a functional cavity in the rudimentary horn which was an indication

на на наявності або відсутності функціональної порожнини в рудиментарному рогу. В подібних ситуаціях високоінформативним методом є 3D УЗІ, по результатам якого в нашому дослідженні в 42,9% пацієнток з однорогою маткою мала місце функціонуюча порожнина в рудиментарному рогу, що було показаним к його видаленню. В разі удвоєння матки гістероскопічний діагноз збігався з даними гістеролапароскопії в 60% випадків ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Гістероскопія повинна бути інтегрована в загальну діагностичну схему при обстеженні пацієнток з підозрою на мюллеровські аномалії. Частота правильно класифікованих аномалій розвитку матки при самостійному виконанні гістероскопії становить 84,7%. Одночасне проведення лапароскопії та гістероскопії дозволяє в 100% випадків поставити точний діагноз перегородки матки та провести хірургічну коррекцію даної аномалії з збереженням цілості стінок матки.

**Ключові слова:** невнашівання вагітності; гістероскопія; аномалії розвитку матки.

**Контактна інформація:**

**Пирогова Віра Іванівна** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)  
**Контактна адреса:** вул. Енергетична, буд. 14, кв.44, м. Львів, 79026, Україна.  
**Контактний телефон:** +38(050)5819448  
**e-mail:** vira.pyrohova@gmail.com  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1205-6365>

**Контактная информация:**

**Пирогова Вера Ивановна** – д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последилового образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого.  
**Контактный адрес:** ул. Энергетическая, д.14, кв. 44, г. Львов, Украина.  
**Контактный телефон:** +38(050)5819448  
**e-mail:** vira.pyrohova@gmail.com  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1205-6365>

**Contact Information:**

**Vira Pyrohova** - Doctor of medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of Postgraduate Education Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)  
**Contact address:** Energetychna str, 14 / 44, Lviv, 79026, Ukraine.  
**Contact phone:** +38(050)5819448  
**e-mail:** vira.pyrohova@gmail.com  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1205-6365>

© Н.С. Вереснюк, В.І. Пирогова, 2019

© N.Vereshnyuk, V.Pyrohova, 2019

Надійшло до редакції 26.12.2018  
 Підписано до друку 25.02.2019

УДК: 618.531.6-06:618.14-006.36]-082  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.6**О. М. Крупник**Одеський національний медичний університет  
(м. Одеса Україна)РАЦІОНАЛЬНЕ РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК  
ІЗ МІОМОЮ МАТКИ ПРИ ТАЗОВОМУ ПЕ-  
РЕДЛЕЖАННІ ПЛОДА - ЗНИЖЕННЯ ПО-  
КАЗНИКІВ МАТЕРИНСЬКОЇ  
ЗАХВОРЮВАННОСТІ**Резюме**

**Вступ.** Тазове передлежання плода (ТПП) у жінок із міомою матки - це клінічні випадки, що все частіше зустрічаються у сучасній практиці акушерів-гінекологів. У зазначеному питанні увагу науковців привертає аспект оперативного розродження таких пацієнток, що потребує обов'язкового врахування як незапланованої необхідності розширення об'єму кесаревого розтину (міомектомія, видалення матки), так й збільшення інтраопераційної крововтрати.

**Мета.** Зниження показників материнської захворюваності у жінок із міомою матки при ТПП шляхом розробки оптимального способу їх розродження.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз пологів у вперше- та вдруге народжуючих пацієнток із міомою матки та доношеною вагітністю одним плодом у тазовому передлежанні - основна група (ОГ) - (n=40). Контрольну групу (КГ) - (n=40) склали вперше- та вдруге народжуючі жінки без міоми матки із доношеною вагітністю у ТПП. Всі жінки народжували на етапі Одеського обласного перинатального центру. Для обробки даних використовували програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2017.

**Результати дослідження.** Аналіз отриманих даних показав, що гінекологічний анамнез жінок ОГ достовірно частіше обтяжувався: пізнім менархе 12 (30 %), аномальними матковими кровоточками 9 (22,5 %) та дисменореєю 18 (45 %) (p<0,05). Встановлено, що жінки КГ майже в два рази частіше 32 (80 %) народжували через природні пологові шляхи. В ОГ 17 (42,5 %) консервативні пологи відбувалися при наявності у пацієнток поодиноких субсерозних або інтрамуральних міоматозних вузлів розмірами не більше 5 см із локалізацією в тілі матки (p<0,05). Визначено, що вагітність жінок ОГ в три рази частіше завершувалася оперативним розродженням 23 (57,5 %) на відміну від КГ - 8 (20 %) (p<0,05). Всі випадки кесаревого розтину в ОГ були попередньо запланованими у зв'язку із такими варіантами фіброзної пухлини як: множинні вузли, поодинокі вузли із центрипільним ростом, локалізація їх в нижньому сегменті матки та великі розміри (5 - 16 см). Показано, що попереднє планування оперативного способу розродження при міомі матки й ТПП ОГ - 23 (57,5%) не запобігає виникненню ургентних ситуацій 7 (30,4 %), які саме й ускладнюються необхідністю розширення об'єму операції 3 (13 %). Випадки елективного кесаревого розтину серед жінок ОГ розширення об'єму не потребували в жодному разі. В свою чергу, попереднє планування консервативних пологів при ТПП КГ - 40 (100%) також не запобігає виникненню випадків ургентного оперативного розродження - 8 (20 %), провідним показанням до якого виступає порушення пологової діяльності - 4 (50 %).

**Висновки.** Зважений акушерський підхід до питання міоми матки при ТПП, з урахуванням варіанту фіброзної пухлини у кожному окремому випадку, сприяє попередньому визначенню оптимального способу розродження для кожної окремої жінки, що може бути ефективним у питаннях зниження показників материнської захворюваності таких пацієнток за рахунок зменшення як оперативних пологів, так й випадків розширення операції кесаревого розтину.

**Ключові слова:** тазове передлежання плода; міома матки; спосіб розродження.

Тазове передлежання плода (ТПП) у жінок із міомою матки - це клінічні випадки, що все частіше зустрічаються у сучасній практиці акушерів-гінекологів. За даними світової та вітчизняної літератури актуальність проблеми зумовлена не стільки ТПП, частота якого впродовж багатьох років залишається незмінною в популяції (3-4 %), скільки суттєвими змінами саме у питаннях пухлинної патології матки [1, 2]. Так, сьогодні розповсюдженість міоми матки під час вагітності в світі сягає від 1,6 % до 12 % випадків. Цьому сприяють як тенденції до розширення репродуктивних меж сучасних жінок, так й збільшення частоти виникнення фіброзних пухлин матки у пацієнток більш молодого віку (80 % після 30 років) [3, 4]. За даними світових дослідників, до численних репродуктивних ускладнень, що спричиняються міомою матки, слід віднести й ТПП. При цьому, вагітність із ТПП, що стає наслідком саме наявної фіброзної пухлини матки, характеризується переліком невідворотних гестаційних ускладнень (35-80%) та завершується за-

вжди кесаревим розтином [5, 6]. Однак, питання оперативного розродження жінок із міомою матки привертають особливу увагу багатьох науковців у зв'язку із аспектами частотої необхідності розширення об'єму оперативного втручання (міомектомія, видалення матки) або збільшення інтраопераційної крововтрати. З цього приводу цікавими для подальшого вивчення виступають існуючі наукові дані щодо відсутності однозначної залежності ТПП від наявної міоми матки та можливості завершення більшості вагітностей із міомою фізіологічним шляхом [7, 8, 9]. Втім, питання можливого зниження частоти кесаревого розтину серед таких пацієнток потребує розробки індивідуального диференційованого підходу, що забезпечуватиме раціональне їх розродження.

**Мета дослідження**

Зниження показників материнської захворюваності у жінок із міомою матки при ТПП шляхом розробки оптимального способу їх розродження.

### Матеріали та методи

Проаналізовано перебіг пологів у вперше- та вдруге народжуючих пацієнток із міомою матки та доношеною вагітністю одним плодом у тазовому передлежанні - основна група (ОГ) - (n=40). До настання теперішньої вагітності консервативне або оперативне лікування міоми матки не проводилося в жодному випадку. З дослідження були виключені пацієнтки із вродженими аномаліями пологових шляхів, передчасними пологами, багатоплідною вагітністю та вродженими вадами розвитку внутрішньоутробної дитини. Всі жінки народжували на етапі Одеського обласного перинатального центру (III рівень надання акушерської допомоги) в 2014 - 2017 рр. Контрольну групу (КГ) - (n=40) склали вперше- та вдруге народжуючи жінки без міоми матки із доношеною вагітністю у ТПП.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2017. Статистично значущими вважались значення  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження

За результатами клініко-статистичного аналізу пацієнтки у групах дослідження не мали вікової різниці: ОГ -  $31,1 \pm 1,03$  роки, в КГ -  $32,4 \pm 0,97$  роки ( $p > 0,05$ ).

Перебіг вагітності у жінок обох груп найчастіше ускладнювався наступною екстрагенітальною патологією: захворювання серцево-судинної системи ОГ - 5 (12,5 %), КГ - 7 (17,5 %), захворювання шлунково-кишкового тракту ОГ - 6 (15 %), КГ - 4 (10 %) та захворювання сечовивідної системи ОГ - 4 (10 %), КГ - 5 (12,5 %) ( $p > 0,05$ ).

З представлених даних щодо гінекологічного анамнезу встановлено, що для пацієнток із міомою матки досить часто притаманні: пізні, у віці 15-16 років, менархе 12 (30 %) - ОГ, 2 (5 %) - КГ; аномальні маткові кровотечі 9 (22,5 %) - ОГ, 1 (2,5%) - КГ та дисменорея 18 (45 %) - ОГ, 4 (10%) - КГ ( $p < 0,05$ ).

Показники несприятливих наслідків попередніх вагітностей в групах дослідження достовірно розрізнялися за кількістю та структурою. Так, в ОГ випадки (один та більше) переривання вагітності до 12 тиж. гестації за власним бажанням реєструвалися майже серед половини пацієнток 19 (47,5 %). В той час як жінки КГ вказували лише на природню втрату вагітності 8 (20 %): самовільний викидень - 5 (62,5 %) та завмерла вагітність - 3 (37,5 %) ( $p < 0,05$ ).

З акушерського анамнезу було з'ясовано: першонароджуючих в ОГ - 11 (27,5 %) в КГ - 22 (55%) жінок ( $p < 0,05$ ). Ускладнень попередніх пологів та післяпологового періоду у досліджуваних обох груп не було.

Всі пацієнтки груп дослідження були взяті на облік протягом I триместру гестації та відвідували жіночу консультацію регулярно.

Наявність міоми матки у пацієнток ОГ в жодному випадку не заважала пролонгуванню вагітності та не потребувала передчасного розродження.

Серед гестаційних ускладнень, що реєструвалися майже однаково часто у вагітних жінок ОГ та КГ мали місце: ранній токсикоз 8 (20 %) - ОГ, 8 (20 %) - КГ, анемія вагітних легкого та серед-

нього ступеню 11 (27,5 %) - ОГ, 7 (17,5 %) - КГ та гестаційні набряки 8 (20 %) - ОГ, 10 (25%) - КГ ( $p > 0,05$ ). Слід зазначити, що виникнення пре-еклампсії із помірним й тяжким характером перебігу частіше реєструвалося серед пацієнток ОГ - 9 (22,5%). В КГ зазначене ускладнення проявлялося виключно помірним ступенем важкості лише у 2 вагітних (5 %) ( $p < 0,05$ ). Щодо симптомів загрози переривання вагітності, то достовірно частіше вони турбували теж пацієнток ОГ - 26 (65 %), характеризувалися своїм раннім виникненням й стійким, рецидивуючим перебігом. Серед жінок КГ зазначене ускладнення зустрічалося лише у 6 (15%) випадках, а його прояви характеризувалися короткочасністю й легкістю регресії ( $p < 0,05$ ).

Безпосередній аналіз пологів показав, що через природні пологові шляхи вагітність завершилася у 17 (42,5%) пацієнток ОГ та 32 (80%) КГ ( $p < 0,05$ ). Жінки ОГ, які народили самостійно у ТПП мали поодинокі субсерозні або інтрамуральні міоматозні вузли розмірами не більше 5 см із локалізацією в тілі матки. Всі консервативні пологи пацієнток ОГ були запланованими попередньо. Встановлено, що наявність міоматозних вузлів зазначеного характеру не впливає негативно на тривалість пологів та перебіг післяпологового періоду. Так, середня тривалість пологів в ОГ у першонароджуючих становила  $723,42$  хв.  $\pm 35,11$  хв., у повторнонароджуючих -  $558,44$  хв.  $\pm 17,32$  хв.; у КГ  $705,07$  хв.  $\pm 15,52$  хв. та  $512,33$  хв.  $\pm 19,31$  хв. відповідно ( $p > 0,05$ ). Середня тривалість безводного періоду в групах дослідження також не розрізнялася: ОГ -  $332,24 \pm 10,11$  хв., КГ -  $302,27 \pm 14,21$  хв. ( $p > 0,05$ ). Щодо ускладнень післядогового періоду, то їх не було в жодному випадку, а його тривалість сягала в ОГ -  $25,07 \pm 2,13$  хв., в КГ -  $21,08 \pm 1,56$  хв. ( $p > 0,05$ ). Крововтрата в пологах була виключно фізіологічною, однак дещо більшою серед пацієнток ОГ ( $367 \pm 28,32$  мл), КГ ( $236 \pm 10,44$  мл) ( $p < 0,05$ ).

Згідно наших досліджень оперативне розродження при ТПП значно частіше відбувалося в ОГ - 23 (57,5 %), тоді як серед пацієнток КГ зазначений спосіб розродження реєструвався майже в три рази менше - 8 (20 %) випадків ( $p < 0,05$ ). Слід наголосити, що в ОГ кесарів розтин був запланований попередньо на 38,5 тиж. гестації у всіх 23 (57,5 %) кандидаток. Такий підхід було обумовлено саме наявністю фіброзної пухлини матки у вигляді: множинних вузлів, поодиноких вузлів із центрипільним ростом, локалізацією їх в нижньому сегменті матки або великих їх розмірів - від 5 до 16 см. Втім, досліджувані КГ, чия вагітність завершилася кесаревим розтином, попереднього його планування в жодному випадку не мали.

Встановлено, що попередньо обраний спосіб оперативного розродження в ОГ не завжди виконувався в запланований час. Так, у структурі кесаревого розтину ОГ реєструвалося 7 (30,4 %) випадків ургентного розродження у зв'язку із: відшаруванням нормально розташованої плаценти 2 (28,6 %), відходженням навколоплодової рідини 2 (28,6 %) та пре-еклампсією важкого ступеню 3 (42,8 %). Вдатися до розширення об'єму операції довелося саме під час ургентного розродження 3 (13 %) жінок ОГ: гістероектомія 2 (8,7 %) випадки

та поетапна деваскуляризація матки 1 (4,3 %) випадок. При цьому, структура показань щодо оперативного завершення вагітності кандидаток КГ в ургентному порядку виглядала дещо інакше: слабкість пологової діяльності 4 (50 %), інтранатальний дистрес плода 1 (12,5 %), клінічно вузький таз 1 (12,5 %) та незрілість пологових шляхів при відходженні навколоплодової рідини 2 (25 %). Випадків розширення операції кесаревого розтину в КГ не було.

Аналіз випадків планового кесаревого розтину 17 (42,5 %) у пацієток ОГ показав, що більшість операцій завершувалася без потреби розширення 12 (70,6 %). Втім, об'єм розширення до якого доводилося вдаватися під час планового оперативного розродження обмежувався: міомектомією 3 (17,6 %) випадки та поетапною деваскуляризацією матки 2 (11,8 %) випадки.

В обох групах народилося по 40 малюків. Середня маса новонароджених була нижчою в ОГ та становила  $3120 \pm 126$  г, в КГ -  $3540 \pm 241$  г ( $p < 0,05$ ). Середня клінічна оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на 1-й (ОГ -  $7,3 \pm 0,5$ ; КГ -  $7,5 \pm 0,7$  бала) та 5-й (ОГ -  $8,4 \pm 1,2$ ; КГ -  $8,6 \pm 1,0$  бала) хвилини життя свідчила про відсутність достовірної її різниці у групах спостереження ( $p > 0,05$ ).

Отже, врахування не лише наявності міоми матки, а й варіанту фіброзної пухлини у кожному окремому випадку дозволяє розглядати ТПП не завжди як її наслідок. Такий комплексний підхід сприяє попередньому визначенню оптимального способу розродження, що може бути ефективним у питаннях зниження показників материнської захворюваності за рахунок зменшення як оперативних пологів, так й випадків розширення операції кесаревого розтину.

## Висновки

1. Аналіз даних акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієток досліджуваних груп свідчить про достовірно частішу наявність в ОГ таких порушень як: пізні менархе 12 (30 %), аномальні маткові кровотечі 9 (22,5 %) та дисменорея 18 (45%). Також у зазначеній групі майже у половині жінок 19 (47,5 %) реєструвалися випадки несприятливих наслідків попередніх вагітностей у вигляді переривання (1 або  $>$ ) за власним бажанням до 12 тиж. гестації ( $p < 0,05$ ).

2. Встановлено, що через природні пологові шляхи майже в два рази частіше народжували жінки КГ 32 (80 %). В ОГ 17 (42,5 %) консервативні пологи відбувалися за умов наявності у пацієток поодиноких субсерозних або інтрамуральних міоматозних вузлів розмірами не більше 5 см із локалізацією в тілі матки ( $p < 0,05$ ). Фіброзні пухлини зазначеного варіанту не впливали негативно на тривалість поло-

## Література

1. Корчинська ОО, Гульпе КЮ, Волошина УВ. Акушерські та перинатальні аспекти тазового передлежання плода: добре відомі факти і нові підходи до проблеми. Здоров'я жінки. 2014;4:46-9.
2. Можейко ЛФ, Лапотко МЛ, Карбанович ВО. Исходы беременности и родов у женщин с миомой матки. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2012;5:389-91.
3. Можейко ЛФ, Лапотко МЛ, Карбанович ВО. Современные аспекты этиопатогенеза и классификации миомы матки. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2013;1:56-61.
4. Фоминова ГВ, Ляличкина НА, Косенко ЮЮ, Фоминова ИС, Захаров АА. Течение гестационного процесса и родоразрешение пациенток с миомой матки. Современные проблемы науки и образования. 2018;4. Доступно на: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27718>
5. Умаров ЗМ. Факторы риска развития тазового предлежания плода. В: Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI Веке»; 2010. Т.12(3). с.336.

гів та перебіг післяпологового періоду в ОГ.

3. Визначено, що вагітність жінок із міомою матки в три рази частіше завершувалася оперативним розродженням ОГ - 23 (57,5 %) на відміну від КГ - 8 (20 %) ( $p < 0,05$ ). Всі випадки кесаревого розтину в ОГ були попередньо запланованими у зв'язку із такими варіантами фіброзної пухлини як: множинні вузли, поодинокі вузли із центріпільним ростом, локалізація їх в нижньому сегменті матки та великі розміри (5 - 16 см). Досліджувані КГ, чия вагітність завершилася кесаревим розтином, попереднього його планування в жодному випадку не мали.

4. Показано, що навіть попереднє планування оперативного способу розродження при міомі матки й тазовому передлежанні плода ОГ — 23 (57,5 %) не запобігає виникненню ургентних ситуацій 7 (30,4 %), які саме й ускладнюються необхідністю розширення об'єму операції 3 (13 %). Випадки електричного кесаревого розтину серед жінок ОГ розширення об'єму не потребували в жодному разі.

5. Доведено, що попереднє планування консервативних пологів при тазовому передлежанні плода КГ - 40 (100%) не запобігає виникненню випадків ургентного оперативного розродження - 8 (20%), провідним показанням до якого виступає порушення пологової діяльності - 4 (50 %). Однак, завчасне визначення оперативного способу розродження при тазовому передлежанні плода демонструє ефективне попередження випадків необхідності розширення об'єму кесаревого розтину.

## Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення та впровадження в практику індивідуального комплексного підходу у визначенні способу розродження пацієток із міомою матки при ТПП має призвести до суттєвого зниження показників материнської захворюваності внаслідок таких пологів. Сприятливі результати можна бути очікувати як за рахунок ретельного відбору зазначених пацієток, які можуть народити самостійно, так й за рахунок попереднього планування обґрунтованого способу розродження, що з високою ймовірністю сприятиме ефективному попередженню кількості ускладнень під час пологів у таких пацієток.

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

**Фінансова підтримка:** Автори не зазначили будь-якої грантової підтримки при виконанні досліджень.

6. Impey LWM, Murphy DJ, Griffiths M, Penna LK. Management of breech presentation. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology [Internet]. 2017[cited 2018 Dec 29];124(7):e151-77. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.14465> doi: 10.1111/1471-0528.14465

7. Ouyang DW, Norwitz ER. Pregnancy in women with uterine leiomyomas (fibroids). UpToDate [Internet]. [updated 2019 Jan 30, cited 2019 Feb 2]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-uterine-leiomyomas-fibroids?search=pregnancy-in-women-with-uterine-leiomyomasfibroids&source=search\\_result&selectedTitle=7~150&usage\\_type=default&display\\_rank=7](https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-uterine-leiomyomas-fibroids?search=pregnancy-in-women-with-uterine-leiomyomasfibroids&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7)

8. Topcu HO, Iskender CT, Timur H, Kaymak O, Memur T, Danişman N. Outcomes after cesarean myomectomy versus cesarean alone among pregnant women with uterine leiomyomas. Int J Gynecol Obstet. 2015;130(3):244-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.03.035

9. Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gülmezoglu AM. WHO statement on caesarean section rates. BJOG [Internet]. 2016[cited 2018 Dec 26];123(5):667-70. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.13526> doi: 10.1111/1471-0528.13526.

## РАЦИОНАЛЬНОЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ ПРИ ТАЗОВОМ ПРЕДЛЕЖАНИИ ПЛОДА - СНИЖЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАТЕРИНСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

*О.М. Крупник*

Одесский национальный медицинский университет  
(Одесса, Украина)

### Резюме

**Введение.** Тазовое предлежание плода (ТПП) у женщин с миомой матки - это клинические случаи, все чаще встречающиеся в современной практике акушеров-гинекологов. В указанном вопросе внимание ученых привлекает аспект оперативного родоразрешения таких пациенток, который требует обязательного учета как возможно незапланированной необходимости расширения объема кесарева сечения (миомэктомия, удаление матки), так и увеличение интраоперационной кровопотери.

**Цель.** Снижение показателей материнской заболеваемости у женщин с миомой матки при ТПП путем разработки оптимального способа их родоразрешения.

**Материалы и методы.** Проведен анализ родов у перво- и повторнородящих пациенток с миомой матки и доношенной беременностью одним плодом в тазовом предлежании - основная группа (ОГ) - (n = 40). Контрольную группу (КГ) - (n = 40) составили перво- и повторнородящие женщины без миомы матки с доношенной беременностью в ТПП. Все роды проведены на этапе Одесского областного перинатального центра. Для обработки данных использовали программное обеспечение Microsoft Office Excel 2017.

**Результаты исследования.** Анализ полученных данных показал, что гинекологический анамнез женщин ОГ достоверно чаще отягощался: поздним менархе 12 (30%), аномальными маточными кровотечениями 9 (22,5%) и дисменореей 18 (45%) (p < 0,05). Установлено, что женщины КГ почти в два раза чаще 32 (80%) рожали через естественные родовые пути. В ОГ 17 (42,5%) консервативные роды происходили при наличии у пациенток единичных субсерозных или интрамуральных миоматозных узлов размерами не более 5 см с локализацией в теле матки (p < 0,05). Определено, что беременность женщин ОГ в три раза чаще завершалась оперативным родоразрешением 23 (57,5%) в отличие от КГ - 8 (20%) (p < 0,05). Все случаи кесарева сечения в ОГ были предварительно запланированными в связи с такими вариантами фиброзной опухоли матки как: множественные узлы, одиночные узлы с центрипитальным ростом, локализация их в нижнем сегменте матки и большие размеры (5-16 см). Показано, что предварительное планирование оперативного способа родоразрешения при миоме матки и ТПП ОГ - 23 (57,5%) не предотвращает urgentных ситуаций 7 (30,4%), которые как раз и усложняются необходимостью расширения объема

## RATIONAL DELIVERY FOR WOMEN WITH UTERAL FIBROID AND BREECH PRESENTATION AND DECREASING THE INDEXES OF MATERNAL MORBIDITY

*O.M. Krupnyk*

Odesa National Medical University  
(Odesa, Ukraine)

### Summary

**Introduction.** Breech presentation and uterine fibroids in women are clinical cases which occur more and more frequently in modern obstetric practice. Regarding this issue, scientists' attention is drawn to the aspect of surgical delivery for such patients, which unavoidably requires taking into account both unplanned necessity of expanding the volume of caesarian section (myomectomy, uterine removal) and increased intraoperative blood loss.

**Aim.** Decreasing the indexes of maternal morbidity in women with uterine fibroid and breech presentation by developing the optimal approach to their delivery.

**Materials and methods.** An analysis of primiparae and secundiparae with uterine fibroid and with single full-term pregnancy with breech presentation has taken place and constituted the main group (MG) (n=40). The control group (CG) (n=40) consisted of primiparae and secundiparae with single full-term pregnancy with breech presentation without uterine fibroid. All the women had their deliveries at Odesa Regional Perinatal Centre. The data has been processed with Microsoft Office Excel 2017.

**Research results.** The analysis of the data received has shown that gynecological anamnesis of women from the CG was reliably more frequently complicated by: late menarche 12 (30%), abnormal uterine bleeding 9 (22.5%) and dysmenorrhea 18 (45%) (p < 0,05). It has been determined that the women from the CG had deliveries through natural birth canal almost twice as frequently 32 (80 %). In the MG 17 (42,5 %) conservative deliveries occurred under the condition of patients having subserous or intramural myoma nodules with the size not larger than 5 cm localized in the uterus body (p < 0,05). It has been determined that pregnancies of the CG women ended with surgical delivery three times as frequently 23 (57,5 %) as in the MG 8 (20 %) (p < 0,05). All cases of the cesarean section in the MG were planned in advance with regard to such variations of fibrosis as: multiple nodules, single nodules with centripetal growth, localization in the lower uterine segment or large size (5 - 16 cm). It has been shown that advanced planning of the surgical deliveries with uterine fibroid and breech presentation in the MG 23 (57,5 %) does not prevent from urgent situations n 7 (30,4 %), which is complicated by the necessity of extending the volume of the surgery 3 (13 %). Issues of elective cesarean section among women from the MG did not require volume extension in any case. В свою чергу, advanced planning of conservative delivery with breech presentation in the CG 40 (100%) also does not prevent from cases of urgent

операции 3 (13%). Случаи elective кесарева сечения среди женщин ОГ в расширении объема не нуждались. В свою очередь, предварительное планирование консервативных родов при ТПП КГ - 40 (100%) также не предотвращает возникновение случаев ургентного оперативного родоразрешения - 8 (20%), ведущим показанием к которому выступает нарушение родовой деятельности - 4 (50%).

**Выводы.** Взвешенный акушерский подход к вопросу миомы матки при ТПП, с учетом варианта фиброзной опухоли в каждом отдельном случае, способствует предварительному выбору оптимального способа родоразрешения для каждой отдельной женщины и может быть эффективным в вопросах снижения показателей материнской заболеваемости таких пациенток за счет уменьшения как оперативных родов, так и случаев расширения операции кесарева сечения.

**Ключевые слова:** тазовое предлежание плода; миома матки; способ родоразрешения.

surgical deliveries 8 (20 %), where the leading indication for it was deviation of labour activity 4 (50 %).

**Conclusions.** Balanced obstetrical approach to the issue of uterine fibroid with breech presentation considering the variation of fibroids in each particular case favours preliminary determination of the optimal method of delivery for each woman, which might be effective in the cases of decreasing the indexes of maternal morbidity among such patients due to decreasing both the number of surgical deliveries and the cases of volume extension for cesarian sections.

**Key words:** breech presentation; uterine fibroids; approach to the delivery.

**Контактна інформація:**

**Крупник Ольга Михайлівна** - к. мед.н., доцент, Одеський національний медичний університет (м.Одеса, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Градоначальницька, 22, корпус 5, кв.15, м. Одеса, Україна

**Контактний телефон:** +38 096 763 19 24

**e-mail:** leda\_darina@ukr.net

**ORCID:** 0000-0003-2196-0265

**Researcher ID (Web of Science):** A-6306-2019

**Контактная информация:**

**Крупник Ольга Михайловна** - к. мед.н., доцент, Одесский национальный медицинский университет (г. Одесса, Украина)

**Контактный адрес:** ул. Градоначальницкая, 22, корпус 5, кв.15, г. Одесса, Украина

**Контактный телефон:** +38 096 763 19 24

**e-mail:** leda\_darina@ukr.net

**ORCID:** 0000-0003-2196-0265

**Researcher ID (Web of Science):** A-6306-2019

**Contact Information:**

**Krupnyk Olga Mykhailivna** - PhD, Assistant Professor, Odessa National Medical University (Odesa, Ukraine)

**Contact address:** St. Gradonachalnyckaya 22, bl. 5, ap. 15, Odesa, Ukraine

**Contact Phone:** +38096 763 19 24

**e-mail:** leda\_darina@ukr.net

**ORCID:** 0000-0003-2196-0265

**Researcher ID (Web of Science):** A-6306-2019

УДК: 618.39-085.272-06:616.151.5  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.7

**Е.А. Панчук**

Одеський національний медичний університет  
(м. Одеса, Україна)

## СТАН ЗГОРТАЮЧОЇ СИСТЕМИ КРОВІ У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

### **Резюме**

**Вступ.** Частота передчасних пологів залишається незмінною протягом багатьох років попри багаточисельні дослідження. Перинатальна смертність недоношених дітей майже у 30 разів вища у порівнянні з дітьми, народженими вчасно. Зміни у системі гемостазу під час вагітності (підвищене згортання крові) призводять до утворення мікротромбів та гематом у судинах плаценти, які порушують кровообіг в ній.

**Мета.** Оцінити стан гемостазу у вагітних із загрозою передчасних пологів, які отримували метаболічну терапію та тих, які її не отримували.

**Матеріал і методи.** Проведено клініко-лабораторне дослідження 130 вагітних: I група – 67 вагітних із загрозою передчасних пологів, які отримували стандартну комплексну базову терапію у поєднанні з метаболічною терапією у вигляді 300 мг омега-3 ПНЖК на добу, II група – 63 вагітних із загрозою передчасних пологів, які отримували лише стандартну комплексну базову терапію. Для оцінки ефективності запропонованої терапії вивчали показники гемостазу.

**Результати дослідження.** У роботі представлено результати застосування метаболічної терапії в комплексному лікуванні загрози передчасних пологів, які свідчать про її ефективність, що сприяло покращенню реологічних властивостей крові. Після запропонованої терапії у жінок, які приймали метаболічну терапію, рівень тромбоцитів збільшився, знизився рівень фібриногену та антитромбіну III, підвищився активований частковий тромбопластиновий час на відміну від показників групи жінок, які її не вживали. Майже в 1,5 рази знизилась частота передчасних пологів (58,2% проти 82,5%) та покращились перинатальні наслідки.

**Висновки.** Застосування метаболічної терапії у комплексному лікуванні загрози передчасних пологів свідчить про їх ефективність та сприяло покращенню перинатальних наслідків.

**Ключові слова:** передчасні пологи; метаболічна терапія; система гемостазу.

### **Вступ**

Частота передчасних пологів залишається незмінною протягом багатьох років незважаючи на багаточисельні дослідження, напрацювання вчених та розробку сучасних лікарських засобів. Перше місце серед причин смертності дітей у віці до 5 років, посідають ускладнення, зумовлені передчасними пологами [1]. Частота перинатальної смертності недоношених дітей майже у 30 разів вища у порівнянні з дітьми, народженими вчасно, а через важкі неврологічні порушення, глибокими інвалідами залишаються близько половини таких дітей [2, 3].

Під час вагітності відбуваються деякі зміни у системі гемостазу: збільшується об'єм циркулюючої крові, підвищується продукція фібриногену, збільшується тромбоцитарна активність, знижується антикоагулянтна активність. Такі зміни визначаються формуванням матково-плацентарного кола кровообігу та носять компенсаторний характер і спрямовані на попередження крововтрати в пологах [4-6]. Однак, при підвищеному згортанні крові, в судинах плаценти утворюються мікротромби, гематоми та інфаркти, які порушують кровообіг в плаценті. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) мають антитромботичну та антиагрегаційну дію, покращують реологічні властивості крові та мікроциркуляцію, знижують в'язкість крові, зменшують ризик тромбоемболії, знижують агрегацію тромбоцитів, що сприяє покращенню кровообігу в системі «мати-плацента-плід» [7,8].

### **Мета і завдання дослідження**

Оцінити стан гемостазу у вагітних із загрозою передчасних пологів, які отримували метаболічну терапію та тих, які її не отримували.

### **Матеріал і методи дослідження**

До дослідження включено 130 вагітних із загрозою передчасних пологів у терміні гестації 28-34 тижнів, які перебували на лікуванні в перинатальному центрі КУ «Одеська обласна клінічна лікарня». Критеріями виключення були: вагітність, яка настала внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій, багатоплідна вагітність, передчасний розрив навколоплодових оболонок, важка екстрагенітальна патологія, вроджені вади розвитку плода.

Вагітні були розподілені на 2 групи. I група – 67 жінок із загрозою передчасних пологів, які отримували стандартну комплексну базову терапію у поєднанні з метаболічною терапією у вигляді 300 мг омега-3 ПНЖК на добу, II група – 63 вагітних із загрозою передчасних пологів, які отримували лише стандартну комплексну базову терапію. Вагітним обох груп проводилась профілактика синдрому дихальних розладів плода дексаметазоном в сумарній дозі 24 мг (по 6 мг кожні 12 годин впродовж 2 днів) згідно Наказу МОЗ України від 03.11.2008 № 624 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Передчасні пологи».

Дослідження проведені з урахуванням принципів виконання біомедичних досліджень.

Статистична обробка даних проведена за допомогою загальноприйнятих методів щодо виконання медико-біологічного дослідження.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

В табл. 1 представлена характеристика груп дослідження та структура акушерсько-гінекологічної захворюваності.



Таблиця 1

Характеристика груп дослідження

Показник	I група, n=67	II група, n=63
	%	%
Вік, роки	28,2±6,6	29,8±6,5
Мешканки села, %	56,7	47,6
Мешканки міста, %	43,3	52,4
Першовагітні, %	35,8	30,2
Повторновагітні, %	64,2	70,8
Першонароджуючі, %	41,8	31,7
Повторнонароджуючі, %	58,2	65,3
Завмерла вагітність, %	18,0	22,2
Запальні захворювання органів малого тазу, %	34,3	30,2
Бактеріальний вагіноз, %	32,8	42,9
Штучні аборти, %	47,8	73,0
Захворювання шийки матки, %	14,9	11,1
Тютюнопаління, %	32,8	36,5

Дослідження згортаючої системи крові вагітних до початку лікування виявило незначні відхи-

лення від норми, спостерігався підвищений рівень фібриногену та протромбіновий час (таблиця 2).

Таблиця 2

Показники згортальної та протизгортальної системи крові вагітних у 28 тижнів (до лікування)

Показники	I група, n=67	II група, n=63
Фібриноген, г/л	4,24+0,32	4,45+0,24
АЧТЧ, с	36,2+0,34	35,3+0,42
ПТІ, %	101+3,4	95+2,5
ПЧ, с	17,3+0,5	17,5+0,4
Антитромбін III, г/л	0,34+0,07	0,41+0,02
Тромбоцити, 109/л	240+12	208+10

Після двох тижнів лікування у жінок I-ї групи (які отримували метаболічну терапію), спостерігалось підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня

фібриногену та антитромбіну III, підвищення активованого часткового тромбопластинового часу, в той час як в II-ї групі ці показники залишилися без змін.

Таблиця 3

Показники згортальної та протизгортальної системи крові вагітних у 28 тижнів (після лікування)

Показники	I група, n=67	II група, n=63
Фібриноген, г/л	3,25+0,16	4,59+0,24
АЧТЧ, с	39,3+2,8	35,4+3,1
ПТІ, %	96+4,3	97+5,6
ПЧ, с	13,9+0,3	17,4+0,5
Антитромбін III, г/л	0,27+0,03	0,40+0,01
Тромбоцити, 109/л	254+12	203+12

У 39 (58,2%) жінок I-ї групи (які отримували метаболічну терапію) відбулися передчасні пологи, а у 28 (41,8%) жінок вагітність закінчилась терміновими пологами. Жінки II-ї групи майже в 1,5 рази частіше народили дітей передчасно – 52 (82,5%). Середня маса новонароджених у жінок I-ї групи склала 2033±193 г, а у жінок II-ї групи – 1608±192 г.

Такі ускладнення, як синдром дихальних розладів (20,9% I-ї та 50,1% II-ї групи), внутрішньошлункові крововиливи (19,4% I-ї та 54,0% II-ї групи), гіпоксично-

ішемічна енцефалопатія (29,9% I-ї та 71,4% II-ї групи), некротичний ентероколіт (19,4% I-ї та 58,7% II-ї групи) зустрічались частіше у новонароджених, матері яких не отримували метаболічну терапію, що було обумовлено зокрема меншим терміном гестації на момент пологів.

Висновки

1. У вагітних, які отримували стандартну комплексну базову терапію разом із метаболічною терапією, спостерігалось покращення реологічних властивостей крові за

рахунок зменшення показників фібриногену та антитромбіну III, збільшення кількості тромбоцитів та підвищення активованого часткового тромбопластинового часу.

2. У недоношених малюків, матері яких отримували метаболічну терапію, в 2 рази рідше спостерігалися такі ускладнення, як внутрішньошлуночкові крововиливи, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, некротич-

ний ентероколіт та синдром дихальних розладів.

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

**Фінансова підтримка:** Автори не зазначили будь-якої грантової підтримки при виконанні досліджень.

### Література

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-3035. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
3. Радзинский ВЕ. Преждевременные роды и перспективы применения прогестерона для их профилактики. Здоровье Украины [Интернет]. 2013[цитировано 2018 Дек 8];1:3-4 Доступно на: [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2013\\_Akusher\\_1/03-04.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2013_Akusher_1/03-04.pdf)
4. Сидельникова ВМ, Сухих ГТ. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2010. 536с.
5. Радзинский ВЕ, Кузнецова ОА, Костин ИН, Елисеев ПА. Современные технологии лечения акушерских кровотечений. Здоровья України. 2010;2:78-9.
6. Макацария АД, Бицадзе ВО, Баймурадова СМ, Предряева Е, редактор. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: руководство для врачей. Москва: Триада-Х; 2008. 152 с.
7. Громова ОА, Торшин ИЮ, Сониная НП, Керимкулова НВ. Сколько нужно назначать омега-3 ПНЖК беременной? О профилактической, лечебной и избыточной дозе. О дозировании омега-3 ПНЖК при соматической и акушерской патологии. Вопросы эффективности и безопасности. Земский врач. 2013;3(20):39-46.
8. Hagfors L, Nilsson I, Skoldstam L, Johansson G. Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids in a randomized, controlled, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Metab [Internet]*. 2005[cited 2018 Dec 29];2:26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1289295/> doi: 10.1186/1743-7075-2-26

## СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЗОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

*Э.А. Панчук*

Одесский национальный  
медицинский университет  
(Одесса, Украина)

### Резюме

**Введение.** Частота преждевременных родов остается неизменной в течение многих лет, несмотря на многочисленные исследования. Перинатальная смертность недоношенных детей почти в 30 раз выше по сравнению с детьми, рожденными в срок. Изменения в системе гемостаза во время беременности (повышенная свертываемость крови) приводят к образованию микротромбов и гематом в сосудах плаценты, которые нарушают кровообращение в ней.

**Цель.** Оценить состояние гемостаза у беременных с угрозой преждевременных родов, которые получали метаболитическую терапию и тех, которые ее не получали.

**Материал и методы.** Проведено клинико-лабораторное исследование 130 беременных: I группа – 67 беременных с угрозой преждевременных родов, которые получали стандартную комплексную базовую терапию в сочетании с метаболитической терапией в виде 300 мг омега-3 ПНЖК в сутки, II группа – 63 беременных с угрозой преждевременных родов, которые получали только стандартную комплексную базовую терапию. Для оценки эффективности предложенной терапии изучали показатели гемостаза.

**Результаты исследования.** В работе представлены результаты применения метаболитической терапии в комплексном лечении угрозы преждевременных родов, которые свидетельствуют о ее эффективности,

## THE STATE OF THE BLOOD COAGULATION SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH THE THREAT OF PRETERM BIRTH WHEN USING METABOLIC THERAPY

*E.A. Panchuk*

Odessa National  
Medical University  
(Odessa, Ukraine)

### Summary

**Introduction.** The frequency of preterm labor is remained unchanged for many years, despite numerous studies. The perinatal mortality rate of premature babies is almost 30 times higher compared with babies born at term. Changes in the hemostatic system during pregnancy (increased blood clotting) lead to the formation of microthrombus and hematoma in the vessels of the placenta, which impair blood circulation in it.

**Aim.** To assess the state of hemostasis in pregnant women with the threat of premature birth, who received metabolic therapy and those who did not receive it.

**Material and methods.** Clinical and laboratory examination of 130 pregnant women was carried out: I group – 67 pregnant women with threatened preterm labor who received standard integrated basic therapy in combination with metabolic therapy in the form of 300 mg of omega-3 PUFA per day was conducted, group II – 63 pregnant women with the threat of premature birth who received only standard complex basic therapy. To assess the effectiveness of the proposed therapy, hemostasis indicators were studied.

**Research results.** The paper presents the results of the use of metabolic therapy in the complex treatment of the threat of preterm labor, which testify to its effectiveness, which contributed to the improvement of the rheological properties of blood. After the proposed

что способствовало улучшению реологических свойств крови. После предложенной терапии, у женщин, принимавших метаболическую терапию, уровень тромбоцитов увеличился, снизился фибриноген и антитромбин III, повысилось активированное частичное тромбопластиновое время, в отличие от показателей группы женщин, которые ее не предпринимали. Почти в 1,5 раза снизилась частота преждевременных родов (58,2% против 82,5%) и улучшились перинатальные исходы.

**Выводы.** Применение метаболической терапии в комплексном лечении угрозы преждевременных родов свидетельствует об их эффективности и способствовало улучшению перинатальных исходов.

**Ключевые слова:** преждевременные роды; метаболическая терапия; система гемостаза.

therapy, in women who took metabolic therapy, the level of thrombocytes increased, fibrinogen and antithrombin III decreased, activated partial thromboplastin time increased, in contrast to the indicators of the group of women who did not take it. The frequency of preterm birth decreased by 1.5 times (58.2% versus 82.5%) and perinatal outcomes improved.

**Conclusions.** The use of metabolic therapy in the complex treatment of the threat of preterm labor indicates its effectiveness and has contributed to the improvement of perinatal outcomes.

**Key words:** Preterm Labor; Metabolic Therapy; Hemostasis System.

**Контактна інформація:**

**Панчук Єліна Анатоліївна** – асистент кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

**Контактна адреса:** пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65000, Україна

**Контактний телефон:** +38 097 8167353

**e-mail:** elina.panchuk@ukr.net

**Контактная информация:**

**Панчук Элина Анатольевна** - ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета (г. Одесса, Украина)

**Контактный адрес:** пер. Валиховский, 2, г. Одесса, 65000, Украина

**Контактный телефон:** +38 097 8167353

**e-mail:** elina.panchuk@ukr.net

**Contact Information:**

**Elina Panchuk** - Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 of Odessa National Medical University (Odesa, Ukraine)

**Contact Address:** Prov. Valikhovsky, 2m. Odessa, 65000, Ukraine

**Contact phone:** +38 097 8167353

**e-mail:** elina.panchuk@ukr.net

УДК: 618.33-022.7-06:618.34-007.25:618.396]-036-07-084  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.8

**С. П. Посохова, К. О. Ніточко**

Одеський національний медичний університет,  
Одеський обласний перинатальний центр  
(м. Одеса, Україна)

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ  
КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ  
ДО ПРОФІЛАКТИКИ  
ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ  
ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ  
ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК  
ТА НЕДОНОШЕНИЙ ВАГІТНОСТІ

**Резюме**

**Вступ.** Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) при недоношеній вагітності частіше за все асоціюється з інфекцією, особливо на ранніх термінах вагітності.

**Мета дослідження.** Визначити ефективність комплексного підходу (комбінована антибактеріальна терапія + скорочення латентного періоду) до профілактики внутрішньоматкової інфекції при ПРПО в термінах вагітності < 34 тижнів.

**Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 150 жінок з одноплідною вагітністю та передчасними пологами на тлі ПРПО в термінах 22 – 33,6 тижні, у яких було обрано очікувальну тактику.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При застосуванні комплексного підходу мало місце достовірне зменшення відсотку жінок з гістологічними та клінічними проявами хоріонамніоніту в пологах, починаючи з 28 тижня вагітності – покращення стану дітей при народженні, зниження захворюваності на вроджену пневмонію серед немовлят в 3,9 рази ( $p < 0,05$ ) без збільшення частоти оперативного розродження.

**Висновки.** Комплексний підхід дозволяє достовірно зменшити відсоток жінок та новонароджених з інфекційними ускладненнями при ПРПО до 34 тижня вагітності.

**Ключові слова:** передчасні пологи; передчасний розрив плодових оболонок; внутрішньоматкова інфекція; вроджена інфекція.

**Вступ**

Частота передчасних пологів у світі не має тенденції до зниження і становить близько 12%. Особливе місце в структурі перинатальної захворюваності та смертності недоношених новонароджених займають пологи на тлі передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) та тривалого безводного проміжку. ПРПО при недоношеній вагітності є результатом багатьох патологічних механізмів, але частіше за все асоціюється з інфекцією, особливо на ранніх термінах вагітності. При цьому небезпека інфекційного ураження є тим вищою, чим менше гестаційний вік плоду [1, 2, 3, 4].

Оптимальний підхід до клінічної оцінки та лікування жінок з ПРПО при недоношеній вагітності становить контраверсійну та не до кінця вирішену проблему для акушерської практики. Ведення вагітності при ПРПО залежить від терміну гестації та результатів оцінки відносного ризику пологів у порівнянні з очікувальною тактикою (наприклад, вроджена інфекція, відшарування плаценти, компресія пуповини, тощо). Найбільш частим ускладненням ПРПО є хоріонамніоніт, ризик якого зростає прямо пропорційно до збільшення тривалості латентного проміжку [2]. З метою ідентифікації внутрішньоматкової інфекції при очікувальній тактиці рекомендовано використовувати комбінацію клінічних симптомів та діагностичних тестів, одним з яких є оцінка даних КТГ. Призначення антибактеріальних препаратів широкого спектру дії знижує ризики інфекційних ускладнень у жінок та зменшує захворюваність недоношених новонароджених [2, 3, 4, 5].

Серед жінок з ПРПО та недоношеною вагітністю клінічно маніфестована внутрішньоматкова інфекція зустрічаються в 15 – 25% випадків. ПРПО, що супроводжується хоріонамніонітом, асоціюється з підвищеним ризиком психомоторних порушень

у новонароджених. Ранній гестаційний термін на момент ПРПО пов'язують з підвищеним ризиком ушкодження білої речовини головного мозку. При цьому відсутні дослідження, які б підтверджували, що термінове розродження одразу після вилиття вод може попередити ці ризики [6, 7].

Враховуючи сучасні погляди, одним із важливих завдань практичного акушерства є визначення оптимальної тривалості латентного проміжку при ПРПО в термінах вагітності < 34 тижнів, а також обґрунтування лікувальної тактики з метою запобігання інфекційних ускладнень та покращання постнатальних наслідків у недоношених новонароджених.

**Мета і завдання дослідження:** визначити ефективність застосування комплексного підходу (комбінована антибактеріальна терапія + скорочення латентного періоду) для профілактики внутрішньоматкової інфекції при ПРПО в термінах вагітності < 34 тижнів.

**Матеріали та методи**

У дослідженні брали участь 150 жінок з одноплідною вагітністю та передчасними пологами на тлі ПРПО в термінах 22,0 – 33,6 тижні, які народили живих дітей на базі Одеського обласного перинатального центру.

Для виключення впливу акушерських ускладнень та інших факторів на перинатальні наслідки в досліджувану групу не включалися вагітні з тяжкою супутньою екстрагенітальною патологією (цукровий діабет, токсичний зоб, вроджені та набуті вади серця, гіпертонічна хвороба II – III ст. та інші), ускладненнями вагітності (пreeклампсія, резус-конфлікт, тощо), багатоплідною вагітністю, вродженими вадами розвитку плода, синдромом затримки росту плода II – III ступеня.

У всіх вагітних після встановлення діагнозу

ПРПО було обрано очікувальну тактику (показання до термінового розродження були відсутні). Проведено 1 курс профілактики РДС плода бетаметазоном (в сумарній дозі 24 мг). З метою ідентифікації внутрішньоматкової інфекції у всіх вагітних з ПРПО при очікувальній тактиці використовували комбінацію клінічних симптомів (вимірювання температури кожні 4 години) та діагностичних тестів (лейкоцити крові, СРБ в динаміці, серцевий ритм плода за даними КТГ щодоби). У разі виникнення симптомів хоріонамніоніту проводилось термінове розродження. Спостереження за станом плода проводилось шляхом використання періодичної аускультатії, УЗД та кардіотокографії з 28 тижня вагітності (фетальний монітор Sonatina, Edan Instruments, inc. (P. R. China)). Аналіз кардіотокограм (КТГ) проводили за шкалою W. Fischer et. al. (1976) з урахуванням сучасних рекомендацій щодо інтерпретації КТГ.

Аналіз ознак вродженої інфекції у недоношених новонароджених (вроджена пневмонія) проводився на основі даних історій розвитку новонародженого з моменту народження та в ранньому неонатальному періоді. У зв'язку з особливостями неонатальної адаптації недоношених дітей в залежності від ступеня морфо-функціональної зрілості для коректного аналізу перинатальних наслідків вагітні та їх новонароджені були розподілені на 3 підгрупи, враховуючи термін гестації на момент ПРПО: підгрупа А – термін гестації 22 – 27,6 тижнів; підгрупа Б – термін гестації 28 – 31,6 тижнів; підгрупа В – термін гестації 32 – 33,6 тижнів.

Залежно від лікувальної тактики та тривалості латентного періоду вагітних було розподілено на 2 групи. І групу (основну) склали 100 жінок з одноплідною вагітністю ( $n = 100$ ), які отримували запропоновану схему комбінованої антибактеріальної профілактики та при відсутності спонтанної пологової діяльності – розродження по акушерським показанням (індукція пологів окситоцином або кесарів розтин). Латентний проміжок в основній групі не перевищував 168 годин (48 – 168 годин). Комбінована антибактеріальна профілактика включала в себе 7-денний курс: амоксицилін 1,0 в/в кожні 8 годин протягом 2 діб з переходом на пероральний прийом амоксициліну по 250 мг кожні 8 годин протягом 5 днів з паралельним застосуванням азитроміцину по 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів; на початку пологів або перед операцією кесаревого розтину проводили санацію піхви антимікробним препаратом широкого спектру дії (повідон-йод).

ІІ групу (групу порівняння) склали 50 жінок з одноплідною вагітністю ( $n = 50$ ), які народили живих дітей у термінах 22 – 33,6 тижнів з передчасним розривом плодових оболонок та тривалим безводним проміжком. Їм проводилась традиційна антибактеріальна профілактика (амоксицилін 1,0 в/в кожні 8 годин протягом 2 діб з переходом на пероральний прийом амоксициліну по 250 мг кожні 8 годин протягом 5 днів) та спонтанне розродження. Латентний проміжок в цій групі перевищував 168 годин ( $> 168$  годин).

Статистичне оброблення отриманих результа-

тів проводили на персональному комп'ютері за допомогою офісних програм «Microsoft Excel» із використанням основних статистичних методів розрахунку. Для кількісних ознак після розрахунку описових статистичних параметрів у кожній вибірці проводили перевірку на характер розподілу ознак. При нормальному (Гаусовському) розподілі у вибірці однотипних ознак для їх порівняння використовували t-критерій Ст'юдента. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік вагітних в І групі був  $27,49 \pm 0,54$  роки, в ІІ групі –  $27,46 \pm 0,74$  роки, тобто суттєвої різниці між групами не було ( $p > 0,05$ ).

Серед вагітних досліджуваних груп ПРПО було діагностовано у терміні вагітності 22-27,6 тижнів у 20 жінок (20,0%) І групи та у 11 (22,0%) ІІ групи, 28-31,6 тиждень – у 48 (48,0%) в І групі та у 24 (48,0%) в ІІ, 32-33,6 тижнів – у 32 (32,0%) в І групі та у 15 (30,0%) в ІІ групі. За терміном вагітності дві групи були однорідними та не мали достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ).

У І групі мешканками області були 83 жінки (83,0%), проживали в місті Одеса 17 жінок (17,0%), відповідно в ІІ групі в області мешкало 36 жінки (72,0%), в місті – 14 (28,0%). Групи були однорідними та не мали достовірної різниці ( $p > 0,05$ ).

У І групі перебували у законному шлюбі 57 вагітних (57,0%), не зареєстрований шлюб був у 43 жінок (43,0%), в ІІ групі – не зареєстрований шлюб мали 19 жінок (36,0%) ( $p > 0,05$ ). Працювало 26 жінок (26,0%), були домогосподарками 74 (74,0%) вагітні І групи. Достовірної різниці між групами не було виявлено.

На шкідливі звички під час вагітності (куріння) вказували 38 вагітних (38,0%) І групи, 21 (42,0%) в ІІ групі ( $p > 0,05$ ).

Достовірних відмінностей в акушерсько-гінекологічному анамнезі та перебігу між І та ІІ групами не виявлено ( $p > 0,05$ ). Присутність в анамнезі І та ІІ груп гінекологічної патології переважно інфекційного генезу (запальні захворювання шийки матки, хронічне запалення придатків, захворювання, що передаються статевим шляхом) доводить важливу роль інфекції в організмі вагітної жінки при виникненні у неї передчасних пологів на фоні ПРПО.

При оцінці параметрів КТГ у обстежених вагітних напередодні пологів (за  $\leq 12$  до початку пологів) нами було виявлено достовірне погіршення показників в ІІ групі з тривалим безводним проміжком більше 168 годин, що може свідчити про зміну реактивності серцево-судинної системи плода на фоні вираженого маловоддя, а також бути ознакою внутрішньоутробної інфекції у плода.

При тривалому безводному проміжку (більше 168 годин) в ІІ групі, у порівнянні з І групою, достовірно частіше за даними кардіотокограм погіршується стан внутрішньоутробних плодів за рахунок зниження варіабельності серцевого ритму, частоти акцелерацій, збільшення кількості децелерацій, зниження загальної оцінки КТГ в балах (табл. 1).

Таблиця 1

## Параметри КТГ у обстежених жінок

Параметр КТГ	I група (n=80) б/п 48 – 168 год. M±m	II група (n=39) б/п > 168 год. M±m
ЧСС, уд./в хв.	141,74±1,41	140,8±2,67
Частота осциляцій за 1 хв.	8,01±0,36	8,15±0,42
Амплітуда осциляцій, уд/ в..	9,67±0,40	6,94±0,80*
Частота акцелерацій за 30 хв.	2,75±0,35	1,79±0,25*
Число децелерацій за 30 хв.	0,21±0,05	0,94±0,15*
Загальна оцінка КТГ в балах	7,75±0,12	6,46±0,21*

**Примітка:** 1. n – кількість спостережень;  
2. \* p < 0,05 – вірогідність відмінностей порівняно з I групою

При тривалому безводному проміжку (>168 годин) та спонтанному розродженні в II групі, порівняно з I групою, перебіг пологів достовірно частіше ускладнювався хоріонамніонітом (38,0% проти 8,0%), дистресом плода (16,0% проти 6,0%), дефектом посліду, щільним прикріпленням посліду, що потребувало операції ручного відділення плаценти та виділення посліду (16,0% проти 3,0%) (p < 0,05).

Достовірної різниці у частоті оперативного розродження між групами не виявлено: операцію кесаревого розтину було проведено 21 жінці в I групі (21,0%) та 13 жінкам в II групі (26,0%) (p > 0,05). Показанням до оперативного розродження в I групі у 15 випадках було неправильне положення або патологічне передлежання (тазове) плода, у 6 випадках – дистрес плода, підтверджений об'єктивними методами дослідження. В II групі показанням до операції в 5 випадках стало неправильне положення або патологічне (тазове) передлежання плода, в 3 – дистрес плода, в 2 – аномалії пологової діяльності, що не піддавались медикаментозній корекції, в 3 – передчасне відшарування плаценти.

У II групі субінволюція матки мала місце у 8 жінок (16,0%), часткове розходження швів на передній черевній стінці після кесаревого розтину (інфільтрація, серома шву) – у 4 жінок з 13 прооперованих (38,5%), часткове розходження швів промежини – у 3 жінок (6,0%). Післяпологовий ендометрит (в т. ч. після кесаревого розтину) не зустрічався навіть на фоні тривалого безводного проміжку та хоріонамніоніту в пологах завдяки застосуванню антибіотиків широкого спектру дії, сучасного шовного матеріалу, вдосконаленій оперативній техніці. Таким чином, тривалий безводний проміжок (більше 168 годин) є фактором ризику малих форм післяпологових інфекційних ускладнень у породіль.

При гістологічному дослідженні плацент в I групі гнійне запалення було виявлено у 16 жінок (16,0%), серозне запалення – у 33 жінок (33,0%), у 10 жінок (10,0%) в послідах були ознаки як серозного, так і гнійного запалення. При цьому в I групі переважувало ураження децидуальної оболонки в 38 випадках (60,3%), в решті випадків – ураження двох або всіх оболонок. У 41 жінки I групи запальних процесів в посліді не було діагностовано. В II групі гнійне запалення було в 28 випадках (56,0%) – переважно хоріонамніоніт та його поєднання з базальним децидуїтом, дифузною лейкоцитарною інфільтрацією міжворсинчатого простору та оболонок, в деяких випадках – пласти некротизованого амніального епітелію, наявністю фібринових мікротромбів в судинах посліду, серозне запалення – в 12 (24,0%) випадках. Серед інших морфологічних структурних змін в плацентарній тканині виявлялись порушення процесів дозрівання та васкуляризації ворсин, інволютивно- дистрофічні зміни, частота яких вірогідно не відрізнялась в досліджуваних групах.

Таким чином, скорочення тривалості безводного проміжку та застосування комбінованої антибіотикопрофілактики дозволили в I групі жінок достовірно зменшити відсоток важкого гнійного процесу в плаценті у порівнянні з II групою (p < 0,05).

Маса тіла недоношених новонароджених та оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині в досліджуваних групах представлені у табл. 2.

У відповідних вікових категоріях досліджуваних груп не виявлено статистично значущих відмінностей між масою тіла недоношених дітей (p > 0,05). Оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині у новонароджених вікової категорії А (22 – 27,6 тижнів) I та II груп також не мала статистично значущої різниці (p > 0,05).

Таблиця 2

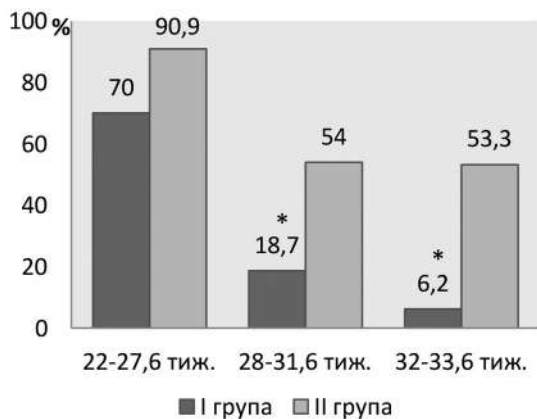
## Розподіл дітей в групах в залежності від маси тіла та оцінки за шкалою Апгар

Параметри	I A (n=20)	II A (n=11)	I B (n=48)	II B (n=24)	I B (n=32)	II B (n=15)
Середня маса тіла при народженні, г (M±m)	924,50±27,30	994,55 ± 30,55	1490,93± 35,86	1522,50 ± 42,63	1860,00 ± 27,08	1937,67± 74,53
Оцінка за шкалою Апгар на 1' (M±m)	5,65 ± 0,28	5,0 ± 0,45	6,87 ± 0,16*	6,13 ± 0,22	6,94± 0,18*	6,27 ± 0,15
Оцінка за шкалою Апгар на 5' (M±m)	6,85 ± 0,12	6,55 ± 0,25	7,92± 0,18*	7,33 ± 0,13	7,96 ± 0,07*	7,47 ± 0,13

**Примітка:** p < 0,05 – вірогідність відмінностей порівняно з II групою.

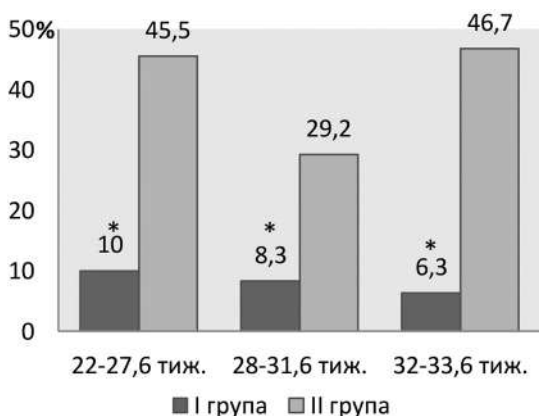
Новонароджені I групи після 28 тижня вагітності мали достовірно вищу оцінку за шкалою Апгар на 1 хвилині та на 5 хвилині порівняно з II групою.

Захворюваність новонароджених на вроджену пневмонію в залежності від терміну вагітності та обраної тактики відображено на рисунку 1. Одночасно було проаналізовано частоту випадків клінічно маніфестованого хоріонамніоніту у матерів в досліджуваних групах. Результати відображено на рисунку 2.



**Рис.1. Частота вродженої пневмонії.**

*Примітка:* \* -  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей порівняно з II групою



**Рис.2. Частота хоріонамніоніту.**

*Примітка:* \* -  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей порівняно з II групою

Частота вродженої пневмонії залежала від гестаційного віку плода, тактики ведення вагітності та термінів розродження. У віковій категорії з 22 по 27,6 тижнів (категорія А) відсоток дітей із вродженою пневмонією досить високий незалежно від обраної тактики та тривалості безводного проміжку. У віковій категорії Б (28 – 31,6 тижнів) частота пневмонії зростає прямо пропорційно тривалості безводного проміжку ( $p < 0,05$ ). В категорії В (32 – 33,6

тижні) спостерігається найменший відсоток дітей із вродженою пневмонією, але частота її значно зростає при подовженні безводного проміжку більше 168 годин ( $p < 0,05$ ).

Тривалий безводний проміжок також є фактором ризику розвитку внутрішньоматкової інфекції та вдосконалена нами тактика ведення вагітності в I групі достовірно знижувала частоту хоріонамніоніту на всіх термінах гестації ( $p < 0,05$ ).

Зважаючи на те, що у I групі нами також було досягнуто достовірне зменшення захворюваності на вроджену пневмонію, можна вважати доцільним впровадження комбінованої антибіотикопрофілактики та обмеження тривалості безводного проміжку, що попереджує важкі форми вродженої інфекції та покращує перинатальні наслідки у недоношених дітей при ПРПО до 34 тижня вагітності.

## Висновки

1. Обмеження тривалості латентного періоду при ПРПО та недоношеній вагітності достовірно зменшує відсоток жінок з гістологічно підтвердженим гнійним запальним процесом в плаценті та клінічними проявами хоріонамніоніту в пологах, що в свою чергу, покращує прогноз для новонароджених та породіль, зменшує у них ймовірність вродженої інфекції, гнійно-септичних та інших ускладнень відповідно.

2. Зміни на кардіотокограмі (зниження варіабельності серцевого ритму, частоти акцелерацій, збільшення кількості децелерацій, зниження загальної оцінки КТГ в балах) за  $\leq 12$  годин до пологів є несприятливим прогностичним фактором: можуть вказувати на зміну реактивності серцево-судинної системи плода на фоні вираженого маловоддя, а також бути ознакою внутрішньоутробної інфекції у плода.

3. Скорочення латентного періоду та застосування комбінованої антибактеріальної профілактики дозволило достовірно покращити стан дітей при народженні, знизити захворюваність на вроджену пневмонію серед немовлят починаючи з 28 тижня вагітності в 3,9 рази ( $p < 0,05$ ) без збільшення частоти оперативного розродження.

## Перспективи подальших досліджень

Тривалість латентного періоду та лікувальна тактика не впливали на частоту вродженої інфекції при ПРПО в термінах 22 – 27,6 тижнів, що потребує подальшого удосконалення перинатальних технологій при дуже ранніх передчасних пологах.

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

**Фінансова підтримка:** Автори не зазначили будь-якої грантової підтримки при виконанні досліджень.

## Література

1. Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 172. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol [Internet]. 2016[cited 2019 Jan 15];128(4):e165-e77. Available from: [https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2016/10000/Practice\\_Bulletin\\_No\\_\\_172\\_\\_Premature\\_Rupture\\_of.62.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2016/10000/Practice_Bulletin_No__172__Premature_Rupture_of.62.aspx)
2. Prelabor rupture of membranes. ACOG Practice Bulletin No. 188. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol [Internet]. 2018[cited 2019 Jan 16];131(1):e1-e14. Available from: [https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2018/01000/ACOG\\_Practice\\_Bulletin\\_No\\_\\_188\\_\\_Prelabor\\_Rupture.38.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2018/01000/ACOG_Practice_Bulletin_No__188__Prelabor_Rupture.38.aspx)
3. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2019 Jan 16]. 98 p. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf?sequence=1)
4. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, et al. Preterm Labor and Birth

Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(17):2011-30. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860.

5. Dars S, Malik S, Samreen I, Kazi RA. Maternal morbidity and perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks gestation. Pak J Med Sci. 2014;30(3):626-9. doi: 10.12669/pjms.303.4853.

6. Nasef N, Shabaan AE, Schurr P, Iaboni D, Choudhury J, Church P, et al. Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants. Am J Perinatology. 2013;30(1):59-68. doi: 10.1055/s-0032-1321501.

7. Fujiwara A, Fukushima K, Inoue H, Takashima T, Nakahara H, Satoh S, et al. Perinatal management of preterm premature ruptured membranes affects neonatal prognosis. J Perinat Med. 2014;42(4):499-505. doi: 10.1515/jpm-2013-0192.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК И НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*С. П. Посохова, Е. А. Ниточко*

Одесский национальный медицинский университет,  
Одесский областной перинатальный центр  
(г. Одесса, Украина)

### Резюме

**Введение.** Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности чаще всего ассоциируется с инфекцией, особенно в ранних сроках гестации.

**Цель исследования.** Определить эффективность комплексного подхода (комбинированная антибактериальная терапия + укорочение латентного периода) к профилактике внутриматочной инфекции при ПРПО в сроках беременности < 34 недель.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 150 женщин с одноплодной беременностью и преждевременными родами на фоне ПРПО в сроках 22 – 33,6 недель, у которых была выбрана выжидательная тактика.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При применении комплексного подхода имело место достоверное уменьшение процента женщин с гистологическими и клиническими проявлениями хориоамнионита в родах, начиная с 28 недель беременности – улучшение состояния детей при рождении, снижение заболеваемости врожденной пневмонией среди новорожденных в 3,9 раза ( $p < 0,05$ ) без увеличения частоты оперативного родоразрешения.

**Выводы.** Комплексный подход позволяет достоверно снизить процент женщин и новорожденных с инфекционными осложнениями при ПРПО до 34 недели беременности.

**Ключевые слова:** преждевременные роды; преждевременный разрыв плодных оболочек; внутриматочная инфекция; врожденная инфекция.

### Контактна інформація:

Посохова Світлана Петрівна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського Національного медичного університету (м. Одеса, Україна)  
**Контактна адреса:** 26 вул. Заболотного, Одеський обласний перинатальний центр, Одеса, 65025, Україна.  
**Контактний телефон:** +38 067 7481248  
**e-mail:** sposohova@ukr.net  
**Researcher ID (Web of Science):** Z-1511-2018

### Контактная информация:

Посохова Светлана Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Одесского Национального медицинского университета  
**Контактный адрес:** 26 ул. Заболотного, Одесский областной перинатальный центр, Одеса, 65025  
**Контактный телефон:** +38 067 7481248  
**e-mail:** sposohova@ukr.net  
**Researcher ID (Web of Science):** Z-1511-2018

## CLINICAL PERFORMANCE EVALUATION OF AN INTEGRATED APPROACH TO PREVENTION INTRAUTERINE INFECTION OF PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES AND PRETERM PREGNANCY

*S. P. Posokhova, K. O. Nitochko*

The Odessa National Medical University,  
The Odessa Regional Perinatal Center  
(Odessa, Ukraine)

### Summary

**Introduction.** Infection has been shown to be commonly associated with preterm premature rupture of membranes (pPROM), especially at earlier gestational ages.

**The aim of the study.** Determine the effectiveness of an integrated approach (combined antibiotic therapy + shortening of the latency period) to the prevention of intrauterine infection with PROM during pregnancy <34 weeks.

**Materials and Methods.** The study involved 150 women with singleton pregnancies and preterm labor against the background of PROM in terms of 22 to 33.6 weeks, who had been chosen expectant management.

**Results and Discussion.** When applying an integrated approach, there was a significant decrease in the percentage of women with histological and clinical manifestations of chorionamnionitis in labor, starting from the 28th week of pregnancy - improving the condition of children at birth, reducing the incidence of congenital pneumonia among newborns by 3.9 times ( $p < 0,05$ ) without increasing the rates of cesarean delivery.

**Conclusions.** An integrated approach can reliably reduce the percentage of women and newborns with infectious complications in PROM up to 34 weeks of gestation.

**Key words:** Preterm Delivery; Premature Rupture of Membranes; Intrauterine Infection; Congenital Infection.

### Contact Information:

Svitlana Posokhova, doctor of medical science, professor of obstetrics and gynecology department N 1 Odessa National medical university (Odessa, Ukraine)  
**Address:** 26 Zabolotnogo str. Odessa oblast perinatal center, Odessa, 65025  
**Контактний телефон:** +38 067 7481248  
**e-mail:** sposohova@ukr.net  
**Researcher ID (Web of Science):** Z-1511-2018



УДК: 616-007-053.1-06:616.1  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.9СТАН ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ  
ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ РОЗВИТКУ  
ПЛОДА У ПОЄДНАННІ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ  
ДИСФУНКЦІЄЮ

Д.М. Щурко, М.І. Щурко

ВНЗ Одеський національний  
медичний університет МОЗ України  
(м. Одеса, Україна)**Резюме**

**Вступ.** Удосконалення перинатальної допомоги в Україні привело до зниження ранньої неонатальної смертності, однак зниження антенатальних втрат не відбулося. Проблема антенатальної загибелі плода (АЗП) вважається актуальною, соціально значимою і недостатньо вивченою. В структурі АЗП вроджені вади розвитку (ВВР) плода складають понад п'яту частину репродуктивних втрат і їх доля щорічно збільшується. Частим ускладненням під час вагітності із ВВР є плацентарна дисфункція (ПД), яка виникає по даним різних авторів у 19% - 69%. Первинна дисфункція плаценти при ВВР має прогресуючий перебіг, наслідком якого є АЗП у різні терміни вагітності.

**Мета дослідження** – зменшення частоти антенатальної загибелі плода у жінок із ВВР плода на підставі визначення доплерометричних показників кровоплину у фето-плацентарному комплексі (ФПК) та своєчасного їх розродження.

**Матеріали та методи.** Стан фето-плацентарного комплексу було прослідковано у 100 вагітних із ВВР плода в терміні 37-40 тижнів вагітності. Дослідження проводили в маткових артеріях (МА), пупкових артеріях (ПА), середньо-мозковій артерії (СМА) та аорті плода (АП) з визначенням показників індексу резистентності (ІР), систоло-діастолічного співвідношення (СДС) та пульсового індексу (ПІ). Контрольну групу (КГ) склали 25 вагітних, які народили здорових дітей.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Обстеження та динамічне спостереження 100 вагітних із ВВР плода дозволило діагностувати ПД у переважної кількості вагітних (41 вагітна - 41%), яка маніфестувала проявами дистресу плода у  $8,0 \pm 2,71\%$ , ЗРП у  $29,76 \pm 4,46\%$  та ЗРП в поєднанні із маловоддям у  $3,24 \pm 0,91\%$ . З метою детального аналізу можливих механізмів антенатального танатогенезу пацієнток було розподілено на дві групи – з порушеннями кровоплину у ФПК (ОГ1 - 41 вагітна), та без таких (ОГ2 - 59 вагітних). Саме вагітні ОГ1 мали прояви ПД (дистрес, ЗРП та поєднання ЗРП із маловоддям). Такий поділ дозволив побачити наступну картину порушень кровоплину.

Аналіз доплерометричних показників у МА показав, що спостерігається підвищення СДС в обох МА, при цьому ІР не мав достовірної різниці у порівнянні із КГ та вагітними ОГ2. Однак кореляційний аналіз не вказав на наявність взаємозв'язку порушень кровоплину у МА із антенатальною загибеллю плода, що не дозволяє розглядати порушення кровоплину у МА як етап антенатального танатогенезу.

У вагітних ОГ1 виявлений достовірно високий показник ІР у ПА у порівнянні із КГ та ОГ2. ПІ не мав достовірної різниці у порівнянні із КГ та вагітних із ВВР без ПД.

При аналізі кровоплину у СМА виявлено достовірне зниження ПІ у вагітних ОГ1. Значне зниження периферичного опору кровоплину у СМА може бути компенсаторною реакцією на погіршення плодово-плацентарного кровообігу та вважається скісною ознакою повнокрів'я мозку (феномен централізації кровоплину).

Аналіз доплерометричних показників у АП свідчив про підвищення ІР (у порівнянні із КГ). Підвищення ІР в аорті плода може свідчити про напруження роботи серця плода при ПД та може бути маркером формування у них вродженої кардіомегалії.

**Висновки.** При ВВР плода у поєднанні із ПД спостерігаються більш глибокі порушення у матково-плацентарному та плацентарно - плодовому комплексах. Своєчасна діагностика порушень кровоплину дозволяє своєчасно провестися розродження жінок із ВВР плода та знизити ризик АЗП.

**Ключові слова:** вроджені вади розвитку; плацентарна дисфункція; доплерометрія; антенатальна загибель плода.

**Вступ**

Удосконалення перинатальної допомоги в Україні привело до зниження ранньої неонатальної смертності, однак зниження антенатальних втрат не відбулося [1, 2, 3]. Тому до тепер проблема антенатальної загибелі плода (АЗП) вважається актуальною, соціально значимою і недостатньо вивченою [2, 4]. В структурі АЗП вроджені вади розвитку (ВВР) плода складають понад п'яту частину репродуктивних втрат і їх доля щорічно збільшується [5]. Частота та структура антенатальної загибелі плода від ВВР мають значні відмінності в залежності від країни із різним економічним розвитком, національністю, віку вагітних, статі плода та інших показників [6].

ВВР плода – велика і гетерогенна група вродженої патології, включає в себе сотні нозологічних форм, різноманітних як по етіології, фено-

тичним проявам, так і по прогнозу для життя. Саме ця група захворювань поки що мало піддається лікуванню і своєчасній діагностиці, і саме тому займає велику питому вагу в антенатальних та постнатальних втратах [7].

Таким чином, як у більшості сусідніх країн, так і в Україні, ВВР займають важливе місце у структурі АЗП, що обумовлює важливість всебічного дослідження цієї патології та розуміння механізмів формування змін, які спричиняють загибель плода.

Другим за частотою ускладненням під час вагітності із ВВР є плацентарна дисфункція (ПД), яка виникає по даним різних авторів у 19%-69% [8, 9, 10, 11]. Морфологічною основою цієї патології є порушення диференціювання ворсин хоріону та розвитку фетального судинного русла. Вважається, що ПД при ВВР первинна і форму-

ється до 16 тижнів вагітності [10, 12]. Первинна дисфункція плаценти при ВВР має прогресуючий перебіг, наслідком якого є АЗП у різні терміни вагітності.

**Мета дослідження** – зменшення частоти антенатальної загибелі плода у жінок із ВВР плода на підставі визначення доплерометричних показників кровоплину у фето-плацентарному комплексі (ФПК) та своєчасного їх розродження.

#### Матеріали та методи

Стан фето-плацентарного комплексу було досліджено у 100 вагітних із ВВР плода в терміні 36-40 тижнів вагітності. Доплерометрію проводили на апараті Toshiba Nemio XG за допомогою конвексних датчиків, які працюють у діапазоні 3,5 МГц в режимі кольорового та імпульсного Допплера. Дослідження проводили в маткових артеріях (МА), пупкових артеріях (ПА), середньомозковій артерії (СМА) та аорті плода (АП) із визначенням показників індексу резистентності (ІР), систоло-діастолічного співвідношення (СДС) та пульсового індексу (ПІ). Контрольну групу (КГ)

склали 25 вагітних, які народили здорових дітей. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Статистика 10».

#### Результати дослідження та їх обговорення

Обстеження та динамічне спостереження 100 вагітних із ВВР плода дозволило діагностувати ПД у переважній кількості вагітних (41 вагітна - 41%), яка маніфестувала проявами дистресу плода у 8,0±2,71%, ЗРП у 29,76±4,46% та ЗРП в поєднанні із маловоддям у 3,24±0,91%.

З метою детального аналізу можливих механізмів антенатального танатогенезу пацієнток було розподілено на дві групи – з порушеннями кровоплину у ФПК (ОГ1 - 41 вагітна), та без таких (ОГ2 - 59 вагітних). Саме вагітні ОГ1 мали прояви ПД (дистрес, ЗРП та поєднання ЗРП із маловоддям). Такий поділ дозволив побачити наступну картину порушень кровоплину.

Аналіз доплерометричних показників у МА (табл. 1) показав, що спостерігається підвищення СДС в обох МА (2,48±0,25,  $p < 0,05$  та 2,29±0,13,  $p < 0,001$ ), при цьому ІР не мав достовірної різниці у порівнянні із КГ та вагітними ОГ2.

Таблиця 1

#### Порівняльна характеристика доплерометричних показників у МА у обстежених вагітних

Групи	ІР права МА	ІР ліва МА	СДС права МА	СДС ліва МА
КГ	0,44±0,02	0,45±0,02	1,91±0,09	1,84±0,06
ОГ2	0,51±0,04	0,51±0,05	1,78±0,06	1,83±0,06
ОГ1	0,56±0,02	0,53±0,02	2,48±0,25*	2,29±0,13**

**Примітка:** \*  $p < 0,05$   
\*\*  $p < 0,001$

Однак кореляційний аналіз не вказав на наявність взаємозв'язку порушень кровоплину у МА із антенатальною загибеллю плода, що не дозволяє розглядати порушення кровоплину у МА як

етап антенатального танатогенезу.

У вагітних ОГ1 виявлений достовірно високий показник ІР (0,73±0,02,  $p < 0,001$ ) та СДС (3,34±0,16,  $p < 0,001$ ) у ПА у порівнянні із КГ та ОГ2 (табл. 2).

Таблиця 2

#### Порівняльна характеристика доплерометричних показників кровоплину у ПА

Групи	ІР	СДС	ПІ
КГ	0,58±0,01	2,43±0,05	0,98±0,03
ОГ2	0,59±0,01	2,50±0,06	1,06±0,02
ОГ1	0,73±0,02*	3,34±0,16*	2,0±0,35

**Примітка:** \*  $p < 0,001$

ПІ не мав достовірної різниці у порівнянні із КГ та вагітних із ВВР без ПД.

При аналізі кровоплину у СМА виявлено достовірне зниження ПІ (1,32±0,11,  $p < 0,001$ ) у вагітних ОГ1 (табл. 3). Значне зниження периферичного опору кровоплину у СМА може бути компенсаторною реакцією на погіршення плодово-

плацентарного кровообігу та вважається скісною ознакою повнокрів'я мозку (феномен централізації кровоплину). Прямою ознакою гіпоксії мозку вважається реєстрація нульового та реверсного кровоплину, що мало місце у 8 (19,5%) вагітних ОГ1. Натомість показники ІР та СДС не мали достовірної різниці у ОГ1 та у ОГ2.

Таблиця 3

#### Порівняльна характеристика доплерометричних показників кровоплину у СМА

Групи	ІР	СДВ	ПІ
КГ	0,73±0,01	4,33±0,2	1,6±0,6
ОГ2	0,74±0,01	4,38±0,34	1,74±0,08
ОГ1	0,72±0,01	4,53±0,44	1,32±0,11*

**Примітка:** \*  $p < 0,001$

Аналіз доплерометричних показників у АП свідчив про підвищення ІР ( $0,86 \pm 0,3$ ,  $p < 0,01$ ) у порівнянні із КГ (табл. 4).

Підвищення ІР в аорті плода може свідчити про

напруження роботи серця плода при ПД та може бути маркером формування у них вродженої кардіомегалії. Незважаючи на підвищення показників СДС та ПІ достовірної різниці у порівнянні із КГ та ОГ1 не було.

**Таблиця 4**

**Порівняльна характеристика доплерометричних показників кровоплину в аорті плода**

Групи	ІР	СДВ	ПІ
КГ	$0,73 \pm 0,01$	$4,33 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,6$
ОГ2	$0,80 \pm 0,02$	$5,38 \pm 0,77$	$1,84 \pm 0,06$
ОГ1	$0,86 \pm 0,3^*$	$5,95 \pm 0,46$	$2,18 \pm 0,2$

**Примітка:** \* -  $p < 0,01$

На підставі обстеження, визначення доплерометричних показників кровоплину у ФПК та своєчасного розродження спостерігалось зниження перинатальної смертності у 1,4 рази, перинатальної захворюваності по окремих групам захворюваності (пологова травма, внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія, дихальні розлади) – у 2,7 рази. Антенатальна загибель плода була відсутня.

**Висновки**

1. При ВВР плода у поєднанні із ПД спостерігаються більш глибокі порушення у матково-плацентарному та плацентарно - плодовому комплексах.
2. У матково-плацентарному комплексі спостерігається підвищення СДС.
3. У плацентарно-плодовому комплексі спо-

стерігається підвищення ІР та СДС у ПА, зниження ПІ у СМА та підвищення ІР в аорті плода.

4. Своєчасна діагностика порушень кровоплину дозволяє своєчасно провести розродження жінок із ВВР плода та знизити ризик АЗП.

**Перспектива подальших досліджень**

Доплерометричні дослідження при ВВР плода можуть проводитися для зменшення перинатальної захворюваності та смертності.

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

**Фінансова підтримка:** Автори не зазначили будь-якої грантової підтримки при виконанні досліджень.

**Література**

1. Кулавский ЕВ, Кулавский ВА. Современные проблемы снижения антенатальных потерь. Медицинский вестник Башкирстана. 2011;4(1):143-8.
2. Туманова ВА, Барина ИВ. Проблемы антенатальных потерь. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009;9(5):39-45.
3. Хоменко ВА, Безуглая ОА, Могилевкина ИА. Антенатальная гибель плода: чем отличаются такие беременности? Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(2 Ч 2):201-3.
4. Попова ЮЮ. Комплексная оценка фетоплацентарной системы в прогнозировании перинатальных исходов у беременных с антенатальной гибелью плода в анамнезе [автореферат]. Москва: Первый Моск. гос. мед. ун-т им.И.М.Сеченова; 2013. 24 с.
5. Кодрул В. Просторове поширення захворюваності дітей на вроджені вади розвитку в умовах території України. Збірник наукових праць “Педагогічні науки”. 2009;109:80-7.
6. Суханова ЛП, Складар МС. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска. Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения» [Интернет]. 2007[цитировано 2019 Янв 25]. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/v/detskaya-i-perinatalnaya-smertnost-v-rossii-tendentsii-struktura-factory-riska>
7. Дюбкова ТП. Врожденные и наследственные болезни у детей (причины, проявления, профилактика). Минск: «Асобны»; 2008. 48 с.
8. Абрамова ОА. Медико-социальные аспекты формирования врожденных пороков развития плода [автореферат]. Самара; 2009. 26 с.
9. Бахшян ША, Абрамян РА. Зависимость частоты врожденных пороков развития плода от места жительства, времени года и возраста. Медицинский Вестник Эребуни [Интернет]. 2011[цитировано 2019 Янв 26]; 2:33-36. Доступно на: [https://www.erebunimed.com/up/journal\\_article/file\\_699\\_1771286.pdf](https://www.erebunimed.com/up/journal_article/file_699_1771286.pdf)
10. Запорожан ВН, Бабий ИЛ, Галич СР, Холодкова ЕЛ, Никитина НА, Калашникова ЕА. Врожденные пороки развития: практическое руководство. Одесса: ОНМедУ; 2012. 320 с.
11. Червенков ЮВ, Нечаев ВЛ. Диагностика, профилактика и коррекция врожденных пороков развития. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009;5(3):379-82.
12. Саиндбекова ФО. Гистохимическая характеристика плацент родильниц, родивших новорожденных с врожденными пороками развития. Світ медицини та біології. 2012;1:150-4.

**СОСТОЯНИЕ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО  
КОМПЛЕКСА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ  
РАЗВИТИЯ ПЛОДА В СОЧЕТАНИИ  
С ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ**

*Д.Н. Шурко, Н.И. Шурко*

**ВУЗ Одесский национальный медицинский  
университет МОЗ Украины  
(г. Одесса, Украина)**

**Резюме**

**Введение.** Усовершенствование перинатальной помощи в Украине привело к снижению ранней неонатальной смертности, однако снижение антенатальных потерь не произошло. Проблема антенатальной гибели плода (АГП) является актуальной, социально значимой и недостаточно изученной. В структуре АГП врожденные пороки развития (ВПР) составляют около пятой части репродуктивных потерь и их процент ежегодно увеличивается. Частым осложнением во время беременности с ВПР является плацентарная дисфункция (ПД), которая возникает по данным разных авторов в 19-69%. Первичная дисфункция плаценты при ВПР имеет прогрессирующий характер, неоследствием которого является АГП в различные сроки беременности.

**Цель исследования** - уменьшение частоты антенатальной гибели плода у женщин с ВПР плода на основании определения доплерометрических показателей кровотока в фето-плацентарном комплексе (ФПК) и своевременного их родоразрешения.

**Материалы и методы.** Состояние фето-плацентарного комплекса было прослежено у 100 беременных с ВПР плода в сроке 37-40 недель беременности. Исследования проводились в маточных артериях (МА), пупочных артериях (ПА), средне-мозговой артерии (СМА) и аорте плода (АП) с определением показателей индекса резистентности (ИР), систоло-диастолического соотношения (СДС) и пульсового индекса (ПИ). Контрольную группу (КГ) составили 25 беременных, родившие здоровых детей.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Обследование и динамическое наблюдение 100 беременных с ВПР плода позволило диагностировать ПД у подавляющего числа беременных (41 беременная - 41%), которая манифестировала проявлениями дистресса плода в  $8,0 \pm 2,71\%$ , ЗРП в  $29,76 \pm 4,46\%$  и ЗРП в сочетании с маловодием в  $3,24 \pm 0,91\%$ . С целью детального анализа возможных механизмов антенатального танатогенеза пациентки были разделены на две группы - с нарушениями кровотока в ФПК (ОГ1 - 41 беременная) и без таковых (ОГ2 - 59 беременных). Именно беременные ОГ1 имели проявления ПД (дистресс, ЗРП и сочетание ЗРП с маловодием). Такое разделение позволило увидеть следующую картину нарушений кровотока.

Анализ доплерометрических показателей в МА показал, что наблюдается повышение СДС в обеих МА, при этом ИР не имел достоверной разницы по сравнению с КГ и беременными ОГ2. Однако корреляционный анализ не указал на наличие взаимосвязи нарушений кровотока в МА с антенатальной гибелью плода, что не позволяет рассматривать нарушения кровотока в МА как этап антенатального танатогенеза.

У беременных ОГ1 обнаружен достоверно высокий показатель ИР в ПА по сравнению с КГ и ОГ2. ПИ не имел достоверной разницы по сравнению с КГ и беременных с ВПР без ПД.

При анализе кровотока в СМА выявлено достоверное снижение ПИ у беременных ОГ1. Значительное снижение периферического сопротивления кро-

**THE STATE OF THE FETUS  
CIRCULATION IN CONGENITAL  
MALFORMATIONS OF THE FETUS WITH  
PLACENTAL DYSFUNCTION**

*D.M.Shchurko, M.I.Shchurko*

**Odesa national medical university, higher educational  
establishment of Ministry of Health care  
(Odesa, Ukraine)**

**Summary**

**Introduction.** Improvement of perinatal care in Ukraine has led to a decrease in early neonatal mortality, but a decrease in antenatal losses has not occurred. In the structure of antenatal fetal death (AFD), congenital malformations (CM) account for about one fifth of reproductive losses and their percentage increases annually. A frequent complication during pregnancy with CM is placental dysfunction (PD), which occurs according to different authors in 19-69%. Primary dysfunction of the placenta with CM has a progressive nature, the consequence of which is AFD in various periods of pregnancy.

**The aim of the study** - to reduce the frequency of antenatal fetal death in women with CM based on the determination of Doppler blood flow indicators in the feto-placental complex (FPC) and their timely delivery.

**Materials and Methods.** The state of the feto-placental complex was monitored in 100 pregnant women with CM of the fetus in the period of 37-40 weeks of pregnancy. Studies were conducted in the uterine arteries (UA), umbilical arteries (UA), mid-cerebral artery (MCA) and fetal aorta (FA) with the definition of indicators of resistance index (RI), systolic-diastolic ratio (SDR) and pulse index (PI). The control group (CG) consisted of 25 pregnant women, who gave birth to healthy children.

The results of the study and their discussion. Examination and dynamic observation of 100 pregnant women with CM of the fetus allowed us to diagnose PD in the overwhelming number of pregnant women (41 pregnant - 41%), who manifested manifestations of fetal distress at  $8.0 \pm 2.71\%$ , FGR at  $29.76 \pm 4.46\%$  and FGR in combination with shallow water  $3.24 \pm 0.91\%$ . For the purpose of a detailed analysis of the possible mechanisms of antenatal tanathogenesis, the patients were divided into two groups - with impaired blood flow in the FPC (OG1 - 41 pregnant) and without them (OG2 - 59 pregnant). It was pregnant OG1 that had manifestations of PD (distress, FGR and combination of FGR with low water). This separation allowed us to see the following picture of blood flow disorders.

Analysis of the Doppler indices in UA showed that there is an increase in SDR in both UA, while the RI did not have a significant difference compared with CG and pregnant MG2. However, the correlation analysis did not indicate the presence of a relationship between blood flow disorders in UA and antenatal fetal death, which does not allow considering blood flow disorders in UA as stage of antenatal tanathogenesis.

In pregnant MG1, a significantly higher RI index was found in UA compared with CG and MG2. PI did not have a significant difference compared with CG and pregnant women with CDF without PD.

An analysis of blood flow in the MCA revealed a significant decrease in PI in pregnant MG1. A significant decrease in peripheral resistance to blood flow in the MCA can be a compensatory response to the deterioration of the fetal-placental blood circulation and is considered as indirect sign of brain congestion (the phenomenon of centralized blood flow).

Analysis of the Doppler parameters in the AP

вотока в СМА может быть компенсаторной реакцией на ухудшение плодово-плацентарного кровообращения и считается косвенным признаком полнокровие мозга (феномен централизации кровотока).

Анализ доплерометрических показателей в АП свидетельствовал о повышении ИР по сравнению с КГ. Повышение ИР в аорте плода может свидетельствовать о напряжении работы сердца плода при ПД и может быть маркером формирования у них врожденной кардиомегалии.

**Выводы.** При ВПР плода в сочетании с ПД наблюдаются более глубокие нарушения в маточно-плацентарного и плацентарно - плодовом комплексах. Своевременная диагностика нарушений кровотока позволяет своевременно провести родоразрешение женщин с ВПР плода и снизить риск АГП.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития; плацентарная дисфункция доплерометрия; антенатальная гибель плода.

**Контактна інформація:**

**Щурко Дар'я Миколаївна** - к.м.н., асистент кафедри акушерства і гінекології №1 Одеського національного медичного університету МОЗ України (м. Одеса, Україна).

**Контактна адреса:** вул. Ген. Бочарова 44 а, кв. 127, с. Крижанівка, Любопольський р-н, Одеська обл., Україна.

**Контактний телефон:** +380673280618

**e-mail:** d\_shchurko@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-0005-5306>

**Researcher ID:** Z-1054-2018

© Д.М. Щурко, М.І. Щурко, 2019

**Контактная информация:**

**Щурко Дарья Николаевна** - к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета МЗ Украины (г. Одесса, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Ген. Бочарова 44 а, кв. 127, с. Крыжановка, Любопольский р-н, Одесская обл., Украина.

**Контактный телефон:** +380673280618

**e-mail:** d\_shchurko@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-0005-5306>

**Researcher ID:** Z-1054-2018

© D.M.Shchurko, M.I.Shchurko, 2019

testified to an increase in RI compared with the CG. An increase in RI in the aorta of the fetus may indicate a strain on the fetal heart during PD and may be a marker of the formation of congenital cardiomegaly in them.

**Conclusions.** With CM of the fetus in combination with PD, deeper disturbances are observed in the utero-placental and placental-fetal complexes. In-time diagnosis of impaired blood flow allows in-time delivery of women with CM and reducing the risk of AFD.

**Key words:** Congenital Malformations; Placental Dysfunction Doppler; Fetal Death.

**Contact Information:**

**Daria Shchurko** - PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology N1 of the Odessa National Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine (Odessa, Ukraine).

**Contact address:** Gen. Bocharov str., 44 а /127, Kryzhanovka, Lyubopolsky district, Odessa area, Ukraine.

**Contact phone:** +380673280618

**e-mail:** d\_shchurko@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-0005-5306>

**Researcher ID:** Z-1054-2018

Надійшло до редакції 15.01.2019

Підписано до друку 19.02.2019

## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 612.46.015.2-053.31  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.10

*А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець,  
Л.В. Агафонова, І.В. Кошурба*

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

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО  
СТАНУ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ  
ТА ЇЇ РОЛЬ У ПІДТРИМЦІ  
ГОМЕОСТАЗУ ОРГАНІЗМУ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Резюме.** Діяльність сечової системи має важливе значення для підтримки гомеостазу, що визначається її участю у звільненні організму від кінцевих продуктів обміну, чужорідних та токсичних речовин; забезпеченні підтримки стабільності об'єму крові та позаклітинної рідини, сталості концентрації осмотично активних речовин й іонів; здійсненні регуляції кислотно-лужного стану, артеріального тиску, еритропоезу, згортання крові, модуляції дії гормонів, процесів обміну білків, ліпідів та вуглеводів.

Антенатальний розвиток сечової системи проходить в ембріональний та фетальний періоди. В ембріональному періоді формуються усі структури нефрону, у фетальному проходить дозрівання даної системи. При порушенні нормального ембріогенезу сечової системи у перші 3 місяця гестації формуються ембріопатії, які носять тяжкий характер та залежать від пошкодження відповідного гена. При дії факторів у більш пізній період розвиваються фетопатії, при яких порушуються процеси диференціювання нирки, а ренальна патологія характеризується дис- та гіпоплазіями. Ведучим фактором росту нирки у постнатальному онтогенезі є збільшення кількості клітин, а не їх розміру.

Після народження проходить перебудова системного кровообігу, збільшується системний кров'яний тиск та гідростатичний тиск у гломерулах, збільшується відносна площа гломерулярних капілярів, калібр аферентних та еферентних артеріол, зменшується резистентність артеріол. Для новонароджених дітей характерним є гломеруло-канальцевий дисбаланс, який полягає у морфологічному та функціональному переважанні клубочків над проксимальними канальцями у незрілому нефроні. У постнатальному періоді змінюється структура гломерулярної мембрани: сплюснення клітин ендотелію, поява фенестрацій, утворення загальної базальної мембрани між ендотелієм та подоцитами, формування ніжок подоцитів у клітинах вісцерального листка капсули клубочка, що призводить до збільшення на 40 % фільтраційної поверхні. Процеси дозрівання канальців у новонароджених полягають у формуванні щільного розташування та структури специфічних транспортних білків, електрохімічного градієнту клітинної мембрани, чутливості до гормонів, фосфоліпідного складу, об'єму внутрішньоклітинної рідини та клітинної метаболічної активності, що супроводжується анатомічною та функціональною гетерогенністю нефронів.

Анатомічна незрілість сечової системи у новонароджених дітей визначає особливості її функціонального стану, а саме, недостатньо високу швидкість клубочкової фільтрації, знижену здатність до реабсорбції профільтрованих амінокислот та малих пептидів, фосфатів, бікарбонатів, глюкози та неорганічних іонів, знижену секрецію органічних кислот та лугів, медикаментів, а також, знижену концентраційну здатність нирок.

Знання особливостей становлення ренальних функцій у здорових новонароджених дітей необхідні для правильної інтерпретації результатів лабораторного та інструментального дослідження, а також, розуміння механізмів розвитку патологічних відхилень.

**Ключові слова:** новонароджений; сечова система; нирка; функціональний стан; гомеостаз.

Діяльність сечової системи має важливе значення для підтримки гомеостазу, що визначається її участю у звільненні організму від кінцевих продуктів обміну, чужорідних та токсичних речовин; забезпеченні підтримки стабільного об'єму крові та позаклітинної рідини, а також, сталості концентрації осмотично активних речовин й іонів; здійсненні регуляції кислотно-лужного стану, артеріального тиску, еритропоезу, згортання крові, модуляції дії гормонів; процесах обміну білків, ліпідів та вуглеводів [1-6].

Антенатальний розвиток сечової системи проходить в ембріональний та фетальний періоди. В ембріональному періоді формуються усі структури нефрону, у фетальному – проходить дозрівання даної системи [3, 5-8]. Сечова система людини по-

чинає свій розвиток на 3-му тижні ембріонального періоду з примітивного типу – пронефросу, триває через формування простих гломерулонефронів – мезонефросу (первинної нирки), досягаючи найвищої верхівки еволюційного розвитку – метанефросу. Каркас нирки формує інтерстицій, в якому розвиваються нефрони, збірні протоки та судини нирок. Інтерстиційні клітини також синтезують та декретують позаклітинний матрикс й фактори росту, які впливають на розвиток інших структурних елементів нирок [3, 7, 9]. Ведучим фактором росту нирки у постнатальному онтогенезі є збільшення кількості клітин, а не їх розміру. Кількість нефронів збільшується від 15 тисяч на 15-му тижні гестації до 740 тисяч на 40-му тижні [1]. При порушенні нормального ембріогенезу сечової сис-

теми у перші 3 місяця гестації формуються ембріопатії, які носять тяжкий характер та залежать від пошкодження відповідного гена. При дії факторів у більш пізній період розвиваються фетопатії, при яких порушуються процеси диференціювання нирки, а ренальна патологія характеризується дисплазіями [5-7, 10, 11].

До моменту народження морфо-функціональний розвиток нирок ще не завершений [3, 4, 9, 12]. Найбільша інтенсивність їх постнатального розвитку відмічається на першому році життя, а ріст продовжується до 16 років. У новонароджених дітей співвідношення товщини коркової та мозкової речовини складає 1:4. Впродовж першого року життя товщина коркової речовини збільшується на 100 %, а мозкової речовини – лише на 42 %. У корковій речовині новонароджених знаходиться велика кількість недиференційованих ниркових тілець, відмічається незрілість канальцевого апарату нирок. У процесі росту формуються поверхневі нефрони, збільшується діаметр гломерул, довжина та діаметр канальців, особливо тонкого сегменту петлі Генле [5-8]. Внутрішньоутробне дозрівання канальців починається у другому триместрі вагітності, найбільша активність даного процесу відмічена на 32-36-му тижні гестації та продовжується у постнатальному періоді. Процеси дозрівання полягають у формуванні щільного розташування та структури специфічних транспортних білків, електрорічного градієнту клітинної мембрани, чутливості до гормонів, фосфоліпідного складу, об'єму внутрішньоклітинної рідини та клітинної метаболічної активності [13]. Іншою характерною особливістю новонароджених є анатомічна та функціональна гетерогенність нефронів. Найбільш зрілими є юстакломерулярні нефрони, що містять більш довгу петлю Генле, в якій переважно і проходить реабсорбція води та натрію [5, 7, 14].

Для новонароджених дітей характерним є гломеруло-канальцевий дисбаланс, який полягає у морфологічному та функціональному переважанні клубочків над проксимальними канальцями у незрілому нефроні [3]. У результаті цього більша частина гломерулярного фільтрату не реабсорбується у проксимальному канальці. У недоношених дітей, окрім незрілості проксимальних канальців, відмічено незрілість і дистальних канальців. У таких дітей дистальні відділи характеризуються високою пасивною проникливістю, низьким рівнем активного транспорту, а також, нечутливістю до мінералокортикоїдів внаслідок низької активності натрієвих каналів [7, 8]. У процесі онтогенезу проходить дозрівання епітелію канальців, він стає менш проникливим, зберігаючи клубочково-канальцевий баланс [1, 6, 10].

Для клініцистів важливо знати особливості становлення основних ниркових функцій у новонароджених дітей в залежності від терміну гестації та доби життя, що може надати змогу своєчасно розпізнати ренальні пошкодження.

При народженні у дитини усі функції нирок незрілі, що обумовлює особливості реагування на зміну умов зовнішнього середовища. Нирковий кровоплин у новонародженого з перших хвилин життя збільшується, але залишається нижче у порівнянні з дорослими [16-18]. Механізмом, який

відповідає за швидке збільшення кровотоку, є зниження судинного опору, яке в артеріях нирок виражено більше ніж в інших органах. Високий судинний опір у незрілій нирці обумовлений високою чутливістю ниркових судин до катехоламінів, а також, надмірною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Впродовж перших 2-х місяців життя кровоплин через нирки значно збільшується, у три роки його рівень відповідає дорослим. Внутрішньонирковий розподіл кровоплину у новонародженого також відрізняється від дорослого. Відповідно до морфологічного розвитку у ранньому постнатальному періоді більша частина крові поступає в юстакломерулярну зону, після народження відмічено збільшення кровозабезпечення зовнішніх шарів кори [1, 6, 12, 19].

Утворення сечі є результатом трьох послідовних процесів: клубочкової (гломерулярної) фільтрації, канальцевої реабсорбції та секреції [2, 3, 8, 14]. Однією з характерних особливостей новонароджених є знижена клубочкова фільтрація, у зв'язку з чим вони не спроможні швидко та адекватно реагувати на водне навантаження, що є одним з механізмів схильності до розвитку набряків [7, 13, 16, 17, 19, 20]. У плода основним регулятором виведення рідини, електролітів та продуктів обміну є плацента, а робота нирок та, відповідно, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) мінімальні з поступовим їх зростанням паралельно зі збільшенням гестаційного віку, досягаючи максимальних значень на 36-му тижні гестації на фоні фізіологічного збільшення кількості та розмірів нефронів. Після народження проходить перебудова системного кровоплину, збільшується системний кров'яний тиск та гідростатичний тиск у гломерулах, збільшується відносна площа гломерулярних капілярів, калібр аферентних та еферентних артеріол, зменшується резистентність артеріол [7, 10, 18]. Необхідно відмітити, що саморегуляція ШКФ при зміні артеріального тиску у новонароджених дітей менш ефективна порівняно з дорослими [1, 16, 20].

Фактором, який визначає збільшення ШКФ у кожному нефроні у процесі розвитку, є збільшення проникливості гломерулярного фільтру [3, 4]. У новонароджених дітей діаметр пор мембрани у 2 рази менше, ніж у більш старшому віці, а також, відмічено менший діаметр клубочків, що обумовлює низьку проникливість мембрани та її малу фільтруючу площину. У новонародженого кількість фільтрату, що утворюється, у 4 рази менше, ніж у дорослого. Крім того, змінюється структура гломерулярної мембрани: сплюснення клітин ендотелію, поява фенестрацій, утворення загальної базальної мембрани між ендотелієм та подоцитами, формування ніжок подоцитів у клітинах вісцерального листка капсули клубочка. Фільтраційна поверхня від народження до дорослої людини збільшується на 40 % [1, 5]. Невисока ШКФ у періоді новонародженості носить захисно-приспосувальний характер, оскільки канальцевий апарат нирок є незрілим на момент народження [7, 10, 16]. У недоношених новонароджених гломерулярна фільтрація залежить не лише від гестаційного віку, а й від часу постнатального життя [15, 17]. Не залежно від терміну народження, впродовж пер-

ших тижнів життя спостерігається більш швидке зростання ниркового кровоплину та клубочкової фільтрації, ніж за той самий термін внутрішньоутробного життя. Це пов'язано з різким збільшенням навантаження на нирки після народження на відміну від антенатального періоду, коли основну функцію фільтрації та екскреції речовин здійснює плацента [1, 8, 20].

Загальноприйнятим маркером гломерулярної фільтрації є креатинін сироватки крові. У доношених новонароджених рівень даного показника максимальний у першу добу життя та досягає значення 1,1 мг/дл (97,2 мкмоль/л), потім поступово знижується та стабілізується на рівні 0,25-0,36 мг/дл (22,1-33,6 мкмоль/л) наприкінці 2-го тижня життя. У недоношених новонароджених рівень креатиніну у плазмі крові поступово збільшується впродовж перших 48-96 годин до 1,3-1,5 мг/дл (115,0-132,6 мкмоль/л) з подальшим поступовим зниженням до рівня 0,5-0,6 мг/дл (44,2-53,0 мкмоль/л) на 2-му та 3-му тижні життя. Відповідно, високий рівень креатиніну у крові новонароджених, особливо недоношених, скоріше характеризує незрілість функцій нирок, а не ступінь їх пошкодження. Відповідно ШКФ поступово збільшується у дітей впродовж декількох місяців життя. На першому тижні життя значення креатиніну сироватки та ШКФ мають великий діапазон коливань, що значно утруднює оцінку ренальних функцій, особливо у дітей з малою масою тіла та народжених раніше терміну гестації [13, 18, 21, 22]. Залишається не визначеним питання нормативних значень рівня креатиніну в залежності від доби життя.

У процесі постнатального онтогенезу поступово формуються системи реабсорбції різних речовин, потужність яких поступово збільшується у 10 разів [1, 7]. У каналців новонароджених дітей є менші можливості для реабсорбції речовин, які профільтровано. Відмічено більш високу екскрецію з сечею амінокислот, фосфатів та бікарбонатів.

Система реабсорбції глюкози формується у каналцях плодів у той самий час, коли починається гломерулярна фільтрація, та зворотне всмоктування глюкози сприяє збереженню енергетично важливих поживних речовин. По відношенню до об'єму клубочкової фільтрації максимальна реабсорбція глюкози у перші тижні після народження перевищує дорослі значення. Більш високий рівень глюкозурії відмічено у передчасно народжених дітей [1].

Нирки новонародженого характеризуються зниженою здатністю до реабсорбції профільтрованих амінокислот, що може призводити до аміноацидурії [3, 23]. Особливо інтенсивно новонароджені з сечею втрачають пролін, оксипролін, гліцин, таурин та двоосновні амінокислоти. Системи транспорту окремих груп амінокислот контролюються різними генетичними механізмами. Добова екскреція білків у дітей також перевищує дорослі значення. Участь нирок у розщепленні протеїнів має суттєве значення з перших днів життя, оскільки у новонароджених гідроліз білків, які поступають з грудним молоком, у кишечнику менш ефективний порівняно з дорослими. Механізми реабсорбції амінокислот та малих пептидів клітинами епітелію ниркових каналців полягають у захопленні їх специфічними пептидними транспортерами, які

здійснюють перенос профільтрованих частинок у цитоплазму. У клітинах вони розщеплюються пептидами до амінокислот, які поступають зворотньо у системний кровоплин. Поліпептиди, пептидні гормони, білки, ліпопротеїди реабсорбуються з подальшим їх гідролізом у клітинах проксимальних каналців нефронів. У ранньому постнатальному онтогенезі даний процес більш активний порівняно з дорослими [1, 4, 5].

У ранньому онтогенезі у новонароджених дітей значно знижена секреція органічних кислот та лугів. Транзиторним станом є виникнення сечокиислового інфаркту за рахунок відкладання сечової кислоти у вигляді кристалів у просвіті збірних трубочок та у папілярних протоках при відсутності дистрофії епітелію каналців. Частіше даний стан розвивається у доношених новонароджених (25-30%), рідше – у недоношених (10-15%). Основною причиною даного стану є катаболічна спрямованість обміну речовин та розпад великої кількості клітин. У результаті цитолізу з нуклеїнових кислот ядер утворюються пуринові та піримідинові основи, кінцевим етапом метаболізму яких є сечова кислота. У новонароджених дітей відмічено низький рівень реабсорбції іонів хлору та натрію у проксимальних каналцях та у петлі Генле, що пов'язано з малою активністю сукцинатдегідрогенази та натрій- й калійзалежної аденозинтрифосфатази [3, 5, 7, 13].

Також у новонароджених дітей спостерігаються особливості екскреції креатиніну з сечею, який є доміноматором (замінником) для визначення рівня у сечі інших речовин (білка, ферментів, іонів тощо). Новонароджені характеризуються низьким рівнем креатиніну у сечі у порівнянні з дорослими та дітьми більш старшого віку, оскільки вони мають низьку м'язову масу та, відповідно, джерело його синтезу поряд з незрілістю ниркової системи [23, 24].

Найбільш значним за енергозатратами є процес всмоктування натрію. У ембріональному періоді його реабсорбція низька (індекс фракційної екскреції натрію (ІФЕ натрію) складає 5-10%), але впродовж перших днів життя після народження різко зростає клубочкова фільтрація та знижується екскреція натрію (ІФЕ натрію – менше 1%). У передчасно народжених дітей стан нирок часто змінюється зі стадії втрати солей до стадії їх збереження [10, 23]. Транспорт іонів натрію у проксимальному відділі нефрону проходить за допомогою декількох механізмів, у тому числі при участі різних ізоформ  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -обмінника. Підвищення його активності відмічено у перші 24 години після народження, чому сприяє також підвищена активність глюкокортикоїдів при переході від внутрішньоутробного життя до періоду новонародженості [1]. У передчасно народжених дітей впродовж першого місяця постнатального життя екскреція іонів натрію зменшується за рахунок дистальних каналців нирок, а становлення транспорту натрію у збірних трубках проходить у перші 2 тижня життя. Слід відмітити, що нирки новонароджених дітей не можуть виводити надлишок солей при введенні їх надмірної кількості. При навантаженні хлоридом натрію нирки новонародженого продовжують інтенсивно реабсорбувати натрій, у той час як у дорослого проходить пригнічення його всмоку-



вання. Це є причиною схильності дітей раннього віку до розвитку набрякового синдрому [17, 20].

У період постнатального розвитку проходить формування систем секреції з крові у просвіт каналів продуктів обміну та чужорідних речовин (органічних кислот та лугів, неорганічних іонів (калію), медикаментів тощо). Секреція даних речовин проходить у проксимальному сегменті нефрону та обумовлена функціонуванням спеціальних систем транспорту. Здатність клітин нирки до секреції органічних кислот та лугів має адаптивний характер, що обумовлено субстратною стимуляцією компонентів переносу при участі систем білкового синтезу у клітинах проксимальних каналців [3, 4, 23].

У перші доби життя проходить секреція гіпотонічної по відношенню до плазми крові сечі з низькою відносною щільністю. Первинна сеча містить незначну кількість сечовини, глюкози та білка, що вимагає для виведення продуктів азотистого обміну більшого об'єму рідини. Це зумовлює відносну поліурію та гіпостенурію [7]. Однією з причин зниженої концентраційної здатності нирок новонароджених є низька експресія генів, які кодують утворення та функціонування специфічних водних каналів – аквапоринів. Впродовж першого тижня життя швидко збільшується вміст аквапорину-1 в апікальній та базолатеральній мембранах клітин проксимального каналця та низхідного відділу петлі Генле, а також аквапорину-2 в апікальній плазматичній мембрані збірних трубок. Відповідно у постнатальному періоді збільшується концентраційна здатність нирок [1, 12, 25].

Перший сечопуск у 67 % здорових дітей прохо-

дить у середньому через 12 годин, у 25 % дітей – через 12-24 години, у 7 % дітей – через 24 години, у 0,6 % дітей – через 48 годин після народження. Частота сечопуску коливається від 2 до 6 разів на добу впродовж перших днів життя, у подальшому – до 25 разів на добу. Функціональною особливістю нижніх відділів сечової системи є наявність великої кількості остаточної сечі, яка у 40 % дітей досягає 10 мл. До першого року її об'єм зменшується та не перевищує 9 % від ємкості сечового міхура [7, 14].

Таким чином, процес анатомічного та функціонального дозрівання сечової системи у новонароджених дітей триває у постнатальному періоді. Незрілість даної системи не є фактором ризику для здорового новонародженого, однак незріла нирка стає вразливою за умов впливу різноманітних патологічних факторів, у тому числі, гіпоксії, інфекції, медикаментів тощо. Найбільш уразливою групою пацієнтів є передчасно народжені діти, особливості функціонального стану сечової системи яких залежить від терміну гестації, маси тіла при народженні та доби постнатального життя. Знання особливостей становлення ренальних функцій у новонароджених дітей необхідні для правильної інтерпретації результатів лабораторного та інструментального дослідження, а також, розуміння механізмів розвитку патологічних відхилень.

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

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

## Література

1. Игнатова МС, редактор. Детская нефрология: руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и допол. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011. 696 с.
2. Гоженко АІ, Кравчук АВ, Никитенко ОП, Москаленко ОМ, Сірман ВМ. Функціональний нирковий резерв: монографія. Одеса: Фенікс; 2015. 182 с.
3. Alpern RJ, Moe OW, Caplan M, editors. Seldin and Giebisch's The Kidney. Physiology and Pathophysiology. 5th ed. Elsevier; 2013. 3290 p.
4. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(4):661-6. doi: 10.1007/s00467-012-2369-4
5. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology.* 7th ed. Berlin: Springer; 2016. 2730 p. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0
6. The Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron Clin Pract.* 2017;136(1):3-49. <https://dx.doi.org/10.1159%2F000457967>
7. Жактаева КБ, Кенжебаева КА. Врождённые и наследственные нефропатии у детей раннего возраста: учеб.-метод. пособ. Караганда; 2009. 90 с.
8. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Левша. Санкт-Петербург; 2008. 600 с.
9. Cullen-McEwen L, Sutherland MR, Black MJ. The Human Kidney: Parallels in Structure, Spatial Development, and Timing of Nephrogenesis. Chapter 3. *Kidney Development, Disease, Repair and Regeneration.* Academic Press; 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800102-8.00003-5>
10. Oh W, Baum M. Nephrology and Fluid/electrolyte Physiology. *Neonatology Question and Controversies.* 3rd ed. Elsevier; 2019. 448 p. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-00002-5>
11. Poudel A, Afshan S, Dixit M. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *NeoReviews.* 2016;17(1):18-27. doi: 10.1542/neo.17-1-e18
12. Boubred F, Simeoni U. Pathophysiology of Fetal and Neonatal Kidneys. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M. *Neonatology.* Springer, Charm; 2018. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-29489-6\\_261](https://doi.org/10.1007/978-3-319-29489-6_261)
13. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:2213-22. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3320-x>
14. Bertram JF, Goldstein SL, Pape L, Schaefer F, Shroff RC, Warady BA. Kidney disease in children: latest advances and remaining challenges. *Nature Reviews Nephrology.* 2016;12:182-91. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.219>
15. Попов СВ, Облазницький ВН. Региональний почечний кровоток у новонароджених с почечною недостаточністю різного типу на фоні гіпоксически-ішемического поражения ЦНС. Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. 2010;1:148-52.
16. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with

impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):253-8. doi: 10.1097/PCC.0b013e31822882a3

17. Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Liborio AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):901-9. doi: 10.1093/ndt/gfs604

18. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol.* 2009;24(2):265-74. doi: 10.1007/s00467-008-1060-2

19. Cerda J, Sheinfeld G, Ronco C. Fluid overload in critically ill patients with acute kidney injury. *Blood Purif.* 2010;29(4):331-8. doi: 10.1159/000287776

20. Lindower JB. Water balance in the fetus and neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2017;22(2):71-5. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.01.002>

21. Сафина АИ, Даминова МА. Острая почечная недостаточность у новорождённых. *Практическая медицина.* 2011;5:43-50.

22. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteijn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(10):2107-13. doi: 10.1007/s00467-010-1533-y

23. Gattineni J, Baum M. Developmental changes in renal tubular transport – an overview. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(12):2085-98. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2666-6>

24. Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* [Internet]. 2010[cited 2017 Jun 23];125(5):e1186-92. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/125/5/e1186> doi: 10.1542/peds.2009-1426

25. Matsuzaki T, Yaguchi T, Shimizu K, Kita a, Ishibashi K, Takata K. The distribution and function of aquaporins in the kidney: resolved and unresolved questions. *Anat Sci Int.* 2017; 92(2):187-99. <https://doi.org/10.1007/s12565-016-0325-2>

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ И ЕЁ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*А.Г. Бабинцева, Ю.Д. Годованец, Л.В. Агафонова, И.В. Кошурба*

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

**Резюме.** Деятельность мочевой системы имеет важное значение для поддержания гомеостаза, что определяется её участием в освобождении организма от конечных продуктов обмена, чужеродных и токсических веществ; обеспечении стабильности объёма крови и внеклеточной жидкости, постоянства концентрации осмотически активных веществ и ионов; осуществлении регуляции кислотно-щелочного состояния, артериального давления, эритропоэза, свертывания крови, модуляции действия гормонов, процессов обмена белков, липидов и углеводов.

Аntenатальное развитие мочевой системы происходит в эмбриональной и фетальный периоды. В эмбриональном периоде формируются все структуры нефрона, в фетальном – происходит созревание данной системы. При нарушениях нормального эмбриогенеза мочевой системы в первые 3 месяца гестации формируются эмбриопатии, которые носят тяжёлый характер и зависят от повреждения соответствующего гена. При действии факторов в более поздний период развиваются фетопатии, при которых нарушаются процессы дифференцировки почки, а ренальная патология характеризуется дис- и гипоплазиями. Ведущим фактором роста почки в постнатальном онтогенезе является увеличение количества клеток, а не их размера.

После рождения происходит перестройка системного кровотока, увеличивается системное кровяное давление и гидростатическое давление в гломерулах, увеличивается относительная площадь гломерулярных капилляров, калибр афферентных и эфферентных артериол, уменьшается резистентность артериол. Для новорождённых детей характерен гломеруло-канальцевый дисбаланс, который заключается в морфологическом и функциональном преобладании клубочков над проксимальными канальцами

**PECULIARITIES OF THE URINARY SYSTEM FUNCTIONAL STATE IN NEONATES AND ITS ROLE IN MAINTENANCE OF THE BODY HOMEOSTASIS (LITERARY REVIEW)**

*A.G. Babintseva, Y.D. Hodovanets, L.V. Agafonova, I.V. Koshurba*

**Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Ministry of Health of Ukraine, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine (Chernivtsi, Ukraine)**

**Summary.** The urinary system activity is of great importance for homeostasis maintenance, which is determined by its participation in elimination of final metabolites, foreign and toxic substances from the body; providing stable blood volume and extracellular fluid; constant concentration of osmotic active substances and ions; regulation of acid-alkali balance, arterial pressure, erythropoiesis, blood clotting, modulation of hormone action; participation in the processes of protein, lipid and carbohydrate metabolism. Clinicians should know peculiarities of formation of the main kidney functions in neonates depending on gestation term and day of life, which can enable to diagnose renal damage in time.

Antenatal development of the urinary system occurs during embryonic and fetal periods. During the embryonic period all the nephron structures are formed, and during the fetal period the system is maturing. In case of disorders of normal embryogenesis of the urinary system during the first three months of gestation severe embryopathy is formed. Its severity depends on the damage of an appropriate gene. During later periods fetopathy develops under the effect of various factors promoting disorders of the processes of renal differentiation, and renal pathology is characterized by dys- and hypoplasia. A leading factor of the kidney growth during postnatal ontogenesis is enlargement of the amount of cells but not their sizes.

After birth the systemic circulation is reorganized, systemic blood pressure and hydrostatic pressure in glomeruli increase; a relative area of glomerular capillaries, the size of afferent and efferent arterioles increase; and arteriole resistance decreases. Glomerular-tubular imbalance is typical for neonates. It consists of morphological and functional prevalence of the glomeruli over proximal tubules in the immature nephron. The structure of the glomerular membrane

в незрелом нефроне. В постнатальном периоде изменяется структура клубочковой мембраны: происходит уплощение клеток эндотелия, появление фенестраций, образование общей базальной мембраны между эндотелием и подоцитами, формирование ножек подоцитов в клетках висцерального листка капсулы клубочка, что приводит к увеличению на 40% фильтрационной поверхности. Процессы созревания канальцев у новорождённых детей заключаются в формировании плотного размещения и структуры специфических транспортных белков, электрохимического градиента клеточной мембраны, чувствительности к гормонам, фосфолипидного состава, объема внутриклеточной жидкости и клеточной метаболической активности, что сопровождается анатомической и функциональной гетерогенностью нефронов.

Анатомическая незрелость мочевой системы у новорождённых детей определяет особенности ее функционального состояния, а именно, недостаточно высокую скорость клубочковой фильтрации, снижение способности к реабсорбции профильтрованных аминокислот и малых пептидов, фосфатов, бикарбонатов, глюкозы и неорганических ионов, снижение секреции органических кислот и щелочей, медикаментов, а также снижение концентрационной способности почек.

Знание особенностей становления почечных функций у здоровых новорождённых детей необходимы для правильной интерпретации результатов лабораторного и инструментального исследования, а также, понимания механизмов развития патологических отклонений.

**Ключевые слова:** новорождённый; мочевая система; почка; функциональное состояние; гомеостаз.

**Контактна інформація:**

**Бабінцева Анастасія Геннадіївна** - кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

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

**Контактний телефон:** +38 (050) 6662230.

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

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

**Контактная информация:**

**Бабинцева Анастасия Геннадиевна** - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

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

**Контактный телефон:** +38 (050) 6662230.

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

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

**Contact Information:**

**Anastasiya Babintseva** – PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

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

**Contact Phone:** +38 (050) 6662230.

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

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

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

changes during the postnatal period: endothelial cells become flat, fenestrations appear, the common basal membrane is formed between the endothelium and podocytes, podocyte legs are formed in the cells of the visceral layer of the glomerular capsule resulting in 40% enlargement of the filtration surface. The processes of tubular maturation in neonates consist of the formation of a dense location and structure of specific transport proteins, electrochemical gradient of the cellular membrane, sensitivity to hormones, phospholipid content, the volume of intracellular fluid and cellular metabolic activity associated with anatomical and functional nephron heterogeneity.

Anatomical immaturity of the urinary system in neonates determines peculiarities of its functional state, that is, insufficiently adequate glomerular filtration rate, decreased ability to reabsorb filtered amino acids and minor peptides, phosphates, bicarbonates, glucose and non-organic ions, decreased secretion of organic acids, alkali and medicines, as well as reduced concentration ability of the kidneys.

Awareness of peculiarities of the renal function development in healthy neonates is essential for correct interpretation of the results of laboratory and instrumental examinations, understanding the mechanisms of development of pathologic deviations.

**Key words.** Neonate; urinary system; kidney; functional state; homeostasis.

УДК: 616-053.3:[613.287.1]/4:613.263]  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.11

## ОЛІГОСАХАРИДИ У ГРУДНОМУ МОЛОЦІ І МОЛОЧНИХ СУМІШАХ – ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ

*Д. О. Добрянський*

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

**Резюме.** *Краще довгострокове виживання значно недоношених немовлят залежить від оптимізації методів їх нутритивного забезпечення. На сьогодні загально визнано, що грудне молоко (ГМ) матері є оптимальним продуктом ентерального харчування для цієї надзвичайно вразливої популяції немовлят, оскільки годування ГМ зменшує їх захворюваність і смертність. Переваги годування ГМ пов'язані з біологічно активними компонентами останнього, насамперед, з олігосахаридами (ОС), які за кількісним вмістом у ГМ поступаються лише лактозі і жирам. Наявні експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що позитивний клінічний ефект ОС значною мірою може бути структуроспецифічним, оскільки спектр ОС грудного молока (ОГМ) є достатньо широким і включає більше 200 різних відомих сполук, а їх вміст у ГМ є індивідуальним і залежить від багатьох чинників. Незважаючи на появу можливостей промислового синтезу кількох ОГМ, на сьогодні відсутні результати інтервенційних клінічних досліджень з використанням продуктів харчування для недоношених дітей, збагачених такими ОС. Натомість, наявні дані доводять позитивні клінічні ефекти збагачення сумішей і ГМ синтетичними ОС, які за своїми біологічними властивостями імітують ОГМ. Найбільше таких наукових даних існує щодо спеціального комплексу ОС, який складається з коротколанцюгових галактоолігосахаридів (клГОС) і довголанцюгових фруктоолігосахаридів (длФОС) у співвідношенні 9:1 з можливим додаванням галактуронової кислоти. У статті розглядаються сучасні дані про функціональну біологію ОГМ, клінічну ефективність застосування синтетичних ОС у недоношених немовлят, а також майбутні виклики та можливості, пов'язані з клінічним застосуванням ОС.*

**Ключові слова:** *олігосахариди; кишкова мікробіота; ентеральне харчування; некротизуючий ентероколіт; сепсис; недоношені немовлята.*

Краще довгострокове виживання передчасно народжених немовлят пов'язане не лише з удосконаленням акушерської практики і змінами у підходах до первинної стабілізації і моніторингу їх стану, дихальної підтримки, інфекційного контролю, впровадження інших технологій інтенсивної терапії, розв'язання догляду тощо, але і з оптимізацією методів їх нутритивного забезпечення. На сьогодні загально визнано, що грудне молоко (ГМ) матері є оптимальним продуктом ентерального харчування для цієї надзвичайно вразливої популяції немовлят [1], оскільки годування материнським молоком зменшує їх захворюваність і смертність [2, 3, 4], захищаючи від некротизуючого ентероколіту (НЕК) [5, 6], сепсису [7], ретинопатії недоношених [4], покращує неврологічний прогноз [8], а також забезпечує трофіку, стимулює дозрівання і розвиток травного каналу [9]. Ці ефекти пов'язують з біологічно активними компонентами ГМ і, насамперед, з олігосахаридами (ОС), які за кількісним вмістом у ГМ поступаються лише лактозі і жирам [10].

*Структура і функції олігосахаридів грудного молока*

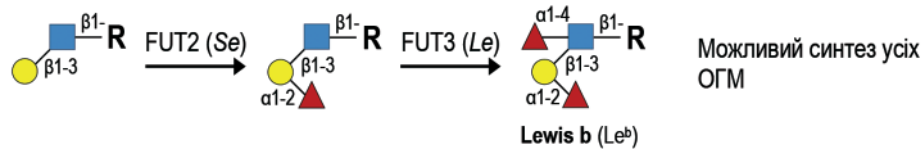
Олігосахариди грудного молока (ОГМ) є неперетравлюваними специфічними комплексними вуглеводами, які синтезуються з п'яти моноцукрів (глюкози, галактози, N-ацетилглюкозаміну, фукози та N-ацетилнейрамінової кислоти, яка є похідною сіалової кислоти), що визначає їх унікальні індивідуальність і різноманіття. На сьогодні ідентифіковано понад 200 різних ОГМ. Усі вони синтезуються у грудній залозі. Їх загальний вміст у молозиві становить 20-25 г/л, а у зрілому молоці

коливається у межах 5-20 г/л або приблизно 1,5-2,3 г/100 ккал, якщо вважати, що енергетична щільність грудного молока дорівнює 64 ккал/100мл [10]. Порівняно з людським молоком загальна концентрація ОС у молоці свійських тварин є у 100-1000 разів меншою зі значно меншою різноманітністю окремих ОС. У ГМ розрізняють три основні групи ОС: 1) фукозилзовані нейтральні (35-50%); 2) сіалільзовані кислоти (12-14 %) і 3) нефукозилзовані нейтральні (42-55 %). Частка нейтральних ОС у людини перевищує 75 % від загальної кількості ОГМ [11].

Найбільші відмінності в індивідуальному складі ОГМ спричинені антигенною системою груп крові Lewis (Le<sup>a</sup>/Le<sup>b</sup>), яка пов'язана з наявністю або відсутністю у матері 2 генів 19 хромосоми: гена Lewis (Le), який кодує синтез фукозилтрансферази-3 (FUT-3), і секреторного гена (Secretor, Se), який відповідає за продукцію фукозилтрансферази-2 (FUT-2). Обидва гени мають домінуючу (функціональну) і рецесивну (нефункціональну) алелі й експресуються у glandularно-му епітелії молочної залози. FUT-2 потрібна для синтезу 2'-фукозиллактози (2'-FL) й інших α1-2-фукозилзованих ОГМ. Отже, якщо мати дитини має негативний секреторний статус (Se-), цей фермент не утворюється і відповідної групи ОС не буде у грудному молоці взагалі або такі ОС будуть виявлятися у мінімальній кількості. Синтез кислот ОС не залежить від секреторного статусу матері [11].

З урахуванням експресії генів, які кодують FUT2 і FUT3, грудне молоко можна віднести до однієї з чотирьох груп (рис. 1) [11]:

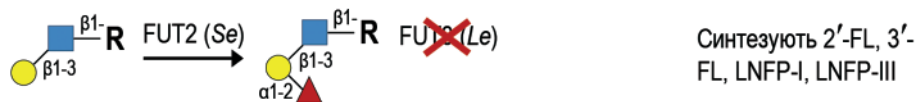
**Група 1: Lewis-позитивні (Lewis a-b+), позитивний секреторний статус (Le+/Se+)**



**Група 2: Lewis-позитивні (Lewis a+b-), негативний секреторний статус (Le+/Se-)**



**Група 3: Lewis-негативні (Lewis a-b-), позитивний секреторний статус (Le-/Se+)**



**Група 4: Lewis-негативні (Lewis a-b-), негативний секреторний статус**



**Рис.1. Залежне від Lewis-статусу фукозилювання ОГМ. Якщо експресуються гени обидвох ферментів (FUT2 і FUT3), молоко містить ОС з Le<sup>b</sup> антигенами. Якщо експресується лише ген FUT3, молоко містить НМО з Le<sup>a</sup> антигенами. Якщо експресії гена FUT3 немає, то ОГМ не містять ані Le<sup>a</sup>, ані Le<sup>b</sup> антигенів [11].**

**Примітка.** 2'-FL: 2'-фукозиллактоза; 3'-FL: 3'-фукозиллактоза; LNFP: лакто-N-фукопентаоза.

Близько 80% європейських й американських жінок мають позитивний секреторний статус, а приблизно 70% популяції – це Lewis-позитивні жінки з позитивним секреторним статусом (Se+/Le+), тоді як 5-10% – Lewis-негативні жінки з позитивним секреторним статусом (Se+/Le-) [12]. Водночас, класифікація грудного молока залежно від експресії генів (Le/Se) та вмісту ОС, є спрощеним поглядом на надзвичайно складний процес синтезу ОГМ. Так, навіть у Lewis-негативних жінок з негативним секреторним статусом (Le-/Se-) і відсутністю обидвох ферментів можлива продукція фукозилюваних ОС (наприклад, 3'-FL, LNFP-III або LNFP-V), що свідчить про можливе залучення у процес синтезу ОГМ фукозилтрансфераз, незалежних від Le і Se генів (FUT4, 5, 6, 7 або 9) [11].

На сьогодні відомо, що ОГМ виконують чимало важливих функцій, насамперед, вибірково стимулюючи ріст і розвиток біфідо- і лактобактерій у кишечнику новонародженої дитини. Ця стимуляція є критичною для постнатального онтогенезу імунної системи і загалом має істотне значення для здоров'я організму-хазяїна [13,14]. Важливість фізіологічного формування кишкової мікробіоти дитини до і після народження доведена численними дослідженнями, й ОС материнського молока відіграють у цьому провідну роль [11,13,15,16,17]. У здорових доношених немовлят, яких годують материнським молоком, біфідобактерії й бактероїди стають домінуючими кишковими мікроорганізмами завдяки своїй здатності перетравлювати й утилізувати ОГМ за допомогою спе-

цифічних глікозидаз, що відрізняє ці бактерії від умовно-патогенних і патогенних [18]. Крім того, за структурою ОГМ подібні до багатьох гліканів клітинних мембран, а отже, можуть зв'язуватись з бактеріями, що знаходяться у кишковому вмісті, блокуючи адгезію останніх до поверхні ентероцитів [19,20]. ОГМ не лише стимулюють селективний ріст корисних бактерій і регулюють функцію кишкового епітелію, вони також у невеликій кількості у незмінному вигляді всмоктуються у кров і виділяються із сечею, безпосередньо діють на рецептори тромбоцитів, імунних й інших клітин (блокують, стимулюють, впливають на міжклітинну взаємодію), модулюючи імунні й алергічні реакції, зв'язуються з інвазивними мікроорганізмами і відповідно можуть зменшувати ризик сепсису й інших інфекцій [21,22,23]. З ОГМ, які містять похідні сіалової кислоти, також пов'язують позитивний вплив на неврологічний розвиток дітей раннього віку [24].

Проте, з практичної точки зору, можливість використати ці дані для імітації функціональних властивостей ОС обмежена тим, що їх вміст і спектр у ГМ є індивідуальним і залежить від впливу численних чинників, як-от наявність певних генів (щонайменше, Lewis і Secretor), а також захворювань у матері; вік матері; тривалість вагітності і лактації (на початку лактації концентрація ОГМ вища); кількість попередньо народжених дітей; поря року; раса і стать дитини, а також, вплив середовища (географічне місце проживання, особливості харчування, спосіб життя, фізична актив-

ність, куріння, вживання ліків) тощо [25].

Водночас відомо, що молоко жінок, які народили передчасно, відрізняється за кількісним і якісним вмістом ОС від молока матерів доношених дітей [26], а наведені вище функціональні ефекти, пов'язані з ОГМ, або встановлені експериментально, або описані переважно у доношених немовлят. Значно менше такої інформації існує щодо дітей, народжених передчасно [9]. Основне природне джерело пребіотичних ОС у материнському молоці може бути недоступним для значно недоношених немовлят, особливо в перші дні їхнього життя [27]. Донорське молоко вважається найкращою альтернативою материнському, однак його отримують переважно від жінок, які народили в термін (а отже, з потенційно іншими кількістю і складом ОС), піддають пастеризації і воно містить значно меншу кількість біологічно активних сполук [28]. Порівняння донорського молока зі спеціальною сумішшю для недоношених немовлят, якими догодували новонароджених з дуже малою масою тіла на додаток до молока матері протягом перших 10 днів життя, не засвідчило переваг донорського молока щодо захисту від важких інфекцій і зменшення смертності [29].

#### *Олігосахариди в молочних сумішах для немовлят*

Як вже зазначалось, порівняно з людським молоком, вміст ОС у молоці тварин є значно меншим, а крім того вони істотно відрізняються за структурою і різноманітністю. Жодні інші природні ресурси, окрім людського молока, не можуть бути джерелом великої кількості ОГМ [11]. Оскільки спектр ОГМ є доволі широким та індивідуальним, а їх промисловий синтез є проблематичним, починаючи із 2000 р. світова індустрія дитячого харчування використовувала синтетичні замінники ОГМ. Синтетичні пребіотичні ОС, як-от коротколанцюгові галактоолігосахариди (клГОС), довголанцюгові фруктоолігосахариди (длФОС), інулін, лактулоза тощо здатні імітувати функціональні властивості ОГМ [11,30].

Різні синтетичні пребіотичні ОС, як правило, мають різні переваги. Уважається, що комбінація коротколанцюгових і довголанцюгових ОС найкраще імітує природні ОС людського молока [30]. Показано, що регулярне споживання синтетичних пребіотичних ОС покращує склад мікробіоти кишечника і мінімізує ріст патогенних бактерій у недоношених новонароджених [31]. Науковий саміт, присвячений проблемі пребіотиків, закликав до виконання добре спланованих якісних клінічних випробувань для подальшого вдосконалення знань у цій галузі [32]. Дослідження останніх років продемонстрували тенденцію до меншої кількості епізодів пізнього сепсису і покращення толерантності до ентерального харчування у недоношених дітей, яких годували сумішами, збагаченими синтетичними ОС [33,34].

ГОС є олігомерами галактози зі ступенем полімеризації (СП) від 3 до 10 (переважно 3, 4 і 5), які синтезують з лактози за допомогою ферментативного трансгалактозилування з використанням  $\beta$ -галактозидаз дріжджів або бактерій і лактози в якості субстрату [35]. Залежно від джерела ферменту ГОС містять зв'язки  $\beta$ 1-2 або  $\beta$ 1-3, а також  $\beta$ 1-4 і  $\beta$ 1-6, що забезпечує можливість отримання

різноманітних структурних ізомерів [36]. ФОС – це переважно  $\beta$ 2-1-пов'язані олігомери фруктози інулінового типу, які зазвичай отримують з рослин сімейства Compositae, зокрема, цикорію [37]. СП інуліну цикорію коливається у межах від 2 до понад 60, а полімери часто містять глюкозу на відновному кінці. ФОС виробляють з інуліну за допомогою ендоінулінази, яка розщеплює полімери на менші олігомери із або без глюкози на відновному кінці [38]. ФОС також можна синтезувати шляхом трансфруктозилування з використанням  $\beta$ -фруктозидаз дріжджів або бактерій і сахарози в якості субстрату [39]. Ці синтетичні ФОС переважно містять глюкозу на відновному кінці, а їх СП часто менше 5. Олігомерів галактози і фруктози природно немає в людському молоці, а ГОС і ФОС не є фукозилітованими або сіалільованими. Незважаючи на їх структурні відмінності порівняно з ОГМ, споживання оригінального комплексу ОС, що складається з клГОС і длФОС у співвідношенні 9:1, розробленого дослідницьким центром компанії Nutricia у 1994 р., вірогідно впливає на склад кишкової мікробіоти доношених і передчасно народжених немовлят і забезпечує інші документовані клінічні переваги [40]. Призначення молочних сумішей, збагачених зазначеним комплексом ОС, доношеним новонародженим, починаючи з перших 2 тижнів життя, супроводжувалося зменшенням захворюваності на atopічний дерматит протягом першого півріччя життя [41], загальної частоти алергічних й інфекційних захворювань у перші два роки життя [42], а також алергічних захворювань протягом п'яти років життя [43]. Оскільки ГОС і ФОС не є сіалільованими ОС, а карбоксил-радикал сілової кислоти створює негативний заряд, необхідний для реалізації деяких ефектів ОГМ, щоб наблизити нейтральний комплекс ОС (клГОС/длФОС) до ОГМ було додатково використано гідролізат пектину з олігомерами галактуронової кислоти. Споживання нового комплексу ОС, що містить галактуронову кислоту, забезпечувало зменшення кількості епізодів серйозних ендогенних інфекцій у значно недоношених немовлят в перший місяць життя [44], проте, не супроводжувалося додатковим зменшенням в'язкості і рН випорожнень, збільшенням їх частоти або покращенням толерантності до ентерального харчування порівняно з ефектами оригінального нейтрального комплексу ОС [45].

Лише останніми роками були розроблені технології промислового синтезу двох ОГМ – 2'-фукозиллактози (2'-FL) і лакто-N-неотетраози (LNnT) [46], однак їх клінічне значення для передчасно народжених немовлят невідоме. Натомість, нещодавно встановлено потенційну захисну роль дисіаліллакто-N-тетраози (DSLNT) і лакто-N-фукопентаози (LNFP-I) щодо розвитку НЕК у значно недоношених новонароджених, проте синтезувати ці ОГМ у промислових масштабах на сьогодні неможливо [47].

#### *Докази клінічної ефективності сумішей, збагачених синтетичними ОС, у передчасно народжених дітей*

Загалом потенційні позитивні ефекти збагачення ОС сумішей для недоношених дітей або грудного молока вивчалися у 10 рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях, в яких

додаткові ОС передчасно народжені немовлята отримували протягом щонайменше 2 тижнів (табл. 1) [30,48,49,50]. У семи з них дослідники використовували комплекс нейтральних ОС, що містив клГОС/длФОС у співвідношенні 9:1 (в одному з досліджень – у поєднанні з 20 % кислих ОС). Водночас, у чотирьох з цих семи досліджень цим комплексом ОС збагачували спеціальні суміші для передчасно народжених немовлят [34,51,52,53], в одному – збагачували і суміш, і ГМ [44], й удвох – лише ГМ [48,49]. За винятком двох досліджень (методологія одного з них була недостатньо повно висвітлена у наявних публікаціях [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.], а в іншому використовувалась псевдорандомізація і воно не було достатньо потужним, щоб оцінити вплив додаткового збагачення ОС на частоту НЕК [48]), усі інші мали низький ризик систематичних помилок, тобто були достатньо якісними [30]. Тип, концентрація ОС, вік дітей на момент їх призначення і тривалість призначення, а також основні результати, що порівнювались, представлено у табл. 1.

#### Частота НЕК

Дизайн жодного з досліджень, за винятком одного [48], не передбачав визначення впливу синтетичних ОС на частоту НЕК. Дані щодо відповідної захворюваності були представлені Mihatsch та співавт. [52], Indrio та співавт. [53], Riskin та співавт. [33], Modi та співавт. [34], Westerbeek та співавт. [44] й Armanian та співавт. [48]. Лише в одному з досліджень [48] частота переважно підозрюваного НЕК була вірогідно нижчою у групі немовлят, яких годували материнським молоком, збагаченим комплексом ОС, що містив клГОС/длФОС у співвідношенні 9:1, порівняно з дітьми, яких годували незбагаченим молоком (1 випадок – 4,0 % проти 11 випадків – 22,0 %; відносний ризик (ВР)– 0,49 [95 % ДІ: 0,29-0,84];  $p = 0,002$ ). У 2 дослідженнях [52,53] випадків НЕК не було в жодній із груп. В інших дослідженнях ВР виникнення НЕК у групі ОС, порівняно з контрольною, становив 0,43 (95 % ДІ: 0,04-4,25) у дослідженні Riskin та співавт. [33]; 1,74 (95% ДІ 0,68-4,71) – у дослідженні Westerbeek та співавт. [44] і 0,55 (95 % ДІ 0,05-5,99) – у до-

слідженні Modi та співавт. [34]. Сумарний ВР (95 % ДІ) для досліджень, в яких використовували збагачені ОС суміші, становив 1,24 (0,56-2,72), що вказує на відсутність вірогідних відмінностей між групами залежно від додаткового споживання синтетичних ОС [30].

#### Частота пізнього сепсису

Відповідні дані були представлені лише у 4 останніх дослідженнях [33,34,44,48], в яких діагноз сепсису виставляли на підставі позитивного результату культури крові незалежно від клінічних даних. Лише дослідження Westerbeek та співавт. [44] планувалося, щоб оцінити потенційний ефект збагачення ОС суміші або грудного молока щодо профілактики важких інфекцій у недоношених новонароджених. ВР виникнення пізнього сепсису у групі ОС порівняно з контрольною становив 0,43 (95 % ДІ 0,09-1,99) у дослідженні Riskin та співавт. [33]; 0,60 (95 % ДІ: 0,27-2,72) – у дослідженні Armanian та співавт. [48]; 0,78 (95 % ДІ 0,53-1,16) – у дослідженні Westerbeek та співавт. [44] й 1,05 (95 % ДІ 0,45-2,44) – у дослідженні Modi та співавт. [34].

Westerbeek та співавт. також виявили, що у групі новонароджених, які отримували ОС, 9 з 55 (16 %) дітей мали більше одного епізоду важкої ендогенної інфекції (не спричиненої коагулазо-негативним стафілококом) порівняно із 17 з 58 (29 %) у групі плацебо (ВР: 0,4; 95 % ДІ: 0,17-1,16;  $p=0,1$ ) [44]. Додаткове споживання спеціального комплексу ОС (нейтральні клГОС/длФОС плюс кислі ОС) у цьому дослідженні вірогідно зменшувало системні рівні більшості цитокінів (IL-1b, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8 й IL-17) на 7 день життя, вказуючи на проти-запальну дію цього комплексу ОС [30].

Сумарний ВР (95 % ДІ) для досліджень, в яких використовували збагачені ОС суміші, становив 0,81 (0,57-1,15), що свідчить про відсутність вірогідних відмінностей між групами залежно від додаткового споживання синтетичних ОС, однак вказує на потенційну захисну дію комплексу клГОС/длФОС щодо інфекцій у значно недоношених новонароджених, що, однак, потребує додаткових досліджень [30].

Таблиця 1

### Характеристика досліджень, в яких вивчалась клінічна ефективність ОС у передчасно народжених дітей

	Пацієнти, втручання	Параметри, що порівнювались	Основні результати
Boehm,2002 [51]	Недоношені діти < 32 тиж. Втручання: клГОС/длФОС (9:1); 1 г/100 мл (n=15). Контроль: мальтодекстрин плацебо (n=15). Тривалість призначення: 28 днів. Момент призначення: на повному ентеральному харчуванні.	Мікробіота у випорожненнях на 7,14,28 днів, частота, консистенція і рН випорожнень. Вміст кальцію і фосфатів у плазмі і сечі, активність лужної фосфатази (ЛФ) плазми, симптоми непереносимості, антропометрія.	У групі ОС виявлялось більше колоній біфідобактерій на 28-й день, не було відмінностей за кількістю колоній лактобактерій або будь-яких окремих патогенних бактерій, менша сумарна кількість всіх (умовно) патогенних бактерій, м'якші і частіші випорожнення і більше співвідношення Ca/P у сечі. Не було відмінностей між групами за динамікою збільшення маси і довжини тіла, частотою симптомів непереносимості, вмістом кальцію та фосфору, а також активністю ЛФ у плазмі.

Продовження таблиця 1

Mihatsch, 2006 [52]	Недоношені діти < 35 тиж. Втручання: клГОС/длФОС (9:1); 0,8 г/100 мл (n=10). Контроль: мальтодекстрин плацебо (n=10). Тривалість призначення: 30 днів Момент призначення: на повному ентеральному харчуванні.	Електрична активність шлунка, тривалість звільнення шлунка на 15 і 30 дні, збільшення маси тіла протягом періоду дослідження.	Електрична активність шлунка не відрізнялася між групами. Тривалість звільнення шлунка була меншою у групі ОС на 15-й день. Відмінностей за тривалістю звільнення шлунка на 30-й день не було. Не було також відмінностей за динамікою маси тіла у групах.
Kapiki, 2007[55]	Недоношені діти <36 тиж. Втручання: длФОС; 0,4 г/100 мл(n=36). Контроль: мальтодекстрин плацебо (n=20). Тривалість призначення: 14 днів.	Кількість колоній біфідобактерій та патогенних бактерій після 7-денного прийому ОС, характеристики калу, частота; антропометрія на 7 і 14 день.	У групі ОС була більшою кількістю колоній біфідобактерій, м'якші і частіші випорожнення, а також менша кількість патогенних бактерій. Середні збільшення маси тіла й окружності плеча були більшими у групі плацебо.
Riskin,2010[33]	Недоношені діти 23-34 тиж. Втручання: 1% лактулоза (n=15). Контроль: мальтодекстрин плацебо (n=13). Тривалість призначення: до виписки або скоригованого віку 40 тиж, що буде скоріше. Момент призначення:до 3 дня життя.	Бактеріальна колонізація калу, частота пізнього сепсису, НЕК, тривалість перебування у стаціонарі, маса при виписці, тривалість періоду до досягнення повного добового об'єму ентерального харчування, жовтяниця новонароджених, анемія недоношених, побічні ефекти втручання.	Між групами не було відмінностей за кількістю лактобактерій у калі, тривалістю періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування, антропометричними показниками або частотою НЕК. Препарати пребіотики добре переносилися. У групі ОС була тенденція до зниження частоти сепсису і зменшення об'єму шлункового залишку. У дітей із групи ОС були вищими максимальні рівні білірубіну, проте вони вимагали менше фототерапії і рідше мали анемію; між групами не було відмінностей за потребою в гемотрансфузіях.
Modi, 2010 [34]	Недоношені діти з нормальним внутрішньоутробним розвитком <32/6 тиж. Втручання: клГОС/длФОС (9:1); 0,8 г/100 мл (n=71). Контроль: стандартна суміш (n=79). Лише 15 % немовлят в кожній із груп годували виключно певною сумішшю (решта крім суміші отримували грудне молоко). Тривалість призначення: до виписки або скоригованого віку 40 тиж, що буде скоріше. Момент призначення: до 2 дня життя.	Тривалість періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування (150 мл/кг/добу), тривалість періоду повного добового об'єму харчування в перші 28 днів, збільшення довжини, маси тіла й окружності голови, фекальна мікробіота, характеристики калу, баланс рідини, частота НЕК, бактеріологічно підтвердженого сепсису, побічні шлунково-кишкові ефекти ОС.	Не було істотних відмінностей між групами за тривалістю періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування, за кількістю днів в перший місяць життя з добовим ентеральним споживанням принаймні 150 мл/кг, якісним і кількісним складом кишкової мікробіоти, ростом лакто- і біфідобактерій, толерантністю до сумішей, антропометричними показниками, частотою НЕК і сепсису.
Westerbeek, 2010 [44]	Недоношені діти < 32 повних тиж або < 1500 г. Втручання: нейтральні (клГОС/длФОС) та кислі ОС (80% і 20%); 1,5 г/кг/добу (n=55). Контроль: мальтодекстрин плацебо (n=58). ОС або мальтодекстрин додавали до суміші або грудного молока на вибір батьків. Виключно грудним молоком годували 69 % дітей у групі ОС та 57 % дітей в контрольній групі. Тривалість призначення: 30 днів Момент призначення: до 3 дня життя.	Інфекційна захворюваність (неонатальний сепсис, мєнінгіт, пневмонія, пієлонефрит), НЕК, захворюваність, пов'язана з передчасним народженням, тривалість періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування (120 мл/кг/добу), рН, частота, в'язкість калу, антропометричні параметри, вміст ІL-8 і кальпротектину у калі.	Призначення ОС істотно не знижувало ризику важкої інфекційної захворюваності, не впливало на кишкову проникність протягом першого тижня життя, а також вміст ІL-8 і кальпротектину у калі, але зменшувало в'язкість і рН випорожнень з тенденцією до збільшення частоти випорожнень.
Underwood, 2014 [50]	Недоношені діти < 1500 г і < 33 тиж., яких годували виключно сумішами (1 дослідження) або виключно грудним молоком (2 дослідження). Втручання (1 дослідження): клГОС: 0,25-2,0 г/100 мл (n=6), ОГМ: 0,17-0,34 г/100 мл (n=6) Втручання (2 дослідження): збагачувач на основі грудного молока, що містить ОГМ (n=8), збагачувач на основі коров'ячого молока (n=7). Тривалість призначення: 5 тиж. Момент призначення: добовий об'єм ентерального харчування щонайменше 100 мл/кг.	Склад кишкової мікробіоти, побічні реакції на продукти збагачення.	Відносно мала кількість біфідобактерій і відсутні лактобактерії у калі всіх дітей. Збільшення кількості клостридій у немовлят, яких годували сумішами зі збільшенням дози ОС. У дітей, які отримували ОГМ, в обох дослідженнях виявлялась тенденція до збільшення кількості γ-Proteobacteria зі збільшенням дози ОС або з часом. Між групами не було відмінностей за складом кишкової мікробіоти.



Продовження таблиця 1

Armanian, 2014[48]	Недоношені діти ≤ 1500 г ≤ 34 тиж., яких годували виключно грудним молоком. Втручання: клГОС/длФОС (9:1); 0,5-1,5 г/кг/добу (n=25). Контроль: n=50. Тривалість призначення: до досягнення об'єму ентерального харчування 150 мл/кг/добу плюс кілька днів. Момент призначення: добовий об'єм ентерального харчування 30 мл/кг.	Частота НЕК, сепсису, смертність, толерантність до ентерального харчування, тривалість періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування (150 мл/кг/добу), тривалість госпіталізації.	Достовірно менші частота НЕК, тривалість періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування і тривалість госпіталізації у групі ОС; відсутні відмінності між групами за частотою сепсису, зниженої толерантності до ентерального харчування і смертністю.
Armanian, 2016 [49]	Недоношені діти ≤ 1500 г, яких годували виключно грудним молоком. Втручання: клГОС/длФОС (9:1); 0,5-1,5 г/кг/добу (n=25). Контроль: n=25. Тривалість призначення: до досягнення об'єму ентерального харчування 150 мл/кг/добу плюс кілька днів. Момент призначення: добовий об'єм ентерального харчування 30 мл/кг.	Кишкова бактеріальна колонізація, частота БЛД (залежність від кисню у 28 днів життя), смертність, тривалість госпіталізації.	Достовірно зменшення кількості колиформних бактерій і збільшення кількості лактобактерій у калі, зменшення тривалості госпіталізації у групі ОС. Відсутні відмінності за частотою БЛД.

Тривалість періоду до досягнення повного добового об'єму ентерального харчування

Відповідні дані також були представлені лише у 4 останніх дослідженнях [33,34,44,48]. Westerbeek та співавт. [44] визначали повний добовий об'єм ентерального харчування як 120 мл/кг/добу, тоді як інші автори – як 150 мл/кг/добу. У Riskin та співавт. тривалість періоду до досягнення повного добового об'єму (середнє ± SD) у групі ОС становила 41,0 ± 32,0 дні проти 54,2 ± 31,9 дня у контрольній групі (p > 0,05) [33]. За даними Westerbeek та співавт. середні значення цього показника (медіана [мінімальне-максимальне значення]) становили відповідно 10 [4-48] днів проти 11 [7-50] днів (p=0,47) [44]; у дослідженні Modi та співавт. – відповідно 6 [5-8] днів проти 7 [6-9] днів (p=0,1) [34]; а у дослідженні Armanian та співавт. – відповідно 11 (7-21) днів проти 14 (8-36) днів (p=0,02) [48].

*Збільшення маси тіла*

Усі автори контролювали відповідні показники протягом дослідження і жодне з них не виявило відмінностей між дітьми, які додатково отримували ОС, і пацієнтами на контрольному харчуванні.

*Вплив додаткового споживання ОС на кишкову мікробіоту*

Біфідо- і лактобактерії. Voehm та співавт. [51], а також Карікі та співавт. [ ] виявили значно інтенсивніший ріст біфідобактерій після 28 днів призначення молочних сумішей, збагачених ОС. Мета-аналіз даних цих двох досліджень визначив статистично значущу відмінність за кількістю біфідобактерій у випорожненнях дітей, які додатково отримували пребіотичні ОС, з відмінністю між середніми зваженими показниками – 0,53 (95% ДІ: 0,33-0,73) \* 106 колоній/г (p<0,00001) [30].

У дослідженні Riskin та співавт. середня кількість виявлених лактобактерій у випорожненнях дітей, які отримували ОС (1% лактулозу), достовірно не відрізнялася від аналогічного показника у контрольній групі (відповідно 3,3 ± 8,2 \* 106 колоній/г проти 0,1 ± 0,1 \* 106 колоній/г; p>0,05) з

одночасною відсутністю росту біфідобактерій [33].

Modi та співавт. також зазначили відсутність вірогідних відмінностей між кишковим вмістом лакто- і біфідобактерій у немовлят, які отримували ОС, і в контрольній групі, однак, у цьому дослідженні пацієнти в обидвох групах також отримували ГМ [34].

У дослідженні Armanian та співавт. у недоношених новонароджених, які отримували збагачене комплексом клГОС/длФОС ГМ, спостерігалось вірогідне збільшення кількості лактобактерій у випорожненнях зі збільшенням добового об'єму ентерального харчування і відповідно дози пребіотика від 0,5 г/кг в момент першого бактеріологічного обстеження до 1,0 г/кг і 1,5 г/кг під час другого і третього обстеження (4,92 ± 3,00 logКУО/г; 7,75±2,22 logКУО/г; 8,99±1,64 logКУО/г; p=0,001). У немовлят з контрольної групи не було вірогідного зростання кількості кишкових лактобактерій в динаміці, незважаючи на достовірні відмінності на користь контрольної групи перед початком дослідження [49].

У дослідженні Underwood та співавт. призначення двох сумішей, збагачених відповідно натуральним концентратом ОГМ або синтетичними ГОС зі збільшенням дози останніх протягом 5 тижнів, не забезпечувало зростання кількості кишкових біфідобактерій порівняно з дієтою на основі збагаченого ГМ (з використанням збагачувачів на основі людського і коров'ячого молока). Лактобактерії у дітей, залучених у це дослідження, взагалі не виявлялись. Автори цього дослідження пояснюють отримані результати недостатніми дозами ОС (у більшості дітей не вдалося досягнути максимальних доз) й ефектом антибіотиків [50].

Кишкова колонізація умовно-патогенними бактеріями. Підтверджуючи результати перших досліджень Voehm та співавт. [56] та Карікі та співавт. [55], які виявили достовірне зменшення кількості умовно-патогенних бактерій у випорожненнях дітей, яких годували сумішами, збагаче-

ними ОС, Modi та співавт. [34], Riskin та співавт. [33] й Armanian та співавт. [49], виявили супресивний вплив ОС на ріст кишкової палички та колиформних бактерій, ентеробактерій та ентерококів. Водночас, виявлені відмінності між групами ОС і контрольними групами у цих дослідженнях не були вірогідними.

*Вплив ОС у сумішах для недоношених немовлят на частоту, консистенцію і рН випорожнень*

Важливим клінічним аспектом виходжування передчасно народжених дітей є якомога скоріший перехід на ентеральне харчування, можливість чого значною мірою залежить від толерантності до останнього. Порівняно з годуванням ГМ толерантність до годування сумішшю є нижчою, що насамперед пов'язано з незрілістю травного каналу і порушеннями шлунково-кишкового транзиту штучного продукту харчування. В одному з досліджень у недоношених новонароджених особливу увагу приділяли фізичним особливостям випорожнень залежно від наявності у суміші нейтрального комплексу ОС. У цьому дослідженні Mihatsch та співавт. [52] спостерігали статистично значущі ефекти споживання молочної суміші, збагаченої комплексом ОС (клГОС/длФОС у співвідношенні 9:1), щодо зменшення в'язкості випорожнень і тривалості транзиту суміші у травному каналі. Водночас, автори не виявили вірогідних відмінностей за частотою випорожнень після 14 днів призначення відповідних продуктів недоношеним дітям. Порівняно з немовлятами, яких годували контрольною сумішшю без ОС, у дітей, які отримували клГОС/длФОС, частіше спостерігали «м'якші» випорожнення. Медіана в'язкості випорожнень (виміряна як сила екструзії) була значно нижчою у групі клГОС/длФОС порівняно з контрольною групою (відповідно 31,8 моль/л проти 157,5 моль/л;  $p = 0,006$ ). Окрім того, у недоношених дітей, які отримували суміш з ОС, спостерігалась коротша тривалість (12 год) пасажу суміші травним каналом порівняно з дітьми, які отримували контрольну суміш (25,6 год). Відмінності у зміні тривалості пасажу суміші травним каналом між групами до 14-го дня дослідження були статистично значущими (на 6 год. зменшилась тривалість транзиту у групі ОС, і на 9,1 год. подовжилась тривалість транзиту в контрольній групі). За частотою випорожнень вірогідних відмінностей не було, але спостерігалась тенденція до частіших випорожнень у групі ОС порівняно з контрольною групою (3,6 і 2,6 відповідно;  $p = 0,059$ ).

У дослідженні Indgiota співавт. [53] також було встановлено меншу тривалість пасажу суміші, збагаченої комплексом клГОС/длФОС (9:1), у травному каналі передчасно народжених дітей порівняно з контрольною групою; а Westerbeeck та співавт. [44] виявили меншу в'язкість випорожнень в новонароджених, які отримували ОС (відповідно 16,8 [3,9-67,8] N проти 26,3 [1,3-148,0] N у групі плацебо;  $p = 0,03$ ).

Voehm та співавт. [51] продемонстрували достовірно м'якшу консистенцію калу і більшу частоту випорожнень у недоношених дітей, яких годували молочною сумішшю, збагаченою комплексом клГОС/длФОС порівняно з немовлятами, які отримували звичайну суміш. Після 28 днів до-

слідження середня кількість випорожнень становила 2,2 і 1,3 відповідно у групі ОС і контрольній групі ( $p = 0,0079$ ), а консистенція калу за бальною шкалою (від водянистого до твердого – від 1 до 5 балів) – відповідно 2,7 і 3,5 балів ( $p = 0,01$ ). Kariki та співавт. [55] також виявили більшу частоту випорожнень і м'якшу консистенцію калу у немовлят, які отримували суміш, що містила длФОС, порівняно з контрольною сумішшю.

Modi та співавт. [34] і Westerbeeck та співавт. [44] не встановили статистично значущих відмінностей щодо частоти і консистенції випорожнень між групами, в яких дітей годували сумішами, збагаченими комплексом клГОС/длФОС, і контрольними групами недоношених немовлят. Riskin та співавт. [33] продемонстрували збільшення частоти випорожнень за відсутності змін у консистенції калу в новонароджених, які додатково отримували 1 % лактулозу.

Voehm та співавт. [51] і Kariki та співавт. [55] продемонстрували, що рН випорожнень у недоношених новонароджених, які отримували ОС, був нижчим порівняно з немовлятами із контрольних груп. Mihatsch та співавт. [52] отримали такі самі результати (відповідно 5,1 [4,0-5,8] у групі ОС проти 6,2 [5,4-7,7] у контрольній групі;  $p < 0,001$ ). Modi та співавт. [34] також виявили значно нижчий рН калу у групі ОС. Так само, у дослідженні Westerbeeck та співавт. [44] рН калу на 30 день дослідження був нижчий у групі ОС порівняно з групою плацебо (відповідно  $5,9 \pm 0,6$  проти  $6,2 \pm 0,3$ ;  $p = 0,009$ ).

*Інші клінічно важливі результати*

У дослідженні Westerbeeck та співавт. [44] було встановлено, що в немовлят, які отримували ОС, виявлялась вірогідно нижча частота бронхолегеневої дисплазії у скоригованому віці 36 тиж.

*Толерантність і безпека*

Автори досліджень, в яких вивчались відповідні показники, дійшли висновку, що додаткове призначення ОС було безпечним і добре толерувалося передчасно народженими дітьми [33,34,44,48,51,55]. Не було жодного випадку, коли використання ОС потрібно було припинити з огляду на появу стійких зригувань, блювання, діареї, неспокою або крику [30].

*Обговорення*

Наведені результати клінічних досліджень свідчать, що збагачення синтетичними ОС не лише спеціальних молочних сумішей для передчасно народжених дітей, а і ГМ добре переносяться недоношеними новонародженими, зменшує рН і в'язкість випорожнень, а також скорочує тривалість транзиту суміші (молока) у травному каналі, покращуючи толерантність до ентерального харчування. Додаткове споживання ОС також забезпечує вірогідно кращий ріст і відповідно збільшення кількості біфідобактерій у кишковому вмісті. Однак, ці ефекти не супроводжувались клінічно важливими результатами, як-от зменшення частоти виникнення НЕК або пізнього сепсису, а також скорочення тривалості періоду до досягнення повного добового об'єму ентерального харчування. Водночас, у дослідженнях останніх років були продемонстровані клінічно важливі ефекти щодо зменшення частоти важких інфекцій [44], НЕК [48] і БЛД [44]. Крім того, можливість надій-

них і кінцевих висновків щодо клінічно важливих результатів до певної міри обмежується тим, що виконані дослідження переважно включали невелику кількість дітей, використовували різні ОС, різні протоколи їх призначення і планувались для відповідей на інші запитання (табл. 1). Не всі ОС є однаковими, а тому різні ОС та їх комбінації, а також різні дози ОС по-різному діють на кишкову мікробіоту. Крім того, мають значення вік дитини на момент призначення ОС і вихідна кількість кишкових бактерій-коменсалів у цей момент, паралельно лікування антибіотиками тощо [30].

Недоношені діти часто піддаються дії антибіотиків широкого спектру [27,44]. Відомо, що призначення антибіотиків впливає на мікробіоту кишечника у недоношених дітей ще що найменше протягом одного місяця після припинення антибіотикотерапії. Тому вважається, що корисні ефекти додаткового призначення ОС не будуть оптимальними на тлі призначення антибіотиків [30]. Саме з такою ситуацією мали справу автори досліджень, які були виконані останніми роками. Зокрема, Westerbeek та співавт. встановили, що застосування антибіотиків широкого спектру дії у недоношених дітей пригнічувало ріст усієї мікробіоти кишечника, що очевидно негативно впливало на формування фізіологічної кишкової мікробіоти і порушувало взаємодію між бактеріями і кишковим епітелієм, яка є необхідною для нормального розвитку кишечника [44]. Ці особливості слід враховувати, плануючи майбутні дослідження. Важливо також брати до уваги той момент, що молочні суміші все рідше використовуються у харчуванні передчасно народжених дітей, особливо, у випадках значної недоношеності і в перші дні життя. Враховуючи доведені клінічні переваги годування материнським і донорським молоком у цій популяції новонароджених, виконання досліджень з використанням молочних сумішей, як це було ще 10 років тому, в сучасних умовах є проблематичним з етичної точки зору. З огляду на це особливо цінними є дані тих досліджень, в яких синтетичні ОС використовували для додаткового збагачення грудного молока або ж комбінували суміші з базовим призначенням грудного молока [34,44,48]. Саме у цих дослідженнях, з одного боку, були

отримані клінічно важливі результати, а з іншого – порівнювати групи було складно через наявність у ГМ природних ОС.

Майбутні дослідження у цій галузі, ймовірно, продовжуватимуть вивчати позитивний вплив ОГМ на здоров'я немовлят, а також розробляти технологічні можливості використання цих сполук для збагачення харчового раціону пацієнтів високого ризику, якими насамперед є значно недоношені діти. Завдяки успіхам у хімічному та ферментативному синтезі вуглеводів, три- і тетрасахариди ОГМ останнім часом стали доступними у кілограмах, що створило нові можливості доклінічних і перших клінічних досліджень їх безпеки та ефективності [11]. Водночас, ОГМ залишаються надзвичайно дорогими сполуками, а тому ефективна імітація їх функціональних ефектів за допомогою синтетичних ОС залишатиметься актуальною.

### Висновки

Олігосахариди (ОС) є одним із ключових біологічних компонентів грудного молока (ГМ), з яким можуть бути пов'язані численні переваги годування ГМ для здоров'я і розвитку немовлят загалом і передчасно народжених дітей зокрема. Водночас, наявні експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що позитивний клінічний ефект ОС значною мірою може бути структуроспецифічним, оскільки спектр ОС грудного молока (ОГМ) є достатньо широким і включає більше 200 різних сполук, а їх вміст у ГМ є індивідуальним і залежить від багатьох чинників. Незважаючи на появу можливостей промислового синтезу кількох ОГМ, на сьогодні відсутні результати інтервенційних клінічних досліджень з використанням продуктів харчування для недоношених дітей, збагачених такими ОС. Натомість, наявні дані доводять позитивні клінічні ефекти збагачення сумішей для передчасно народжених немовлят і навіть ГМ синтетичними ОС, які за своїми функціональними властивостями наближаються до ОГМ. Найбільше таких наукових даних існує щодо спеціального комплексу ОС, який складається з коротколанцюгових галактоолігосахаридів (клГОС) і довголанцюгових фруктоолігосахаридів (длФОС) у співвідношенні 9:1 з можливим додаванням галактуронової кислоти.

### Література

1. Cleminson JS, Zalewski SP, Embleton ND. Nutrition in the preterm infant: What's new? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2016; 19: 220–225.
2. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2003; 157: 66–71.
3. Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, Rechtman DJ. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeed. Med.* 2014; 9: 281–285.
4. Menon G, Williams TC. Human milk for preterm infants: why, what, when and how? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F559-62.
5. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, CD002971.
6. Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing enterocolitis and human milk feeding: a systematic review. *Clin Perinatol.* 2017; 44: 49-67.
7. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, Fogg LF, Jegier BJ, Bigger HR, et al. Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *J. Perinatol.* 2013, 33, 514–9.
8. Lechner BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed human milk: a systematic review. *Clin Perinatol.* 2017; 44: 69-83.
9. Bering SB. Human milk oligosaccharides to prevent gut dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Nutrients* 2018, 10, 1461; doi:10.3390/nu10101461.
10. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutrition Reviews*, 2017; 75 (11): 920-933.
11. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 2012; 22 (9): 1147–62.

12. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP, Ksiazek J, Lagström H, Sanchez Luna M, et al. Human milk oligosaccharides: 2'-fucosyllactose (2'-FL) and lacto-N-neotetraose (lnnt) in infant formula. *Nutrients*. 2018; 24; 10(9). pii: E1161. doi: 10.3390/nu10091161.
13. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (Suppl 1): 4653-8.
14. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125(6): 1401e12.
15. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 512e9.
16. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in Microbiology*. 2013; 21 (4): 167-73.
17. Добрянський Д.О. Мікробіомна революція і неонатологія. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016; (3): 76-86.
18. Yu ZT, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology*. 2013; 23: 1281-92.
19. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev*. 2015; 91(11): 619-22.
20. Triantis V, Bode L, van Neerven RJJ. Immunological effects of human milk oligosaccharides. *Front. Pediatr*. 2018; 6: 190. doi: 10.3389/fped.2018.00190.
21. Ruhaak LR, Stroble C, Underwood MA, Lebrilla CB. Detection of milk oligosaccharides in plasma of infants. *Anal Bioanal Chem*. 2014; 406: 5775-84.
22. Lin AE, Autran CA, Espanola SD, Bode L, Nizet V. Human milk oligosaccharides protect bladder epithelial cells against uropathogenic *Escherichia coli* invasion and cytotoxicity. *J Infect Dis*. 2014; 209:389-98.
23. Moukarzel S, Bode L. Human milk oligosaccharides and the preterm infant: a journey in sickness and in health. *Clin Perinatol*. 2017; 44: 193-207.
24. Wang B. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition. *Adv Nutr*. 2012; 3:465S-72S.
25. Azad MB, Robertson B, Atakora F, Becker AB, Subbarao P, Moraes TJ, et al. Human milk oligosaccharide concentrations are associated with multiple fixed and modifiable maternal characteristics, environmental factors, and feeding practices. *J Nutr*. 2018; 148(11): 1733-1742.
26. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics*. 2011; 128: e1520-31.
27. Underwood MA, Gaerlan S, De Leoz ML, Dimapasoc L, Kalanetra KM, Lemay DG, et al. Human milk oligosaccharides in premature infants: absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota. *Pediatr Res*. 2015; 78(6): 670-7.
28. Li Y, Nguyen DN, de Waard M, Christensen L, Zhou P, Jiang P, et al. Pasteurization procedures for donor human milk affect body growth, intestinal structure and resistance against bacterial infections in preterm pigs. *J. Nutr*. 2017, 147, 1121-30.
29. Corpeleijn WE, De Waard M, Christmann V, Van Goudoever JB, Jansen-Van Der Weide MC, Kooi EMW, et al. Effect of donor milk on severe infections and mortality in very low-birth-weight infants: the early nutrition study randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2016, 170, 654-661.
30. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in preterm neonates: updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2013; 32(6): 958-65.
31. Westerbeek EA, van den BA, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006; 25(3): 361e8.
32. Sherman PM, Cabana M, Gibson GR, Koletzko BV, Neu J, Veereman-Wauters G, et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: proceedings from a global prebiotic summit meeting, New York city, June 27-28, 2008. *J Pediatr* 2009;155(5):S61e70.
33. Riskin A, Hochwald O, Bader D, Srugo I, Naftali G, Kugelman A, et al. The effects of lactulose supplementation to enteral feedings in premature infants: a pilot study. *J Pediatr*. 2010; 156(2): 209e14.
34. Modi N, Uthaya S, Fell J, Kulinskaya E. A randomized, double-blind, controlled trial of the effect of prebiotic oligosaccharides on enteral tolerance in preterm infants. *Pediatr Res* 2010; 68: 440-445.
35. Franssen CT, Van Laere KM, van Wijk AA, Brull LP, Dignum M, Thomas-Oates JE, et al.  $\alpha$ -D-Glcp-(1 $\leftrightarrow$ 1)- $\beta$ -D-Galp-containing oligosaccharides, novel products from lactose by the action of  $\beta$ -galactosidase. *Carbohydr Res*. 1998; 314: 101-114.
36. Coulter L, Timmermans J, Bas R, Van Den Dool R, Haaksman I, Klarenbeek B, et al. In-depth characterization of prebiotic galacto-oligosaccharides by a combination of analytical techniques. *J Agric Food Chem*. 2009; 57: 8488-8495.
37. Roberfroid MB. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr*. 2007; 137: 2493S-2502S.
38. Cho YJ, Sinha J, Park JP, Yun JW. Production of inuloooligosaccharides from chicory extract by endoinulinase from *Xanthomonas oryzae* No. 5. *Enzyme Microb Technol*. 2001; 28: 439-445.
39. Lafraya A, Sanz-Aparicio J, Polaina J, Marin-Navarro J. Fructo-oligosaccharide synthesis by mutant versions of *Saccharomyces cerevisiae* invertase. *Appl Environ Microbiol*. 2011; 77: 6148-57.
40. Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, Garssen J, Knippels LM. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol*. 2011; 668 (Suppl. 1): S117-S123.
41. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 814-19.
42. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008; 138:1091-5.
43. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012; 26 (Suppl 3): 49-59.
44. Westerbeek EA, van den Berg JP, Lafeber HN, Fetter WP, Boehm G, Twisk JW, et al. Neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(3): 679-86.
45. Westerbeek E, Hensgens R, Mihatsch W, Boehm G, Lafeber H, van Elburg R. The effect of neutral and acidic oligosaccharides on stool viscosity, stool frequency and stool pH in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2011. 100:1426-1431.
46. Bych K, Mikš MH, Johanson T, Hederos MJ, Vignæs LK, Becker P. Production of HMOs using microbial hosts — from cell engineering to large scale production. *Current Opinion in Biotechnology*. 2019; 56C: 130-7.

47. Autran CA, Kellman BP, Kim JH, Asztalos E, Blood AB, Spence ECH, et al. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Gut*. 2018; 67(6): 1064–70.
48. Armanian AM, Sadeghnia A, Hoseinzadeh M, Mirlohi M, Feizi A, Salehimehr N, et al. The effect of neutral oligosaccharides on reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2014 Nov; 5(11): 1387–95.
49. Armanian AM, Sadeghnia A, Hoseinzadeh M, Mirlohi M, Feizi A, Salehimehr N, et al. The effect of neutral oligosaccharides on fecal microbiota in premature infants fed exclusively with breast milk: A randomized clinical trial. *J Res Pharm Pract*. 2016; 5: 27–34.
50. Underwood MA, Kalanetra KM, Bokulich NA, Mirmiran M, Barile D, Tancredi DJ, et al. Prebiotic oligosaccharides in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(3): 352–60.
51. Boehm G, LiDestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 86(3): F178–81.
52. Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 843–848.
53. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60 (Suppl. 6): 27–31.
54. van den Berg JP, van Zwieteren N, Westerbeek EA, Garssen J, van Elburg RM. Neonatal modulation of serum cytokine profiles by a specific mixture of anti-inflammatory neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants. *Cytokine*. 2013; 64(1): 188–95.
55. Kapiki A, Costalos C, Oikonomidou C, Triantafyllidou A, Loukatou E, Petrohilou V. The effect of a fructooligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Hum Dev* 2007; 83(5): 335–9.
56. Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr*. 2005; 94 (Suppl. 449): 31–3.

### ОЛИГОСАХАРИДЫ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ И МОЛОЧНЫХ СМЕСЯХ – ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ

*Д.О. Добрянский*

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

**Резюме.** Лучшее долгосрочное выживание глубоко недоношенных младенцев зависит от оптимизации методов их нутритивного обеспечения. Сегодня общепризнано, что грудное молоко (ГМ) матери является оптимальным продуктом энтерального питания для этой чрезвычайно уязвимой популяции младенцев, поскольку кормление ГМ уменьшает их заболеваемость и смертность. Преимущества кормления ГМ связаны с биологически активными компонентами последнего, прежде всего, с олигосахаридами (ОС), которые по количественному содержанию в ГМ уступают лишь лактозе и жирам. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что положительный клинический эффект ОС в значительной мере может быть структуроспецифичным, поскольку спектр ОС грудного молока (ОГМ) достаточно широк и включает более 200 различных известных соединений, а их содержание в ГМ индивидуально и зависит от многих факторов. Несмотря на появление возможностей промышленного синтеза нескольких ОГМ, на сегодня отсутствуют результаты интервенционных клинических исследований с использованием продуктов питания для недоношенных детей, обогащенных такими ОС. В то же время, имеющиеся данные доказывают положительные клинические эффекты обогащения смесей и ГМ синтетическими ОС, которые по своим биологическим свойствам имитируют ОГМ. Больше всего таких научных данных существует относительно специального комплекса ОС,

### OLIGOSACCHARIDES IN HUMAN MILK AND IN MILK FORMULAS FOR PRETERM INFANTS – VALUE FOR PRETERM INFANTS

*D.O. Dobryansky*

Danylo Halytsky Lviv National Medical  
University  
(Lviv, Ukraine)

**Summary.** Better long-term survival of very preterm infants depends on optimizing the methods of their nutritional support. Today it is widely recognized that mother's breast milk is the optimal enteral food for this extremely vulnerable infant population, because breast milk feeding reduces their morbidity and mortality. The advantages of breast milk feeding are related to the biologically active components of breast milk, especially oligosaccharides (OS), concentration of which is only less than amount of lactose and fat. Available experimental and clinical data suggest that the positive clinical effect of the OS can be mostly structure-specific, since the spectrum of human milk oligosaccharides (HMO) is quite wide and includes more than 200 known different compounds. The content of the OS in breast milk is individual and depends on many factors. Despite the emergence of the potential for industrial synthesis of several HMOs, there are currently no results of interventional clinical studies with the use of food products for preterm infants enriched with such OS. Instead, the available data prove positive clinical effects of enrichment of formulas and breast milk with synthetic OS, which, by their biological properties, mimic HMO. The largest number of such scientific data exists with respect to a special complex of OS, consisting of short-chain galactooligosaccharides (scGOS) and long-chain fructooligosaccharides (lcFOS) in a ratio of 9:1 with the possible addition of galacturonic acid. The article presents current data on functional biology of HMO, clinical effectiveness of

который состоит из короткоцепочечных галактоолигосахаридов (клГОС) и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов (длФОС) в соотношении 9:1 с возможным добавлением галактуроновой кислоты. В статье рассматриваются современные данные о функциональной биологии ОГМ, клинической эффективности применения синтетических ОС у недоношенных младенцев, а также будущие вызовы и возможности, связанные с клиническим применением ОС.

**Ключевые слова:** олигосахариды; кишечная микробиота; энтеральное питание; некротизирующий энтероколит; сепсис; недоношенные младенцы.

**Контактна інформація:**

Добрянський Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Угорська, б. 24, кв. 5, м. Львів, 79034, Україна.

**Контактний телефон:** +38(067)2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**ResearcherID:** S-4134-2016

© Д.О.Добрянський, 2019

the use of synthetic OS in preterm infants, as well as future challenges and opportunities associated with the clinical application of the OS.

**Keywords:** Oligosaccharides; Intestinal mMicrobiota; Enteral Feeding; Necrotizing Enterocolitis; Sepsis; Preterm Infants.

**Контактная информация:**

Добрянский Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Угорская, д. 24 кв. 5, г. Львов, 79034, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** [orcid.org/0000-0002-4114-8701](http://orcid.org/0000-0002-4114-8701)

**ResearcherID:** S-4134-2016

© D. Dobryanskyy, 2019

**Contact Information:**

Dobryanskyy Dmytro - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

**Contact address:** Uhorska Str.24/5, Lviv, 79034, Ukraine.

**Phone:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** [orcid.org/0000-0002-4114-8701](http://orcid.org/0000-0002-4114-8701)

**ResearcherID:** S-4134-2016

Надійшло до редакції 04.01.2019

Підписано до друку 27.02.2019

УДК: 618.33-022.7-06:577.161.2]-097  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.12Г. С. Манасова, Н. В. Диденкул,  
С. В. Дерішов С.В., О.В. ЖовтенкоОдеський національний медичний університет  
МОЗ України.  
(м. Одеса, Україна)КАЛЬЦИТРИОЛ ТА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ  
РЕЦЕПТОРІВ ВІТАМІНУ D В ПАТОГЕНЕЗІ  
ПЕРИНАТАЛЬНОГО ІНФІКУВАННЯ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Резюме.** У статті представлені дані літератури щодо можливої ролі вітаміну D (VD) та поліморфізму генів рецепторів вітаміну D (VDR) у патогенетичних механізмах формування різних ускладнень вагітності, пов'язаних з внутрішньоутробним інфікуванням. Надано інформацію про сучасний підхід до значимості системи вітамін D / рецептори VD в регуляції фізіологічних процесів, пов'язаних з наявністю рецепторів VD в багатьох органах і тканинах організму. Особливу увагу приділено наявності рецепторів кальцитриолу безпосередньо в органах репродуктивної системи, дія яких реалізується геномним і негеномним шляхом.

Важливою є інформація про участь вітаміну D в регуляції рівноваги між специфічним і неспецифічним імунітетом під час вагітності, в регуляції і проліферації імунокомпетентних клітин, про наявність мітохондріального ферменту 1 $\alpha$ -гідроксилази (CYP27B1) безпосередньо в трофобласті і плаценті, де здійснюється позанирковий синтез активного метаболіту VD. Показано, що кальцитриол може регулювати синтез антимікробних пептидів, які грають ключову роль у природженій імунній відповіді, а підвищення рівня кальцитриолу в вогнищі запалення розглядається як протективна реакція. Основна дія кальцитриолу на імунну систему полягає в моделюванні T-клітинного імунітету.

Представлені дані про можливі механізми регуляції активності ряду цитокінів з про- і антизапальною дією в присутності кальцитриолу. Показано, що під його впливом в трофобласті посилюються фагоцитоз і хемотаксис макрофагів з наступною активацією пептиду кателіцидіна з антимікробною дією, а негативна дія прозапальних цитокінів зменшується. Окремо представлена проблема імунної адаптації організму жінки під час вагітності в умовах недостатності вітаміну D і поліморфізму генів, що кодують VDR. Передбачається, що в умовах VD-дефіцитного статусу ймовірність реалізації внутрішньоутробного інфікування збільшується: необхідно проведення подальших досліджень.

**Ключові слова:** вагітність; вітамін D; рецептори VD; поліморфізм генів; імунна система.

Проблема перинатального інфікування залишається актуальною з огляду на високий рівень негативних наслідків як для вагітної, так і для плода та новонародженого. Відомо, що майже у 80% випадків вроджених вад розвитку причиною є трансплацентарне інфікування плоду [1,2]. В структурі захворюваності та смертності новонароджених інфекційна патологія обумовлює від 11 до 55% втрат в світі[3]. В Україні частка внутрішньоутробних інфекцій в структурі перинатальної смертності становить 25% - 35%[1].

Вагомий внесок перинатальних інфекцій до формування негативних наслідків вагітності для матері та плода потребує проведення певних лікувально-діагностичних заходів. Але, зважаючи на обмежений вибір лікарських засобів, які можна використовувати під час вагітності, дуже важливим є пошук нових методів профілактики та можливості прогнозування ризику реалізації перинатального інфікування. З огляду на це, цікавими є нові відомості про вплив вітаміну D (VD) на функціональний стан репродуктивної та імунної системи людини [4, 5, 6]. Важливою ланкою у вивченні механізмів впливу кальцитриолу на організм людини є дані про наявність рецепторів вітаміну D(VDR) в багатьох органах і тканинах організму та інформація про поліморфізм генів, що кодують VDR[7,8].

Вітамін D та репродуктивна система жінки.

Відомо, що вітамін D відіграє важливу роль в кальцієво-фосфорному обміні, а його недостатність призводить до рахіту та остеопорозу [9]. Це так звані «класичні» ефекти вітаміну D. Під на-

звою вітамін D, або кальцитриол, мають на увазі декілька хімічних речовин. Найвідоміші з них є ергокальциферол – вітамін D2 – надходить до організму людини з продуктів рослинного походження, та холекальциферол – вітамін D3 - синтезується в шкірі людини з 7-дегідрохолестеролу під впливом ультрафіолетового опромінення або поступає в організм разом з їжею тваринного походження. Саме з неактивного холекальциферолу під дією 25-гідроксилази в печінці та 1 $\alpha$ -гідроксилази в нирках створюється активна форма вітаміну D - кальцитриол (1,25(OH)2D3)[10,11].

Через взаємодію 1,25(OH)2D3 з VDR реалізуються ефекти VD на організм людини. На даний час відомо два механізми впливу кальцитриолу. Перший - це геномний механізм, який реалізується за рахунок взаємодії VDR з геномом людини і викликає транскрипцію генів в певних локусах. Другий - негеномний (мембрано-опосередкований), який реалізується через кавеолі, розташовані на цитоплазматичній мембрані і характеризується дуже швидкими реакціями – ефект від введення кальцитриолу спостерігається через 4-5 хвилин[12]. Система VD/VDR контролює більш ніж 2000 генів людини[13].

Наявність рецепторів вітаміну D в органах і тканинах репродуктивної системи жінки, таких як міометрій, ендометрій, яєчники, трофобласт, плацента, молочні залози, та його здатність впливати на різні ланки специфічного і неспецифічного імунітету дають змогу припускати думку щодо його участі в патогенетичних механізмах розвитку та-

кого ускладнення вагітності як перинатальне інфікування [11, 12, 14].

Важливими є дані проте, що вітамін D відіграє значну роль у формуванні синдрому системної запальної відповіді, який в останні роки визнається причиною розвитку таких ускладнень вагітності як плацентарна дисфункція, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, пізні гестози, передчасні пологи [15].

Певне значення може мати здатність кальцидіолу, неактивної форми VD (25(OH)D), проходити через гемато-плацентарний бар'єр; безпосередньо в плаценті виробляється фермент системи цитохрому CYP27B1, який перетворює кальцидіол в активний метаболіт – кальцитріол. Крім того, 25(OH)2D3 регулює експресію хоріонічного гонадотропіну людини в синцитіотрофобласті та стимулює синтез статевих гормонів [5, 16, 17]. Це дозволяє припускати, що у разі формування дисфункції плаценти з будь-якої причини, ймовірно, метаболізм вітаміну D також може бути порушений.

Кальцитріол та імунна система.

Відомо, що фізіологічна вагітність характеризується пригніченням специфічного і активацією неспецифічного імунітету. Для реалізації внутрішньоутробного або перинатального інфікування дуже важливим є саме рівновага та збалансованість основних ланок імунної системи вагітної жінки, тому цікавість викликає вплив VD на імунну систему людини.

Рецептори вітаміну D знайдені в таких клітинах імунної системи, як активовані Т-лімфоцити, макрофаги, незрілі лімфоцити тимусу та зрілі CD8-клітини. Кальциферол бере участь в регуляції та проліферації імунокомпетентних клітин. Макрофаги мають мітохондріальний ензим системи P450-1 $\alpha$ -гідроксилазу (CYP27B1), якій знаходиться в клітинах проксимальних ниркових каналців і інших клітинах організму (імунних, епітеліальних, клітинах кісткової тканини, паратиреоїдних залозах) та дає змогу синтезувати 1,25(OH)2D3 при наявності кальцидіолу [18]. Активація CYP27B1 здійснюється паратиреоїдним гормоном, пригнічується фактором росту фібробластів-23. Інший мітохондріальний фермент - CYP24 бере участь в катаболізмі 25(OH)D і 1,25(OH)2D. Активовані макрофаги можуть експресувати функціонально неактивну альтернативну форму CYP24 у цитоплазмі клітин, яка буде конкурувати з субстратом мітохондріального ферменту, внаслідок чого спостерігається зниження катаболізму 25(OH)D і 1,25(OH)2D. За цих умов в клітинах безпосередньо у вогнищі запалення буде відзначатися локальне підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D3, що, на думку авторів, має захисний характер [19].

Відомо, що при фізіологічній вагітності рівень VD в крові дитини становить 75-80% від його рівня у матері [20].

Є інформація, згідно з якою в пуповинній крові новонароджених від здорових жінок рівень VD в 1,6 рази менше, ніж у вагітних з клінічними проявами інфікування ( $51,40 \pm 1,49$ ) VS ( $85,39 \pm 3,33$ ) нмоль / л, ( $p < 0,001$ ) [21]. Ймовірно висока концентрація VD в пуповинній крові у дітей при інфікуванні може бути пов'язана з порушенням депонування і транспортної функції плаценти при

інфікуванні, а також і безпосереднім підвищенням вмісту VD у вогнищі запалення.

При порівнянні здорових клітин та клітин, які знаходяться в осередку запалення в одному й тому ж органі, в останніх виявлено зростання концентрації кальцитріолу, що, як було зазначено, носить протективний характер. Припускають, що автоімунні захворювання пов'язані з надмірним синтезом цитокінів. VD блокує взаємодію імунних клітин з цитокінами, що відповідно попереджає занадто сильний запальний процес та чинить імуносупресивну дію [18].

Серед генів, діяльність яких контролюється кальцитріолом, відкриті й гени, що кодують природні антибіотики (кателицидин і дефензин - антимікробні пептиди, які відіграють ключову роль у вродженій імунній відповіді), які активні стосовно багатьох вірусів, грибів та бактерій. Кальцитріол, за умови його достатньої кількості, призводить до синтезу кателицидину, але якщо рівень кальцидіолу в крові менше 20 нг/мл (VD-дефіцитний статус), цей механізм не працює [22].

Ефект кальцитріолу на імунну систему включає модулювання Т-клітинного імунітету шляхом зменшення субпопуляцій Т-хелперів (Th1/Th17), CD4 клітин, Т-лімфоцитів, збільшення регуляторних Т-лімфоцитів, пригнічення синтезу імуноглобуліну G та зниження диференціювання дендритних клітин [23]. Встановлено, що стимуляція CD4 та CD25 клітин Т-лімфоцитів в присутності кальцитріола пригнічує синтез прозапальних цитокінів, включаючи інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), інтерлейкіни 17 і 21 (IL-17 і IL-21), але при цьому не впливає на проліферацію Т-лімфоцитів. Крім того, кальцитріол стимулює експресію CTLA-4 (цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4) і FoxP3 (транскрипційний фактор, який необхідний для нормальної функції Т-регуляторних лімфоцитів, Treg). Останній вимагає присутності IL-2. Тобто, кальцитріол і IL-2 активують Т-лімфоцити, діючи як потенційні антизапальні молекули і фізіологічні стимулятори регуляторних Т лімфоцитів [24].

Згідно з даними L. Vargera та спів, (2015), під час вагітності за участю кальцитріолу, з урахуванням його синтезу безпосередньо в трофобласті і, потім в плаценті, спостерігаються наступні зміни в синтезі, активації і пригніченні імунокомпетентних клітин. Під впливом кальцитріолу в трофобласті посилюється фагоцитоз і хемотаксис макрофагів з наступною активацією синтезу антимікробної пептиду кателицидина. Дендритними клітинами виробляється інтерлейкін-10 (IL-10), який характеризується вираженою протизапальною дією. Негативний вплив імунокомпетентних клітин з прозапальних ефектом (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та інші) в присутності кальцитріолу, навпаки, зменшується [25].

Саме плацента (трофобласт і децидуальна тканина) є однією з перших тканин, в якій був ідентифікований позанирковий синтез активного метаболіту VD. Дослідження плацентарного синтезу ферменту CYP27B1, який бере участь в синтезі кальцитріолу, показали, що його синтез індукується вже на ранніх термінах вагітності. Крім активації ферменту 1 $\alpha$  гідроксилази, у трофобласті і децидуальної тканини також спостерігається експресія VDR: цей механізм схожий з тим, який тра-



диційно описується для експресії CYP27B1 і VDR в клітинах імунної системи [26, 27].

Важливість децидуальної / трофобластної експресії CYP27B1 як екстра-ниркової продукції вітаміну D під час вагітності підкреслюється експериментальними дослідженнями: засвідчено, що активність CYP27B1 в плаценті ідентична такій у нирках [28].

Передбачається, що експресія CYP27B1 в плаценті може відігравати ключову роль у стимуляції локальних відповідей на вітамін D, які регулюються ауто- і паракринним шляхом, а також має вирішальне значення для антибактеріальних і протизапальних реакцій плода і матері [26].

Таким чином, плацента є відмінним прикладом потенційної важливості екстра-ниркового синтезу 1,25 (OH) 2D, характерного для нормальної фізіології організму [29, 30].

Поліморфізм генів, що кодують рецептори вітаміну D, та імунітет.

Крім інформації, що підтверджує вплив кальцитріолу на перебіг вагітності та стан імунної системи людини, є дослідження, автори яких ставлять під сумнів вплив вітаміну D та вважають його роль перебільшеною.

Так, Theodoratou E. (2014 року) представлений систематичний огляд, в якому було проаналізовано 107 оглядових статей і 74 метааналізів, присвячених дослідженням рівня VD в плазмі, а також 87 метааналізів рандомізованих контрольованих досліджень додаткового прийому VD. Аналізувалися взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і широким спектром захворювань, які можуть бути пов'язані з його класичними і плейотропними ефектами (захворюваннями костно-м'язової системи, злоякісними, серцево-судинними, аутоімунними, інфекційними, метаболічними і іншими захворюваннями). Отримані результати показали, що, ймовірно, є певний взаємозв'язок між концентраціями вітаміну D і масою тіла при народженні, карієсом зубів у дітей, концентраціями вітаміну D у матері і пологами до терміну, концентраціями паратиреоїдних гормонів у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, які потребують діалізу, але доцільним є проведення подальших досліджень. Крім того, даний огляд, на відміну від попередніх повідомлень, не свідчить на користь добавок VD з метою збільшення мінеральної щільності кісткової тканини і зниження ризику переломів [31].

Експериментальними роботами LiuNQ и соавт., (2011), при дослідженні рівня кальцитріолу в трофобласті в умовах впливу різних факторів і оцінки рівня про- та антизапальних цитокінів, показано, що фетальний (трофобластичний) вітамін D відіграє ключову роль в боротьбі із запаленням плаценти [32]. Цей факт дозволяє припустити, що VD відіграє вагомий роль у реакції плаценти на інфекцію і пов'язані з нею несприятливі наслідки вагітності.

Також цікавими є дослідження, в яких описані так звані нон-респондери (vitamin D non-responders). Дослідники зіткнулися з відсутністю очікуваної відповіді організму на додаткове призначення кальцитріолу при його недостатності [33, 34].

Ці дані привернули увагу до поліморфізму генів, які кодують рецептори вітаміну D (VDR). VDR кодується геном, розташованим в хромосо-

мі 12q12-14. На даний час активно вивчаються чотири видомих однонуклеотидних поліморфізми (SNP – single nucleotide polymorphism) гена VDR. Два з них знаходяться в екзонах - FokI (C > T, rs10735810) і TaqI (T > C, rs731236), решта розташовані в останньому інтроні - BsmI (A > G, rs1544410) і ApaI (A > C, rs7975232 [7,35, 36].

Одним з перших досліджень, яким встановлено вплив поліморфізму гену рецепторів вітаміну D, було дослідження наслідків FokI-поліморфізму VDR для функціонального стану імунних клітин. Було виявлено, що FokI-поліморфізм призводить до синтезу різних за структурою пептидів VDR: f-VDR – довша молекула та F-VDR – коротша. У людських моноцитах та дендритних клітинах з молекулою FF-VDR експресія IL-12 є вищою, ніж в молекулах з ff-VDR. Крім того, проліферація лімфоцитів при генотипі, що кодує F-VDR, була більш виразною у відповідь на фітогемаглютинін, який є речовиною рослинного походження, здатною неспецифічно стимулювати Т-лімфоцити. Ці дані свідчать про наявність різних генотипів VDR, які обумовлюють активацію того чи іншого компонента імунної системи [37, 38].

Однонуклеотидний поліморфізм генів рецепторів вітаміну D та вагітність.

У плаценті експресія ядерного рецептору вітаміну D також регулюється генами VDR. За даними ряду досліджень, в умовах наявності поліморфізму генів, що кодують та регулюють функціональну активність VDR безпосередньо в плаценті, генотипи VDR здатні впливати на процеси імплантації, формування плацентарної дисфункції та передчасних пологів [4, 5, 7, 39].

При дослідженні всіх чотирьох поліморфізмів генів VD (FokI, TaqI, BsmI, ApaI) у жінок з передчасними та терміновими пологами виявлено достовірну різницю між досліджуваними групами по FokI-поліморфізму, (OR = 3.317 95% CI 1.143 - 9.627), згідно з якою у пацієток з цим поліморфізмом ймовірність передчасних пологів є вищою в 3,32 рази [39].

За результатами вивчення взаємозв'язку між рівнем кальцитріолу (25(OH)D) в крові та TaqI-поліморфізмом генів VDR у жінок з порушеннями менструальної функції та у здорових жінок встановлено, що в обох групах рівень вітаміну D був зниженим ( $14,7 \pm 1,7$  нг/мл в основній групі та  $22,5 \pm 1,8$  нг/мл в групі контролю). У групі жінок з порушеннями менструальної функції 50% пацієток мали гетерозиготне поєднання генів C/T по TaqI-поліморфізму, а в групі контролю більшість склали жінки з генотипом T/T (84,38%) [40]. Відомо, що порушення менструальної функції є однією з можливих причин, які зумовлюють аномальну, несвоечасну овуляцію, недостатність проліферативної або секреторної фази, що, у свою чергу, може супроводжуватися порушеннями процесів імплантації та плацентації і підвищувати ймовірність реалізації внутрішньоутробного інфікування.

Про вплив VD на функцію яєчників і його участь в процесах дозрівання яйцеклітини свідчить дослідження, яким було встановлено, що стан та якість ембріонів, які отримують в результаті широкого застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій, може бути асоці-

йований з поліморфізмом гену VDR. При оцінці асоціації якості ембріонів та FokI-поліморфізму гену VDR у пацієнток, які проходили програму екстракорпорального запліднення, було виявлено, що носійство генотипу G/G вказаного поліморфізму більш ніж в 3 рази зменшує ризик отримання ембріонів поганої якості в порівнянні з генотипами A/A і A/G [41].

З точки зору профілактичної медицини, ймовірно, генетичне тестування, яке може бути і, напевно, має бути проведено, на етапі догравідарної підготовки, дозволило б уникнути невдалих спроб програм допоміжних репродуктивних технологій.

Відомо, що фермент 1 $\alpha$ -гідроксилаза (CYP27B1) і рецептор вітаміну D (VDR) реалізують протизапальні реакції вітаміну D у багатьох тканинах. З огляду на високу базальну експресію CYP27B1 і VDR в трофобластичних клітинах плаценти були досліджені плаценти вагітних мишей щодо протизапальної дії вітаміну D безпосередньо в плаценті. Вагітним мишам на 14-й день вагітності інтраперитонеально ввели ендотоксин. Були сформовані три групи вилучених плацент за генотипом трофобласту – дикий тип VDR, гомозигота та гетерозигота за поліморфізмом VDR. У плаценті, гомозиготній по поліморфізму VDR, експресія мРНК для IL-1 $\alpha$  була в 10 разів вище, а для IL-6 в 5 разів вище відносно дикого типу. В той же час експресія мРНК для IL-10 була достовірно нижче, ніж в гетерозиготі та в дикому типі. На думку авторів ці дані свідчать про вплив поліморфізму гену VDR на вираженість запального процесу в плаценті. Для визначення можливого терапевтичного ефекту вітаміну D на запальний процес у плаценті, зразки плацент обробляли ендотоксином в присутності 25(OH)D або 25(OH)2D3, а частину зразків обробляли ендотоксином без вітаміну D. Встановлено, що присутність як кальцидіолу, так і кальцитріолу знижувала індуковане ендотоксином запалення в плаценті. Цікаво, що рівень експресії мРНК для IL-6 знижувався в присутності кальцидіолу та не змінювався в присутності кальцитріолу ( $p < 0,01$ ), а рівень експресії мРНК для IL-1 $\alpha$  знижувався в присутності 25(OH)2D3, та не змінювався в присутності 25(OH)D ( $p < 0,01$ ) [32].

Згідно отриманих даних можна припустити, що молекулярно-генетичні дослідження, що розкривають окремі механізми реакції організму на зовнішні або внутрішні фактори, при недостатності або дефіциту кальцитріолу, можуть дати досить перспективний напрямок для можливості прогнозування розвитку певних захворювань.

Дослідження рівня кальцитріолу та поліморфізму гену рецепторів вітаміну D при перинатальному інфікуванні.

Проблема перинтальних інфекцій і умови для їх реалізації з позиції дослідження можливої ролі кальцитріолу в цьому процесі продовжує активно вивчатися.

Одним з вітчизняних досліджень рівня VD в крові вагітних жінок при перинатальному інфікуванні з'ясовано, що лише у 22,5% вагітних рівень кальцидіолу відповідає нормальним показникам, тоді як у 55% пацієнток рівень вітаміну D свідчить про його дефіцит (менше 20 нг / мл), а у 22,5% вагітних є недостатність вітаміну D (менше 30 нг / мл), яка потребує додаткового призначення каль-

цитріолу. Встановлено, що при перинатальному інфікуванні вміст вітаміну D в крові вагітних жінок в 1,3 рази нижчий, ніж у здорових вагітних [42]. Можливо, що така частота вітамін-D дефіцитного стану може бути обумовлена наявністю синдрому системної запальної відповіді внаслідок тривалої персистенції хронічної інфекції, що, ймовірно, призводить до порушення синтезу або всмоктування кальцитріолу на певних етапах (печінка, нирки, кишечник та ін.).

При оцінці взаємозв'язку між біомаркерами запалення (IL-6, IL-10, TNF  $\alpha$ , С-реактивний білок і гепсидин) і вітаміном-D статусом вагітної та новонародженого встановлено, що підвищені концентрації прозапальних цитокінів корелюють з низьким вмістом сироваткового VD. При концентрації 25 (OH) D  $< 30$  нг / мл (субоптимальний рівень) з більшою ймовірністю діагностували кандидоз ( $P = 0,002$ ) і бактеріальний вагіноз ( $P = 0,02$ ) під час вагітності. Автори дійшли висновку, що більш низький материнський статус вітаміну D може збільшувати ризик реалізації інфекції під час вагітності [43].

У дослідженні Noyola-Martínez N. і співавт. (2014) показано, що деякі прозапальні цитокіни (TNF $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-6 і IL-1 $\beta$ ) мають певний вплив на експресію генів 1 $\alpha$ -гідроксилази (CYP27B1) і 24-гідроксилази (CYP24A1) безпосередньо в первинних культурах клітин плаценти людини. Інкубація трофобластів у присутності зазначених цитокінів приводила до значного збільшення експресії обох ферментів. TNF $\alpha$  значно збільшував співвідношення експресії генів CYP24A1 / CYP27B1, тоді як INF- $\gamma$  переважно індукував CYP27B1, а IL-1 $\beta$  і IL-6 стимулювали експресію генів обох ензимів в однаковій пропорції [44]. Тобто, зміни співвідношення в експресії генів в бік збільшення експресії 24 - гідроксилази (CYP24A1) - ферменту, що бере участь в синтезі неактивного, проміжного метаболіту VD, можуть відігравати ключову роль в реалізації інфекції в трофобласті і плаценті. Дані результати можуть певним чином свідчити про участь цитокінів у регуляції метаболізму кальцитріолу, зокрема, і загалом, бути підтвердженням теорії цитокінової регуляції гестаційного процесу.

При дослідженні експресії плацентарних антимікробних пептидів (AMP - кателіцидін і гепсидін), регуляторних білків вітаміну D (кубілін, мегалін, 1 $\alpha$ -гідроксилаза (CYP27B1), 24-гідроксилаза (CYP24A1) та рецепторів вітаміну D в групі етнічно різноманітних вагітних підлітків встановлено наступне. Експресія мРНК CYP27B1 плацентою була достовірно пов'язана з експресією мРНК антимікробних пептидів (плацентарного кателіцидіну і гепсидину). За наявності у підлітків ректо-вагінальної колонізації гемолітичним стрептококом групи В (GBS) плацентарна експресія мРНК кателіцидіну, кубіліну і CYP27B1 була значно нижчою в порівнянні з тими, у кого не було діагностовано зазначену інфекцію. Авторами встановлено що непрямий зв'язок між колонізацією GBS і експресією мРНК антимікробних пептидів був зумовлений експресією в плаценті мРНК білків вітаміну D (кубілін і CYP27B1) [45].

Ймовірно у даній ситуації можна говорити про плацентарну дисфункцію, зокрема, порушення її

метаболической і бар'єрної функції, які обумовлені колонізацією інфекційним агентом з наступним порушенням синтезу антимікробних пептидів і високою ймовірністю реалізації інфекції.

Для уточнення ролі і відносного вкладу плацентарних і системних метаболітів вітаміну D щодо умовно патогенних мікроорганізмів під час вагітності необхідні додаткові дослідження.

Виявлено достовірні відмінності в наслідках вагітності для матері і плоду в різних расових / етнічних групах жінок: більш позитивні результати були у пацієток з рівнем циркулюючої концентрації 25 (ОН) D щонайменше 100 нмоль / л, (40 нг / мл), що відповідає оптимальному рівню. На думку авторів даного дослідження у вагітних первинна роль кальцитріолу полягає в імуномодуляції, а не в регуляції кальцій-фосфорного обміну і вкрай важливим є почати лікування VD до плацентації, оскільки вже з ранніх термінів вагітності спостерігається підвищене споживання кальцитріолу [46]. Мабуть достатній вміст кальцитріолу в крові на етапі планування вагітності може бути певним базисом для процесів імплантації та подальшого плацентації; значення набуває і збалансованість адаптаційно-компенсаторних механізмів, у тому числі, імунної системи материнського організму.

Як вже було зазначено, відомості про вплив кальцитріолу на процеси імуномодуляції досить суперечливі. Так, T. S. Gamal і співавт. (2017) між рівнями вітаміну D у сироватці крові новонародженого і матері виявлено позитивні кореляції, а між VD і маркерами сепсису у новонароджених - негативні. На думку авторів, показники вмісту кальцитріолу можуть бути чутливими предикторами раннього сепсису у новонароджених [47]. Однак, цілком можливо припустити і зворотне розуміння взаємозв'язку: можуть бути порушення метаболізму кальциферолу і його трансформації в активну форму внаслідок запальних змін в організмі новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням.

У іншій роботі при дослідженні асоціації між внутрішньоутробним інфікуванням, неонатальними інфекціями та рівнем 25(ОН)D в крові вагітних при народженні дітей з екстремально низькою масою тіла не виявлено достовірного взаємозв'язку ( $p > 0.05$ )[48].

Сучасні дані про епідеміологію недостатності або дефіциту VD свідчать про широку поширеність даного стану; накопичуються все нові факти про взаємозв'язок між різними захворюваннями і вітамін-D дефіцитним статусом. Значенню кальцитріолу в розвитку деяких інфекційних захворювань, таких як пневмонія, туберкульоз, сепсис (у

т.ч. обумовлений метицилін-резистентними штамми *Staphylococcus aureus* - MRSA), грип, ВІЛ-інфекція приділяється особлива увага в світлі його відомих імуноотропних ефектів [49].

За даними Holick M. F. (2007) недостатність VD зареєстрована у половини населення світу, що є серйозною підставою для кількісної оцінки його рівня в організмі, а також до проведення досліджень, що дозволяють вивчити механізми участі кальцитріолу в фізіологічних процесах і в розвитку певних захворювань. Ймовірно, що подальше вивчення плейотропних впливів кальцитріолу дозволить визначити нові потенційні терапевтичні напрямки в курації певних захворювань.

## Висновки

Таким чином, розповсюдженість рецепторів до вітаміну D в органах і тканинах репродуктивної системи, а також відомості про те, що безпосередньо в трофобласті і плаценті відбувається синтез активного метаболіту вітаміну D за участю ферментів саме плаценти дозволяє припускати, що кальцитріол може мати певний вплив на функціональний стан матково-плацентарно-плодової системи в цілому.

Чисельні дослідження щодо впливу вітаміну D та поліморфізму його рецепторів на імунну систему людини та формування синдрому системної запальної відповіді нашкоджують на думку їх участі в ланцюгу механізмів, що створюють умови для розвитку та реалізації внутрішньоутробного інфікування в організмі.

Вітчизняними та зарубіжними авторами продовжує активно вивчатися роль вітаміну D при перинатальному інфікуванні у вагітних жінок, але переважно ці дослідження стосуються рівня кальцидіолу в крові вагітних жінок. Цікавістю для поглибленого вивчення викликає стан вітамін D статусу, поліморфізму генів, що кодують VDR, та їх можливий асоціативний вплив на реалізацію клінічних проявів інфікування у вагітних жінок.

Необхідні подальші дослідження для визначення потреб вагітних жінок у вітаміні D і оптимальних термінів прийому добавок, з урахуванням способу життя, типу статури, вихідного статусу вітаміну D та інших факторів.

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

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

## Література

1. Подзолкова НМ, Сворцова МЮ, Мельникова НИ, Острейков ИФ. Внутриутробная инфекция: Современное состояние проблемы. *Акушерство и гинекология*. 2009;3:27-32.
2. ACOG Practice Bulletin Number 148: Thyroid disease in pregnancy, April 2015. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015[cited 2018 Dec 19];125:996-1005. Available from: <http://www.contemporaryobgyn.net/contemporary-obgyn/news/acog-guidelines-glance-thyroid-disease-pregnancy?page=0,0&trendmd-shared=0>
3. Давыдова ЮВ. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий у беременных. *Репродуктивная эндокринология*. 2013;3(11):17-35.
4. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* [Internet]. 2013[cited 2018 Dec 19];346:f1169. Available from: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f1169> doi: 10.1136/bmj.f1169.
5. Chan SY, Susarla R, Canovas D, Vasilopoulou E, Ohizua O, McCabe CJ, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta*. 2015;36(4):403-9. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.021.

6. Chirumbolo S, Bjorklund G, Sboarina A, Vella A. The Role of Vitamin D in the Immune System as a Pro-survival Molecule. *Clin Ther*. 2017;39(5):894-916. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.03.021.
7. Javorski N, Lima CAD, Silva LVC, Crovella S, de Azêvedo Silva J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*. 2018;642:58-63. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.087.
8. Manzon L, Altarescu G, Tevet A, Schimmel MS, Elstein D, Samueloff A, et al. Vitamin D receptor polymorphism FokI is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:84-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.008.
9. Головач ІЮ. Активні метаболіти вітаміна D в ліченні різних форм остеопороза. Український ревматологічний журнал. 2013;1:91-5.
10. Поворожнюк ВВ, Плудовски П, Балацкая НИ, Муц ВЯ, Климовицкий ФВ, Резниченко НА, и др. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. Киев: Издатель Заславский А.Ю.; 2015. 262 с.
11. Калинченко СЮ, Жиленко МИ, Гусакова ДА, Тюзиков Раен, Мсхалая ГЖ, Саблин КС, и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*. 2016;4:28-36. doi:10.17116/gerpro201622428-36
12. Рылова НВ, Мальцев СВ, Жолинский АВ. Роль витамина D в регуляции иммунной системы. *Практическая медицина*. 2017;5(106):10-4.
13. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-48. doi: 10.3390/nu5010111.
14. Barrera D, Díaz L, Noyola-Martínez N, Halhali A. Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients*. 2015;7(8):6465-90. doi: 10.3390/nu7085293.
15. Манасова ГС, Зелинский АА, Кузьмин НВ. Витамин D и синдром системного воспалительного ответа в акушерстве: клинические параллели (обзор). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2016;3:393-402.
16. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012; 26(1):75-90. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x
17. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014[cited 2018 Dec 19];99(6):E1137-45. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/6/E1137/2537382> doi: 10.1210/jc.2013-4161.
18. Мальцев СВ, Рылова НВ. Витамин D и иммунитет. *Практическая медицина*. 2015;1(86):114-20.
19. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):26-34. doi: 10.1210/jc.2008-1454.
20. Абрамченко ВВ. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2006. 240 с.
21. Manasova G, Zelinsky A, Shapoval N, Kuzmin N, Kazarenko O. Vitamin D as a component of calcium-controlling hormone system in pregnant women with perinatal infection. In: *Proceedings of the XVII International Academic Congress History, Problems and Prospects of Development of Modern Civilization*; 2016 Jan 25-27; Tokyo, Japan. Tokyo; 2016, p.364-71.
22. Agier J, Efenberger M, Brzezińska-Błaszczuk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):225-35. doi: 10.5114/ceji.2015.51359.
23. Von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(4):344-9. doi: 10.1038/ni.1851.
24. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D Regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011-21. doi: 10.3390/nu7043011.
25. Barrera D, Díaz L, Noyola-Martínez N, Halhali A. Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients*. 2015;7(8):6465-90. doi: 10.3390/nu7085293.
26. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11(5):263-71. doi: 10.1016/j.jsjg.2004.02.002.
27. Hewison M. Vitamin D and immune function: An overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):50-61. doi: 10.1017/S0029665111001650.
28. Vanhooke JL, Prael JM, Kimmel-Jehan C, Mendelsohn M, Danielson EW, Healy KD, et al. CYP27B1 null mice with LacZreporter gene display no 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase promoter activity in the skin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(1):75-80. doi: 10.1073/pnas.0509734103.
29. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* [Internet]. 1998[cited 2018 Dec 19];78(4):1193-231. Available from: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.1998.78.4.1193> doi: 10.1152/physrev.1998.78.4.1193
30. Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1-2):103-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.004.
31. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2014[cited 2018 Dec 20];348:g2035. Available from: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g2035> doi: 10.1136/bmj.g2035
32. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF, et al. Vitamin D and the Regulation of Placental Inflammation. *J Immunol*. 2011;186(10):5968-74. doi: 10.4049/jimmunol.1003332.
33. Parikh A, Chase HS, Vernocchi L, Stern L. Vitamin D resistance in chronic kidney disease (CKD). *BMC Nephrology* [Internet]. 2014[cited 2018 Dec 18];15:47. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2369-15-47>. doi: 10.1186/1471-2369-15-47.
34. Lee SM, Goellner JJ, O'Brien CA, Pike JW. A humanized mouse model of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets without alopecia. *Endocrinology*. 2014;155(11):4137-48. doi: 10.1210/en.2014-1417.
35. Luco RF, Allo M, Schor IE, Kornblihtt AR, Misteli T. Epigenetics in alternative pre-mRNA splicing. *Cell*. 2011;144(1):16-26. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.056.
36. Яковлева ОА, Николова ОМ, Дорошкевич ІА, Щербенюк НВ. Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и эффективность. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2017;7(2):73-8.
37. Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta*. 2016;455:33-8. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.040.
38. Van Etten E, Verlinden L, Giulietti A, Ramos-Lopez E, Branisteanu DD, Ferreira GB, et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: Functional impact on the immune system. *Eur J Immunol*. 2007;37(2):395-405. doi: 10.1002/eji.200636043.

39. Manzon L, Altarescu G, Tevet A, Schimmel MS, Elstein D, Samueloff A, et al. Vitamin D receptor polymorphism FokI is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;177:84-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.008.

40. Герасимова ЛИ, Денисов МС, Денисова ТГ. Генетические аспекты физиологического метаболизма витамина D в функционировании репродуктивной системы. *Вестник Здоровье и образование в XXI веке.* 2016;18(9):1-4.

41. Наими ЗМС, Калинина ЕА, Донников АЕ, Дударова АХ. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с эмбриологическими показателями и эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология.* 2017;2:51-7.

42. Манасова ГС, Зелинский АА, Чумак ЗН, Козаренко ОН, Глоба СС. Состояние костной ткани у беременных с перинатальным инфицированием и витамин-D-дефицитным статусом. *Проблеми остеології.* 2015;18(4):23-8.

43. Akoh CC, Pressman EK, Cooper E, Queenan RA, Pillittere J, O'Brien KO. Low Vitamin D is Associated With Infections and Proinflammatory Cytokines During Pregnancy. *Reprod Sci.* 2018;25(3):414-23. doi: 10.1177/1933719117715124.

44. Noyola-Martinez N, Diaz L, Zaga-Clavellina V, Avila E, Halhali A, Larrea F, et al. Regulation of CYP27B1 and CYP24A1 gene expression by recombinant proinflammatory cytokines in cultured human trophoblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144(A):106-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.007.

45. Akoh CC, Pressman EK, Whisner CM, Thomas C, Cao C, Kent T, et al. Vitamin D mediates the relationship between placental cathelicidin and group B streptococcus colonization during pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2017;121:42-8. doi: 10.1016/j.jri.2017.06.001.

46. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res* [Internet]. 2017[cited 2018 Dec 23];5:17030. Available from: <https://www.nature.com/articles/boneres201730> doi: 10.1038/boneres.2017.30.

47. Gamal TS, Madiha AS, Hanan MK, Abdel-Azeem ME, Marian GS. Neonatal and Maternal 25-OH Vitamin D Serum Levels in Neonates with Early-Onset Sepsis. *Children (Basel)* [Internet]. 2017[cited 2018 Dec 16];4(5):pii E37. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/4/5/37> doi: 10.3390/children4050037.

48. Puthuraya S, Karnati S, Kazzi SNJ, Qureshi F, Jacques SM, Thomas R. Does vitamin D deficiency affect placental inflammation or infections among very low birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1906-12. doi: 10.1080/14767058.2017.1332034.

49. Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta.* 2016;455:33-8. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.040.

#### КАЛЬЦИТРИОЛ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Г.С. Манасова, Н.В. Диденкул,  
С.В. Деришов, О.В. Жовтенко*

Одесский национальный медицинский  
университет МЗ Украины  
(г. Одесса, Украина)

**Резюме.** В статье представлены данные литературы о возможной роли витамина D (VD) и полиморфизма генов рецепторов витамина D (VDR) в патогенетических механизмах формирования различных осложнений беременности, связанных с внутриутробным инфицированием. Представлена информация о современном подходе к значимости системы витамин D / рецепторы VD в регуляции физиологических процессов, связанных с наличием рецепторов VD во многих органах и тканях организма. Особое внимание уделено наличию рецепторов кальцитриола непосредственно в органах репродуктивной системы, действие которых реализуется геномным и негеномным путем.

Важной является информация об участии витамина D в регуляции равновесия между специфическим и неспецифическим иммунитетом во время беременности, о регуляции и пролиферации иммунокомпетентных клеток, о наличии митохондриального фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) непосредственно в трофобласте и плаценте, где осуществляется внепочечный синтез активного метаболита VD. Показано, что кальцитриол может регулировать синтез антимикробных пептидов,

#### CALCITRIOL AND POLYMORPHISM OF THE GENE OF THE RECEPTOR VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF PERINATAL INFECTION (REVIEW)

*G.S. Manasova, N.V. Didenkul,  
S.V. Derishov, O.V. Zhovtenko*

Odessa National Medical University of the  
Ministry of Health of Ukraine.  
(Odessa, Ukraine)

**Summary.** The article presents literature data of the possible role of vitamin D (VD) and polymorphism of the gene of the vitamin D receptors (VDR) in the pathogenetic mechanisms of the formation of pregnancy complications associated with intrauterine infection. Information of the modern approach to the importance of the vitamin D / VD receptor system in the regulation of physiological processes associated with the presence of VD receptors in many organs and tissues is presented. Particular attention to the presence of calcitriol receptors directly in the organs of the reproductive system is paid, the action of which is realized in a genomic and non-genomic way.

Information about participation of vitamin D in the regulation of the balance between specific and nonspecific immunity during pregnancy, on the regulation and proliferation of immunocompetent cells, on the presence of mitochondrial enzyme 1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1) directly in the trophoblast and the placenta, where the extra-renal synthesis of the active metabolite VD is underlined. It is shown that calcitriol can regulate the synthesis of antimicrobial peptides, which play a key role in the innate immune response, and an increase calcitriol in the inflammatory focus as a protective reaction

которые играют ключевую роль во врожденном иммунном ответе, а повышение уровня кальцитриола в очаге воспаления рассматривается как протективная реакция. Основное действие кальцитриола на иммунную систему заключается в моделировании Т-клеточного иммунитета.

Представлены данные о возможных механизмах регуляции активности ряда цитокинов с про- и противовоспалительным эффектами в присутствии кальцитриола. Показано, что под влиянием кальцитриола в трофобласте усиливаются фагоцитоз и хемотаксис макрофагов с последующей активацией пептида кателицидина с антимикробным действием, а негативное действие провоспалительных цитокинов уменьшается. Отдельно представлена проблема иммунной адаптации организма женщины во время беременности в условиях недостаточности витамина D и полиморфизма генов, кодирующих VDR. Предполагается, что в условиях VD-дефицитного статуса вероятность реализации внутриутробного инфицирования увеличивается: не обходимо проведение дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** беременность; витамин D; рецепторы VD; полиморфизм генов; иммунная система.

**Контактна інформація:**

**Манасова Гульсим Серікбаївна** - д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології №2 Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Маршала Говорова, 28, м. Одеса, 65009, Україна.

**Контактний телефон:** +38 050 502 70 58.

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

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1600-5215>.

**Researcher ID:** Z-1550-2018

**Author ID (Scopus):** 57202890643

**Контактная информация:**

**Манасова Гульсим Серикбаевна** – д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 Одесского национального медицинского университета (г. Одесса, Украина)

**Контактный адрес:** ул. Маршала Говорова, 28, г. Одесса, 65009, Украина.

**Контактный телефон:** +38 050 502 70 58.

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

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1600-5215>.

**Researcher ID:** Z-1550-2018.

**Author ID (Scopus):** 57202890643

**Contact Information:**

**Gulsym Manasova** - PhD, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Odessa National Medical University (Odessa, Ukraine)

**Contact Address:** Marshal Govorov str., 28, 65009, Odessa, Ukraine.

**Contact phone:** +38 050 502 70 58.

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

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1600-5215>.

**Researcher ID:** Z-1550-2018.

**Author ID (Scopus):** 57202890643

is considered. The main effect of calcitriol on the immune system is to simulate T-cell immunity.

Data on possible mechanisms for regulating the activity of a cytokines with pro- and anti-inflammatory effects in the presence of calcitriol are presented. In the trophoblast under the influence of calcitriol phagocytosis and chemotaxis of macrophages are enhanced, by the following activation of the cathelicidin peptide with antimicrobial action, and the negative effect of proinflammatory cytokines is reduced. Separately, the problem of the immune adaptation of the pregnant woman's under the vitamin D deficiency status and polymorphism of genes encoding VDR is presented. It is assumed that under the VD-deficiency status, the probability of the intrauterine infection really increases: further research to refine the assumptions is needed.

**Key words:** Pregnancy; Vitamin D; VD receptors; Gene Polymorphism; Immune System.

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ З ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ /  
RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN THE PRACTICE OF NEONATOLOGY**УДК: 616.5-002-056.43-053.2-071-084  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.13КЛІНІЧНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ  
АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ:  
ЄВРОПЕЙСЬКЕ КЕРІВНИЦТВО 2018 РОКУ**Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
(м. Київ, Україна)

**Резюме.** У статті представлено огляд даних Європейського керівництва (2018) щодо профілактики atopічного дерматиту у дітей. Рекомендації було розроблено як спільний міждисциплінарний європейський проект, включаючи лікарів усіх відповідних дисциплін, а також пацієнтів. Це керівництво, засноване на консенсусі, беручи до уваги наявні докази від інших рекомендацій, систематичних оглядів та опублікованих досліджень. Згідно Європейським рекомендаціям (2018), запобігання реалізації та загострення atopічного дерматиту у немовлят і дітей неможливо без послідовних етапів виявлення специфічних і неспецифічних факторів ризику, виключення контакту з алергенами, відповідний одяг для дитини, дотримання дієтичних рекомендацій, гігієнічні процедури в оселі, базовий догляд за шкірою та терапія порушених бар'єрних функцій епідермісу, немедикаментозна пом'якшувальна терапія, очищення та купання дитини.

Використання Пенатен крему оптимально вписується в сучасні міжнародні правила догляду за шкірою у дітей з atopічним дерматитом. Поточний догляд за шкірою у таких дітей дуже важливий, так як звичайні засоби зовнішньої немедикаментозної терапії спрямовані в основному на купування гострих проявів захворювання. Саме в період між загостреннями зберігається у дитини значна сухість шкіри, луцення, відчуття стягування і розтріскування шкіри. Тому усунення цих проявів (згідно Європейським рекомендаціям, 2018) є важливою складовою профілактики та лікування АД у дітей, з чим допомагає справитися крем Пенатен компанії Johnson&Johnson.

**Ключові слова:** atopічний дерматит; діти; профілактика; Європейське керівництво; Пенатен.

Атопічний дерматит (АД, atopічна екзема, екзема, «нейродерміт» у німецькомовних країнах, ендогенна екзема, нейродерміт) за даними клінічної настанови – це запальне, хронічне чи хронічно рецидивуюче шкірне захворювання, яке часто зустрічається у сім'ях з іншими atopічними захворюваннями (бронхіальна астма та / або алергічний ринокон'юнктивіт) [1].

За даними літератури, АД є однією з найпоширеніших неінфекційних шкірних захворювань, яке зачіпає до 20% дітей та 2-8% дорослих у більшості країн світу [1]. У багатьох випадках АД починається на першому році життя, тоді як важкі випадки можуть зберігатися у дорослому віці. АД часто є першим кроком у розвитку інших atopічних захворювань, таких як алергічний ринокон'юнктивіт або астма та харчова алергія [1,2].

На сьогодні найбільш популярними клінічними патернами діагностики залишаються класичні - критерії Ханіфіна та Райкки. Патогномонічний лабораторний біомаркер для діагностики АД відсутній [2]. Найбільш типова особливість - підвищення сумарних чи алерген-специфічних Ig E рівнів у сироватці крові або виявлення Ig E-опосередкованої сенсibiliзації при шкірних пробах відсутня у всіх осіб, які страждають на АД; термін «внутрішній» (не-IgE-асоційований) АД був введений, щоб відрізнити останню групу від «зовнішніх» (IgE-асоційованих) форм АД. Суперечливість термінології триває до сьогодні та має практичні наслідки щодо запобігання стратегії управління АД [1, 2].

У патогенезі АД, окрім сильного генетичного впливу (80% - у монозиготних близнюків, 20% - у гетерозиготних близнюків), є й інші характерні

ознаки: 1) імунні відхилення шляху Т-хелпер 2 (Th2) на стадії ініціювання з наступним збільшенням продукування Ig E; 2) збільшення виробництва медіаторів з різних запальних клітин, недостатня функція шкірного бар'єру («суха шкіра») внаслідок аномального ліпідного обміну та утворення епідермальних структурних білків філагрін та інгібіторів протеаз; 3) аномальна мікробна колонізація патогенними мікроорганізмами, зокрема Staphylococcus aureus або Malassezia sp. (у порівнянні з стафілококовими епідерміцидами у нормальних осіб), а згодом підвищена чутливість до інфекції шкіри; 4) сильний психосоматичний вплив [1].

Після встановлення діагнозу АД наступний крок - визначення шляху оцінки об'єктивних ознак та суб'єктивних симптомів. У таблицях клінічних ознак відсутні суб'єктивні дані за сверблячку та порушення сну, тому для оцінки загальної тяжкості захворювання слід застосовувати композитні оцінки, які включають як ознаки, так і симптоми [3].

Так, у Європейських рекомендаціях (2018) пропонується використати класичну шкалу за складовим балом – «Оцінка atopічного дерматиту» (SCORAD), яка розроблена Європейською робочою групою з atopічного дерматиту (ETFAD) [4]. АД за SCORAD вище 50 вважається важким, тоді як значення SCORAD нижче 25 вважається м'яким АД [3, 5]. Модернізація шкали - SCORAD (PO-SCORAD), що орієнтована на пацієнта, є інструментом для оцінки ступеня тяжкості АД незалежно від лікаря, а результати добре співвідносяться з SCORAD [6]. Площа дерматиту та показник тяжкості (EASI) є лише оцінкою ознак, але не

суб'єктивних симптомів. Наступна шкала, що застосовується для пацієнтів з АД (РОЕМ) - це оцінка лише симптомів, які вимірюють суб'єктивні прояви, але не є об'єктивними ознаками при клінічному обстеженні. Глобальна оцінка дослідників (IGA) часто використовується, але це більш глобальна оцінка, ніж перевірена оцінка. На відміну від SCORAD, РОЕМ та EASI, вона базується на єдиній глобальній оцінці лише дослідника. Тому створена група НОМЕ - це ініціатива методологів, представників промисловості, пацієнтів та лікарів, які зацікавлені в оціночних результатах для АД, яка зробила значну роботу щодо рекомендацій інструментів для вимірювання раніше виявлених даних АД, таких як ознаки, симптоми, якість життя та тривалість [1, 7].

Слід зазначити, що більшість випадків АД можна вважати легкими, тоді як менше 10% пацієнтів страждають на важкі екзематозні ураження шкіри. Цей відсоток важких випадків, здається, вище у популяції дорослого АД [1,8].

Представлений огляд Європейського керівництва ґрунтується на консенсусі та базується на доказах літератури. Було досягнуто консенсусу серед призначених членів Європейської міждисциплінарної експертної групи (рис.1). Це оновлення реко-

ментацій 2012 року щодо atopічного дерматиту [8, 9]. Перша версія цієї рекомендації базувалась на національних рекомендаціях з Німеччини, доповіді НТ1, а також на документі про позицію EТFAD, які були порівняні та оцінені [10-12]. Колишній комітет визначив достатньо високий рівень доказовості щодо усіх ланок діагностики, спостереження, профілактики та лікування АД, який був представлено в основі першої версії Європейських рекомендацій щодо лікування atopічного дерматиту [8,9].

Для Європейського керівництва (2018) на основі консенсусу не проводилося систематичного аналізу літератури. Під час стартового засідання у Копенгагені в 2015 р. у групі експертів були визначені підгрупи авторів, які відповідали за проект конкретних розділів керівництва на підставі їх клінічної та наукової експертизи. Відповідно розбіжності між двома авторами були передані до керівного комітету. Підгрупи відповідали за пошук найкращих доступних доказів, їх підсумок та критичну оцінку для формування розроблених рекомендацій. Специфічні критерії включення або виключення для вибору доказів (таких як обмеження до певного дизайну дослідження) не були визначені, і авторам пропонувалося включати «найкращі наявні докази».

**(a) Treatment recommendation for atopic eczema: adult**

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with <sup>1</sup>
- Licensed indication are marked with <sup>2</sup>, off-label treatment options are marked with <sup>3</sup>

<b>SEVERE:</b> SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A <sup>2</sup> , short course of oral glucocorticosteroids <sup>2</sup> , dupilumab <sup>1,2</sup> , methotrexate <sup>3</sup> , azathioprin <sup>3</sup> , mycophenolate mofetil <sup>2</sup> ; PUVA <sup>1</sup> ; alitretinoin <sup>1,3</sup>
<b>MODERATE:</b> SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus <sup>2</sup> or class II or class III topical glucocorticosteroids <sup>2</sup> , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVAT), psychosomatic counseling, climate therapy
<b>MILD:</b> SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II <sup>2</sup> or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors <sup>2</sup> , antiseptics incl. silver <sup>2</sup> , silver coated textiles <sup>1</sup>
<b>BASELINE:</b> Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

**(b) Treatment recommendation for atopic eczema: children**

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with <sup>1</sup>
- Licensed indication are marked with <sup>2</sup>, off-label treatment options are marked with <sup>3</sup>

<b>SEVERE:</b> SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporine A <sup>3</sup> , methotrexate <sup>3</sup> , azathioprin <sup>3</sup> , mycophenolate mofetil <sup>1,3</sup>
<b>MODERATE:</b> SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus <sup>2</sup> or class II or class III topical glucocorticosteroids <sup>2</sup> , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm) <sup>1</sup> , psychosomatic counseling, climate therapy
<b>MILD:</b> SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II <sup>2</sup> or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors <sup>2</sup> , antiseptics incl. silver, silver coated textiles
<b>BASELINE:</b> Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Рис.1. Рекомендації лікування АД у дорослих та дітей.



Загальні заходи та стратегії запобігання (профілактики АД) у дітей та дорослих включають 1) визначення індивідуальних факторів тригера, що має вирішальне значення для управління АД і їх уникнення, дозволяє більш тривалий період ремісії чи тотального очищення симптомів; 2) діагностика генетичної схильності до надчутливої, сухої шкіри з дисфункцією бар'єру, яка в значній мірі відповідає вродженому іхтіозу, який не можна «вилікувати»; 3) виявлення запальних уражень шкіри, які можуть дуже добре лікуватись і зникати.

Рекомендації щодо запобігання реалізації АД повинні розрізняти первинні, вторинні та третинні профілактичні заходи. У представленому огляді ми нсамперед зупинимось саме на превентивних заходах щодо АД у новонароджених та немовлят.

Серед провокаційних чинників розвитку АД у дитини слід відрізнити специфічні та неспецифічні фактори. Всім відомі неспецифічні чинники: фактори та речовини з навколишнього середовища, які можуть дратувати чутливу шкіру дитини і викликати спалахи дерматиту. Вони можуть бути фізичними та механічними подразниками (наприклад, вовна, механічні травми епідермісу), хімічні речовини (кислоти, відбілювачі, розчинники, вода) або біологічні (алергени, мікроби, сеча, кал). Інформація про неспецифічні подразники та їх роль у загостренні АД є найважливішою передумовою для довгострокового управління дітей з АД. Тут також необхідно обговорити з батьками дитини адекватні процедури по догляду за шкірою та гігієнічні процедури. Доцільно вказати негативні наслідки впливу забруднювачів повітря, наприклад, тютюновий дим або летючі органічні сполуки у приміщенні та вихлопних газів у зовнішньому повітрі [13-15].

Специфічні чинники: аероалергени, які можуть викликати екзематозні ураження шкіри у сенсibilізованих дітей з АД, що пояснюється підвищеною проникністю шкіри для інгаляційних алергенів у пацієнтів з дефектами шкірного бар'єру [16]. Багато повітряно-активних алергенів, що викликають АД, походять від кліщів домашнього пилу (HDM) з виду *Dermatophagoides pteronyssinus* та *D. farinae*. Встановлено, що ферментативна активність основних кліщових алергенів знищує тісні з'єднання епітеліальних клітин у слизовій бронхів і, крім того, може погіршити функцію шкірного бар'єру у пацієнтів з АД [17].

Наступний специфічний чинник – епітелій тварин. Контакт з тваринами може призвести до погіршення симптомів шкіри. Певний час уникнення домашніх тварин було рекомендацією щодо первинної профілактики при atopії, але це було змінено таким чином: експозиція тваринного епітелію розглядається більшістю авторів як чинник ризику, тому її слід уникати [18, 19]. Немає доказів того, що собаки підвищують ризик розвитку АД у дітей. Останні дослідження показують, що собаки можуть навіть захищати від розвитку АД, можливо завдяки впливу непатогенних мікроорганізмів [20-22]. Якщо дитина чутлива до домашньої тварини та проявляє симптоми після контакту, уникнення чиннику є необхідним.

Окремо в Європейському керівництві (2018) вказується вплив бактерій на прогресування АД. Так, *Staphylococcus aureus* колонізує уражену шкіру дитини, виробляє позаклітинну протеазу, яка спричиняє розрив бар'єру в епідермісі й тим самим полегшує по-

глинання алергенів і специфічну сенсibilізацію [23].

Згідно Європейським рекомендаціям (2018) профілактичні заходи включають декілька послідовних етапів. Перший – дієтичні застереження. Харчова алергія діагностується приблизно у третини немовлят і дітей із середньою важкістю АД [24]. Серед харчових алергенів слід зазначити білки коров'ячого молока, курячого яйця, арахісу, сої, горіхів та риби, які провокують загострення у дітей з віком. Другий – вакцинація. Поширеним є неправильна уява про те, що діти з діагнозом АД повинні уникати рутинних щеплень. Немає жодних доказів того, що рекомендовані щеплення у дитячому та ранньому дитинстві впливають на розвиток АД або інших atopічних захворювань [25]. Всі діти, у яких діагностовано АД, повинні бути щеплені відповідно до місцевого або національного плану вакцинації. Вакцинації не слід вводити під час гострих спалахів - у цих випадках рекомендується провести двотижневу добре проведену терапію топічними кортикостероїдами (ТКС) з наступною нормальною процедурою вакцинації [25]. Третій - одяг та текстиль - контактні алергени. Гладкий одяг та уникнення дратівливих тканин і волокон мають важливе значення для уникнення первинного подразнення шкіри у новонароджених та немовлят [26]. Необхідно уникати занадто оклюзійного одягу, що викликає відчуття тепла. Слід також уникати контактних алергенів. Емульгатори, ароматизатори та консерванти є основними причинами контактної алергії на косметику. Крім того, існує декілька доказів того, що стратегією запобігання АД є вимивання домашнього пилу, що може зменшити вміст пилових кліщів в повітрі всередині приміщень, а отже - покращити стан шкіри при АД. Навесні та влітку експозиція пилу може загострювати АД у ділянках шкіри.

Таким чином, узагальнюючи існуючі докази, можна зробити висновки:

- 1) Запобігання пилу можна рекомендувати під час сезону пилу.
- 2) Коли класичні патч-тести позитивні, слід уникати відповідних контактних алергенів.
- 3) Всі діти з діагнозом АД повинні бути щеплені відповідно до національного плану вакцинації.

Наступним етапом запобіжних заходів АД у дітей є базовий догляд та терапія порушених бар'єрних функцій шкіри: немедикаментозна пом'якшувальна терапія, очищення та купання дитини.

Пом'якшувальна терапія та догляд за шкірою. Суха шкіра є однією з характерних симптомів АД. На даний час є наукові докази того, що в людини та у мишей прогенетично обумовлені аномалії шкірного бар'єру, які сприяють проникненню алергенів у шкіру з підвищеною прохідністю до подразнення та наступного шкірного запалення. Дефіцит філагрину є найбільш визначеною аномалією, що спричиняє дефіцит невеликих молекул, які зв'язуються з водою, що виникає внаслідок нормального катаболізму філагрину [27]. Крім того, відсутність міжклітинних ліпідів рогового шару та неадекватне співвідношення між сполуками (холестерином, есенціальними жирними кислотами, керамідами) спричиняє втрату води у транс епідермальному просторі, що призводить до мікрофізичування епідермісу. Порушення бар'єру призводить до запалення і дисбаланс протеаз-антипротеаз є ключовим проміжним кроком формування АД у дитині [28].

Очищення та купання.

Шкіра дитини повинна бути очищена ретельно, але обережно, щоб позбутися корок і механічно усунути бактеріальні забруднювачі у випадку суперінфекції бактеріями. Очищувальні засоби є з антисептиками або без них (тривалість дії антисептиків дуже обмежена, тому, мабуть, важливіше механічне чищення), вони не повинні викликати подразнення шкіри та бути представленими у вигляді низькоалергенних формул. У ванні (27-30°C) може проводитися додаткове очищення шкіри немовляти, після чого відбувається швидке полоскання. Коротка тривалість ванни (лише 5 хв.) та використання спеціального масла для ванни (2 останніх хвилини купання) спрямовані на уникнення зневоднення епідермісу. Спеціальні немедикаментозні пом'якшувачі переважно застосовують безпосередньо після ванни або душу після сухого просушування, коли шкіра дитини все ще злегка зволожена. Серед профілактичних засобів для догляду за ніжною шкірою дитини для пом'якшування, очищення та купання використовують шампуні, піни для ванни, мило, лосьйони (для очищення, зволоження), масла (для захисту, зволоження), присипки (для захисту), креми (для живлення). Дитяча косметика повинна бути зроблена тільки з якісної сировини, без аромату, всі інгредієнти дозволені до застосування в грудному і ранньому дитячому віці, пройти тести на безпеку і бути сертифікованими. Слід зазначити, що косметичні засоби необхідно застосовувати правильно. Так, масло повинне наноситися тонким шаром на проблемні зони в області складок шкіри. На всю поверхню тіла масло наноситься лише при наявності крупнопластинчастого лущення, при надмірній сухості шкіри. Крем або мазь також наноситься тонким шаром. Застосовуючи косметичні засоби, необхідно враховувати реакцію дитини на них і склад препарату.

Серед чисельних засобів дитячої косметики для догляду за чутливою, ніжною шкірою немовлят та профілактики АД усім міжнародним вимогам відповідає крем Пенатен - продукт відомої компанії Johnson&Johnson. Крем Пенатен дозволено використовувати з перших днів життя, під підгузок, як бар'єрний препарат, що дозволяє захистити шкіру дитини від зовнішнього впливу і мінімізувати тертя і шорсткість шкіри.

Крем Пенатен має високий профіль ефективності та безпеки. До складу крему входять вазелін, оксид цинку, ланолін, тальк, пантенол, екстракт і гідролат гамамелісу, алантоїн, і кожен елемент має свою точку програми. На підставі складу крему Пенатен можна стверджувати, що даний продукт відповідає критеріям, визначеним для косметичної пасти, оскільки він містить більше 10% оксиду цинку і тальку. Він містить вазелін як оклюзійний інгредієнт і ланолін як пом'якшувальний компонент. Продукт являє собою гомогенну, дуже в'язку, тягучу мазь на основі оксиду цинку кольору слонов'ячої кістки. Під час нанесення цього продукту утворюється білий шар. Завдяки складу препарату і тому, що він призначений для нанесення на шкіру, білий шар добре видно споживачам.

Крем Пенатен забезпечує 3-х фазний захист шкіри у дитини: 1. При застосуванні під підгузок: заспокоює роздратовану шкіру і сприяє нормалізації почервонілої шкіри.

2. При впливі рідини - захищає від промокання: не допускає контакту вологи зі шкірою дитини. 3.

Захист шкіри від подразнення: залишає видимий захисний бар'єр на шкірі на довгий час.

Ефективність крему Пенатен була підтверджена численними клінічними дослідженнями з 80-х років ХХ сторіччя. При вивченні аплікаційних шкірних проб у 50 дорослих зі здоровою шкірою (Dermatest, червень 2004 року) було зафіксовано відсутність первинного подразнення або алергічної гіперчутливості, а також позитивна реакція шкіри через 48 годин і 72 години, що підтвердило висновки щодо безпеки крему Пенатен для щоденного застосування. При проведенні 6-ті тижневого тесту на безпеку використання у 50 немовлят і дітей від 2 місяців до 4 років (дослідження 1988 року) не спостерігалось жодного випадку появи роздратування, подразнення шкіри та будь-якої алергічної реакції.

Протизапальна та заспокійлива дія крему доведена дослідженням протизапального ефекту (УФ-модель) у 1993 році. За допомогою УФ-опромінення викликали еритему на шкірі передпліччя у 10 добровольців. Досліджуваний продукт наносили на уражену ділянку шкіри. Для порівняння ще одна еритема залишалася необробленою. Через 3 год, 6 год, 9 год, 24 год і 48 год проводили вимірювання кольору шкіри (почервоніння та її інтенсивність) і циркуляції капілярної крові під ураженою ділянкою шкіри для спостереження за розвитком еритеми. Пенати крем забезпечував значуще прискорення загоєння в порівнянні з необробленими ураженими ділянками шкіри.

Ефективність та безпечність Пенатен крему при захисті шкіри від вологості та агресивної дії сечі під підгузком на протязі 12 годин доведено клінічним дослідженням 1995 року. Досліджуваний продукт наносили на шкіру передпліччя 10 добровольцям (на ділянку шкіри площею 10 см<sup>2</sup>). Через 2 год, 4 год, 9 год і 12 год на шкіру поміщали циліндр, наповнений розчином NaOH (гідроксиду натрію). Кількість NaOH, яке нейтралізоване нейтралізуючою здатністю шкіри, являє собою вимір для оцінки ефективності застосовуваного продукту щодо захисту шкіри. Оскільки Пенатен крем утворює щільний шар на шкірі, нейтралізувалася лише невелика частина NaOH. Наступне дослідження у 4 внутрішньокорпоративних груп споживачів Пенатену (по 100, 92, 96 і 79 матерів) протягом 4 тижнів використання Пенатену крему у немовлят під підгузки відзначили дуже добрий та добрий захисний ефект відповідно 88, 93, 94 і 87% учасників експерименту.

Окремо слід зупинитися на кремі Пенатен SOS с декспантенолом. Як відомо, місцеве застосування декспантенола широко використовується з метою догляду за шкірою і для лікування різних дерматологічних захворювань, в тому числі АД, оскільки він стимулює регенерацію шкіри і сприяє загоєнню ран. Переваги цього крему – унікальне поєднання пом'якшувальних та зволожувальних інгредієнтів. Він не містить речовин, які мають запах, барвників і консервантів. Містить високоякісне дитяче масло - високоочищений пом'якшувальний засіб. З особливо високим рівнем пантенола / містить 4,3% Д-пантенола. Захищає і заспокоює почервонілу і роздратовану шкіру з самих перших тижнів життя. Вітамін Е і активний інгредієнт ромашки додатково допомагають полегшити запалення. Ідеально підходить також в якості захисного крему, для легкої засмаги.

Таким чином, Європейське керівництво було роз-

роблено як спільний міждисциплінарний європейський проект, включаючи лікарів усіх відповідних дисциплін, а також пацієнтів. Це керівництво, засноване на консенсусі, беручи до уваги наявні докази від інших рекомендацій, систематичних оглядів та опублікованих досліджень. Згідно Європейської рекомендації (2018), запобігання реалізації та загострення АД у немовлят і дітей неможливо без послідовних етапів виявлення специфічних і неспецифічних факторів ризику, виключення контакту з алергенами, використання відповідного одягу для дитини, дотримання дієтичних рекомендацій, гігієнічних процедур в оселі та базового догляду за шкірою, терапії порушених бар'єрних функцій епідермісу із застосуванням немедикаментозної пом'якшувальної терапії, очищення та купання дитини.

Використання Пенатен крему оптимально вписується в сучасні міжнародні правила догляду за

шкірою у дітей з АД. Поточний догляд за шкірою у таких дітей є дуже важливим, оскільки звичайні засоби зовнішньої немедикаментозної терапії спрямовані переважно на купування гострих проявів захворювання. Саме в період між загостреннями зберігається у дитини сильна сухість шкіри, лущення, відчуття стягування і розтріскування шкіри. Тому усунення цих проявів (згідно Європейським рекомендаціям, 2018) - важлива складова в профілактиці та лікуванні АД у дітей, з якою допомагає справитися крем Пенатен компанії Johnson&Johnson.

**Джерело фінансування.** Стаття опублікована за фінансової підтримки компанії Johnson&Johnson.

**Конфлікт інтересів.** Автори статті співпрацюють з компанією Johnson&Johnson.

### Література

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen Zaech S, Deleuran M, Fink Wagner A, et al. Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Dermatologie and Venereologie*. 2018;32(5):657-82. doi:10.1111/jdv.14891
2. Arasi S, Corsello G, Villani A, Pajno GB. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. *Italian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2018[cited 2018 Dec 29];44:80. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-018-0519-4> doi: 10.1186/s13052-018-0519-4.
3. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729-47. doi: 10.1111/jdv.13599.
4. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.
5. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195(1):10-9. doi: 10.1159/000245677.
6. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient Oriented SCORAD (POSCORAD): a new self assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*. 2011;66(8):1114-21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02577.x.
7. Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Roekevisch E, et al. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy*. 2012;67(9):1111-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02874.x.
8. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(9):1176-93. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04636.x
9. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045-60. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.
10. Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Fölster-Holst R, Friedrichs F, et al. Atopic dermatitis: S2 guidelines. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2009[cited 2018 Dec 5];7(1):S1-S46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1610-0387.2009.06972.x> doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.06972.x.
11. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* [Internet]. 2000[cited 2018 Dec 28];4(37). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK260243/>
12. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(3):317-28. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x.
13. Eberlein König B, Przybilla B, Kuhl P, Pechak J, Gebefügi I, Kleinschmidt J, et al. Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(1):141-3. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70212-X.
14. Huss Marp J, Eberlein König B, Breuer K, Mair S, Ansel A, Darsow U, et al. Influence of short term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:338-45. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02448.x
15. Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):478-85. doi: 10.1111/pai.12543.
16. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):336-49. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010.
17. Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int*. 2011;60(1):25-35. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0273.
18. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:1-34. doi: 10.1159/000323290.
19. Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013[cited 2018 Dec 27];132(3):616-22.e7. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)00600-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)00600-3/fulltext) doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.009.
20. Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy*. 2011;66(2):206-13. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02464.x.
21. Lappalainen MH, Huttunen K, Roponen M, Remes S, Hirvonen MR, Pekkanen J. Exposure to dogs is associated with a decreased tumour necrosis factor alpha producing capacity in early life. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(10):1498-506. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03566.x.

22. Thorsteinsdottir S, Thyssen JP, Stokholm J, Vissing NH, Waage J, Bisgaard H. Domestic dog exposure at birth reduces the incidence of atopic dermatitis. *Allergy*. 2016;71(12):1736-44. doi: 10.1111/all.12980.
23. Kettleson EM, Adhikari A, Vesper S, Coombs K, Indugula R, Reponen T. Key determinants of the fungal and bacterial microbiomes in homes. *Environ Res*. 2015;138:130-5. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.003.
24. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* [Internet]. 1998[cited 2018 Jan 12];101(3):E8. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/101/3/e8> doi: 10.1542/peds.101.3.e8.
25. Wollenberg A, Vogel S, Renner ED. Vaccinations with atopic dermatitis and other chronic inflammatory skin diseases. *Hautarzt*. 2010;61(11):985-93. doi: 10.1007/s00105-010-2019-3.
26. Thomas KS, Bradshaw LE, Sach TH, Batchelor JM, Lawton S, Harrison EF, et al. Silk garments plus standard care compared with standard care for treating eczema in children: a randomised, controlled, observer blind, pragmatic trial (CLOTHES Trial). *PLoS Med*[Internet]. 2017[cited 2018 Jan 12];14(4):e1002280. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002280> doi: 10.1371/journal.pmed.1002280.
27. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss of function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-6. doi: 10.1038/ng1767.
28. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis like lesions through PAR2 mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med*. 2009;206(5):1135-47. doi: 10.1084/jem.20082242.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ  
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА  
У ДЕТЕЙ: ЕВРОПЕЙСКОЕ  
РУКОВОДСТВО 2018 ГОДА**

*Т. К. Знаменская, О. В. Воробьева*

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

**Резюме.** В статье представлен обзор данных Европейского руководства (2018) по профилактике атопического дерматита у детей. Рекомендации были разработаны как общий междисциплинарный европейский проект, включая врачей всех соответствующих дисциплин, а также пациентов. Это руководство, основанное на консенсусе, учитывая имеющиеся доказательства от других рекомендаций, систематических обзоров и опубликованных исследований. Согласно Европейским рекомендациям (2018), предотвращение реализации и обострения атопического дерматита у младенцев и детей невозможно без последовательных этапов выявления специфических и неспецифических факторов риска, исключение контакта с аллергенами, соответствующую одежду для ребенка, соблюдение диетических рекомендаций, гигиенические процедуры в доме и базовый уход за кожей и терапия нарушенных барьерных функций эпидермиса немедикаментозная смягчающее терапия, очистки и купания ребенка.

Использование Пенатен крема оптимально вписывается в современные международные правила ухода за кожей у детей с атопическим дерматитом. Текущий уход за кожей у таких детей очень важен, так как обычные средства внешней немедикаментозной терапии направлены в основном на купирование острых проявлений заболевания. Именно в период между обострениями сохраняется у ребенка сильная сухость кожи, шелушение, чувство стягивания и растрескивание кожи. Поэтому устранение этих проявлений (согласно

**CLINICAL APPROACHES  
TO THE PREVENTION OF ATOPIC  
DERMATITIS CHILDREN: EUROPEAN  
GUIDELINES 2018**

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

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

**Summary.** The article presents an overview of data from the European guidelines (2018) on the prevention of atopic dermatitis in children. This guideline was developed as a joint interdisciplinary European project, including physicians from all relevant disciplines as well as patients. It is a consensus-based guideline, taking available evidence from other guidelines, systematic reviews and published studies into account. According to the European recommendations (2018), prevention and exacerbation of atopic dermatitis in infants and children is impossible without the successive stages of identifying specific and non-specific risk factors, avoiding contact with allergens, appropriate clothing for the child, adherence to dietary recommendations, hygiene in the home and basic skin care and therapy of impaired barrier functions of the epidermis, non-drug mitigating therapy, cleaning and bathing a child.

Using Penaten cream optimally fits into modern international rules for skin care in children with atopic dermatitis. The current skin care for these children is very important, since the usual means of external non-drug therapy are mainly aimed at stopping the acute manifestations of the disease. It is during the period between exacerbations that the child has strong dry skin, peeling, a feeling of tightening and cracking of the skin. Therefore, the elimination of these manifestations (according to European recommendations, 2018) is an important component in the prevention and treatment of blood pressure in children, which Penaten of Johnson & Johnson helps to cope with.

Европейским рекомендациям, 2018) важная составляющая в профилактике и лечении АД у детей, с которой помогает справиться крем Пенатен компании Johnson&Johnson.

**Ключевые слова:** атопический дерматит; дети; профилактика; Европейское руководство; Пенатен.

**Контактна інформація:**

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)  
Спеціальність: Неонатологія. Педіатрія. Науковий напрямок: Фізіологія та патологія дітей неонатального періоду та перших років життя.

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

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

**Воробйова Ольга Володимирівна** - д.мед.н., провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України  
**Контактна адреса:** 04050, Україна, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8

**Контактний телефон:** (044) 483-80-67  
**E-mail:** ipag@amnu.gov.ua

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

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова, 2019

**Key words:** Atopic Dermatitis; Children; Prevention; European Guidelines; Penathen.

**Контактная информация:**

**Знаменская Татьяна Константиновна** - Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)  
Специальность: Неонатология. Педиатрия. Научное направление: Физиология и патология детей неонатального периода и первых лет жизни.

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

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

**Воробьева Ольга Владимировна** - д.мед.н., ведущий научный сотрудник отделения неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины"  
**Контактный адрес:** 04050, Украина, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

**Контактный телефон:** (044) 483-80-67  
**E-mail:** ipag@amnu.gov.ua

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

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К.Зnamenska, О.В. Vorobiova, 2019

**Contact Information:**

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

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

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>  
**Contact address:** Rybalskaya st., 11/ 44, Kiev, 01011, Ukraine.

**Contact phone:** +380674038120  
**E-mail:** tkznamenska@gmail.com

**Vorobiova Olga** - MhD, leading scientific specialist Department of Neonatology  
**Contact address:** 04050, Ukraine, Kyiv, P. Mayborody str., 8

**Contact phone:** (044) 483-80-67

**e-mail:** ipag@amnu.gov.ua

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

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Надійшло до редакції 10.12.2018  
Підписано до друку 25.02.2019

УДК: 616.24-008.4-085.23-053.31  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.14

**Т. К. Знаменська, Д. О. Добрянський,  
О. В. Воробйова**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології  
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
(м. Київ, Україна),  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького  
(м. Львів, Україна)

ЛІКУВАННЯ РЕСПІРАТОРНОГО  
ДИСТРЕС-СИНДРОМУ  
У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ  
ЕКЗОГЕННИМ СУРФАКТАНТОМ  
(ПОРАКТАНТОМ АЛЬФА):  
КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Резюме.** Респіраторний дистрес-синдром (РДС) – це гостре захворювання легень, яке виникає переважно в недоношених новонароджених внаслідок дефіциту легеневого сурфактанту і незрілості дихальної системи. Його симптоми з'являються невдовзі після народження, а клінічний перебіг за відсутності лікування супроводжується погіршенням стану протягом перших 2 днів життя.

Незважаючи на удосконалення і підвищення ефективності профілактики і лікування РДС, це захворювання залишається важливою причиною смерті новонароджених. Відповідно до європейських даних летальність, пов'язана з РДС, може досягати 10 %, а за останніми даними офіційної статистики США це захворювання посідає 8 рангове місце серед найважливіших причин смерті дітей першого року життя.

За даними офіційної статистики з акушерських стаціонарів частота РДС в Україні у 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей. Від ускладнень, пов'язаних з цим захворюванням, насамперед ВШК, помирає основна частка пацієнтів у сучасних вітчизняних відділеннях інтенсивної терапії новонароджених.

Клінічні рекомендації містять розділи, присвячені етіології, патогенезу, клініці, антенатальній профілактиці РДС з рекомендаціями щодо стабілізації стану передчасно народженої дитини в пологовому приміщенні далі, у відділенні інтенсивної терапії. Окремо розглядаються питання метаболізму сурфактанту, значення вибору препаратів і правильної дози сурфактанту, практичні рекомендації з його використання, показань, підготовки до застосування і технік введення з урахуванням міжнародної доказової бази даних ефективності і переваг препарату екзогенного сурфактанту (порактанта альфа).

Клінічні рекомендації розроблені для лікарів-неонатологів, дитячих анестезіологів та лікарів-інтернів з метою покращення якості надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з ризиком виникнення або наявним РДС; оптимізації методик медичного супроводу таких дітей; зниження захворюваності, зменшення частоти ускладнень і смертності передчасно народжених дітей з РДС.

**Ключові слова:** респіраторний дистрес-синдром, профілактика, діагностика, лікування, сурфактант, недоношені новонароджені.

## Вступ

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) – це гостре захворювання легень, яке виникає переважно в недоношених новонароджених внаслідок дефіциту легеневого сурфактанту і незрілості дихальної системи. Його клінічні симптоми з'являються невдовзі після народження, а клінічний перебіг за відсутності лікування супроводжується погіршенням стану протягом перших 2 днів життя. Історична назва цього захворювання – «хвороба гіалінових мембран».

Незважаючи на удосконалення і підвищення ефективності профілактики і лікування РДС, це захворювання залишається важливою причиною смерті новонароджених. Відповідно до європейських даних летальність, пов'язана з РДС, може досягати 10 %, а за останніми даними офіційної статистики США це захворювання посідає 8 рангове місце серед найважливіших причин смерті дітей першого року життя.

Тяжкий перебіг РДС (тяжкі дихальні розлади, 3-4 рентгенологічні стадії захворювання, потреба неодноразового введення сурфактанту, ШВЛ тощо) визначає істотно вищий ризик виникнення таких ускладнень, як внутрішньошлункові крововилив, відкриття артеріальної протоки, легенева кровотеча, бронхолегенева дисплазія, пневмоторакс тощо).

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) переважно виникає у недоношених новонароджених. Це захворювання діагностується приблизно у 15 % усіх дітей з малою масою при народженні. Захворюваність зростає зі зменшенням гестаційного віку. РДС може траплятися також і у доношених дітей, які страждали внутрішньоутробно або під час пологів, або народились шляхом елективного кесарського розтину до досягнення 39 тиж вагітності. Захворювання частіше виникає у хлопчиків. Використання сучасних методів профілактики і лікування цього захворювання у розвинених країнах зменшили летальність до <10 %.

Частота виникнення РДС залежно від гестаційного віку:

- термін гестації 23-25 тиж - 91%;
- термін гестації 26-27 тиж - 88%;
- термін гестації 28-29 тиж - 74 %;
- термін гестації 30-31 тиж - 52%.

За даними офіційної статистики з акушерських стаціонарів частота РДС в Україні у 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей. Від ускладнень, пов'язаних з цим захворюванням, насамперед ВШК, помирає основна част-

ка пацієнтів у сучасних вітчизняних відділеннях інтенсивної терапії новонароджених.

### Цілі та завдання методичних рекомендацій:

- Покращення якості надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з ризиком виникнення або прогресування РДС.
- Оптимізація методик медичного супроводу недоношених новонароджених з ризиком виникнення або прогресування РДС.
- Зниження частоти захворюваності, розвитку ускладнень і смертності недоношених новонароджених з ризиком виникнення або прогресування РДС.

## Розділ 1.

### Профілактика розвитку РДС. Патогенез.

#### Основна тактика

##### 1.1. Антенатальна допомога

1. Матерів з високим ризиком передчасних пологів у терміні вагітності < 28-30 тиж слід переводити до перинатальних центрів, персонал яких має досвід надання медичної допомоги новонародженим з РДС (доказовість С1).

2. Один курс антенатальних кортикостероїдів слід пропонувати всім жінкам з підвищеним ризиком передчасних пологів, починаючи від моменту, коли дитина вважається потенційно життєздатною, до повних 34 тиж гестації (доказовість А1).

3. Один повторний курс антенатальних стероїдів може бути доцільним, якщо після першого курсу минуло 1-2 тиж, а термін гестації на момент виникнення нових акушерських показань до народження становить <32-34 тиж (доказовість А2).

4. Потреба застосування антенатальних стероїдів також може розглядатися у випадках кесарського розтину (КР) без пологової діяльності до 39 тиж гестації (доказовість В2). Проте, має існувати чітка медична причина для раннього КР, а елективні КР не слід робити, якщо термін гестації є меншим 39 тиж.

5. У випадках пізніх передчасних пологів необхідність призначення курсу антенатальних стероїдів також може розглядатися за умови, що відсутні ознаки хоріоамніоніту (доказовість С2). Однак, на сьогодні відсутні докази довгострокової безпеки такого втручання.

6. У жінок з клінічними симптомами передчасних пологів слід розглядати потребу вимірювання довжини шийки матки і визначення рівня фібрoneктину, щоби підтвердити діагноз передчасних пологів, запобігти непотрібній госпіталізації, а також застосуванню токолітичних препаратів і/або антенатальних стероїдів (доказовість В2).

7. Слід розглядати необхідність короткострокового застосування токолітичних препаратів у випадках ранніх передчасних пологів, щоби сприяти завершенню повного курсу антенатальних кортикостероїдів і/або транспортуванню вагітної/роділлі до перинатального центру (доказовість В1).

##### 1.2. Рекомендації щодо стабілізації стану передчасно народженої дитини в пологовому приміщенні

Обов'язкові дії:

1. Залучати до складу реанімаційної бригади лікарів відділення інтенсивної терапії новонаро-

джених, а за відсутності такого відділення в установі, – неонатолога(ів) з навичками інтубації трахеї.

2. Передбачити необхідність використання набору обладнання для розширеної реанімаційної допомоги (Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і після реанімаційна допомога новонародженим в Україні» наказ МОЗ України від 28.03.2014 № 225).

3. За наявності самостійного дихання відтермінувати перетискання пуповини до 60 с після народження.

4. Забезпечити адекватний тепловий захист. Температура повітря в пологовому приміщенні (суміжній кімнаті, де надають допомогу дитині) має перевищувати 25°C. Щоби знизити ризик гіпотермії під час надання початкової допомоги дітям з терміном гестації < 28 тиж, слід застосовувати поліетиленові мішки або оклюзійне обгортання прозору плівкою під джерелом променевого тепла. Необхідно також уникати перегрівання передчасно народженої дитини під джерелом променевого тепла, використовуючи сервоконтроль температури тіла протягом перших 10 хв надання допомоги.

5. Приєднати датчик пульсоксиметра до правого зап'ястя (долоні) недоношеної дитини відразу після народження.

6. За наявності самостійного дихання починати стабілізацію стану дитини за допомогою СРАР через маску або носові канюлі, використовуючи тиск щонайменше 6 см H<sub>2</sub>O.

7. За відсутності самостійного дихання або наявності брадикардії обережно «наповнювати» (вентилювати) легені з піковим тиском на вдиху (PIP) 20-25 см H<sub>2</sub>O через маску з наступним застосуванням СРАР після відновлення самостійного дихання.

8. Концентрацію кисню, яку використовують під час реанімації, потрібно контролювати за допомогою змішувача. Початкова концентрація кисню для дітей з терміном гестації < 28 тиж становить 30 %, а для новонароджених 28-32 тиж – 21-30 %; потребу збільшувати або зменшувати концентрацію кисню слід визначати за даними пульсоксиметрії, яку розпочинають відразу після народження.

9. Якщо стан дитини не покращився після ШВЛ через маску/канюлі, слід інтубувати трахею. Значно недоношеним немовлятам, які в комплексі стабілізаційних заходів потребують інтубації трахеї, слід вводити сурфактант.

Бажані дії:

1. Переводити немовля з пологового приміщення в палату, не перериваючи СРАР під час транспортування, і продовжувати СРАР в палаті.

##### 1.3. Діагноз РДС у недоношеної новонародженої дитини встановлюють на підставі таких ознак:

1) поява клінічних симптомів дихальних розладів в перші 6 год життя,

2) потреба призначати додатковий кисень, щоби підтримати рівень насичення гемоглобіну киснем (SpO<sub>2</sub>) > 90 % або PaO<sub>2</sub> > 50 мм рт. ст. (> 6,6 кПа);

3) рентгенографічні дані:

- дифузний сітчасто-зернистий рисунок (1 стадія),

- розтягнення проксимальних бронхів на тлі зниженої прозорості легеневих полів (видимі повітряні контури бронхіального дерева [«бронхо-

грама] виходять за межі тіні серця) (2-3 стадії),  
 - нечіткі або відсутні границі серця (3-4 стадії),  
 - зменшення дихального об'єму (2-4 стадії),  
 - «білі» легені (4 стадія).

#### 1.4. Етіологія і патогенез РДС

Основною причиною виникнення РДС є дефіцит легеневого сурфактанту, що виникає внаслідок невідповідності між його споживанням і продукцією. Сурфактантна недостатність спричинюється, насамперед, незрілістю пневмоцитів II типу, що характерно для новонароджених дітей з гестаційним віком менше 34 тиж. Первинний дефіцит сурфактанту, однак, може бути пов'язаним не лише з передчасним народженням немовляти, але і з негативним впливом перинатальних чинників ризику, насамперед, перинатальної гіпоксії, що призводить до ацидозу, ішемії легень й ураження клітин, які продукують сурфактант. Синтез сурфактанту може порушуватись також внаслідок гіповолемії (гіперперфузії легень) будь-якого походження. Сучасні дані свідчать, що певну роль у виникненні цього захворювання можуть відігравати генетичні фактори.

Чинниками ризику недостатньої продукції або інактивації сурфактанту незалежно від терміну гестації також є діабет або хоріоамніоніт у матері, народження без пологової діяльності (кесарський розтин), гіпотермія новонародженого, вдихання високих концентрацій кисню, механічне ушкодження легень під час первинної реанімації і в перші години надання допомоги (баро-, волком- або ателектотравма).

Недостатня кількість сурфактанту в легенях новонароджених не може забезпечити формування потрібної функціональної залишкової ємності легень (ФЗЄЛ), спричинює розвиток ателектазів, зменшення активної альвеолярної поверхні та податливості легень, що погіршує газообмін у легенях. Прогресуючому розвитку ателектазів також сприяють відносно висока податливість грудної клітки, а також загальна структурна незрілість легеневої тканини.

Розвиток захворювання супроводжується підвищенням проникності альвеолярних капілярів, вторинним ураженням сурфактантної системи і формуванням гіалінових мембран. Утворення гіалінових мембран, що відбувається внаслідок потрапляння білків на поверхню альвеол, є радше маркером, ніж суттєвою патологічною ознакою хвороби. Цей процес не є специфічним для РДС новонароджених і може супроводжувати розвиток пневмоній, гострого РДС, серцевої недостатності, ниркової недостатності, а також бути наслідком отруєнь токсичними газами тощо.

#### Розділ 2.

##### Метаболізм сурфактанту. Значення вибору правильної дози сурфактанту

Сурфактантна терапія відіграє важливу роль у наданні допомоги новонародженим з РДС. Розробка препаратів сурфактанту створила прорив в лікуванні передчасно народжених дітей з РДС, значно зменшивши неонатальну смертність на початку 80-років.

У чому ж полягає особливість сурфактанту і

чому він такий важливий з точки зору його метаболізму?

Сурфактант є унікальною фосфоліпідною речовиною, яка вкриває поверхню термінальних відділів дихальних шляхів, утримуючою стабільність альвеол шляхом зниження поверхневого натягу. Сурфактант продукується альвеолоцитами II типу [3]. Основу сурфактанту (90 %) становлять ліпіди (переважно дипальмітоїлфосфатидилхолін) та білки, серед яких найбільш важливі SP-B та SP-C, які відповідають за розподіл сурфактанту на поверхні альвеол. У передчасно народжених дітей з РДС продукується менша кількість сурфактанту з меншим вмістом дипальмітоїлфосфатидилхоліну, фосфатидилгліцеролу та сурфактантних білків, ніж у сурфактанті зрілих легень [2]. У легенях дітей, які померли від РДС, вміст сурфактанту становив 0-10 мг/кг, і він був інактивованим білками [1].

Таким чином, сурфактант недоношених новонароджених є «незрілим» за своїм складом і біофізичними властивостями, і він швидко інактивується під впливом численних чинників [2].

Слід зазначити, що процес метаболізму сурфактанту також досить складний та істотно впливає на відповідь дитини на терапію РДС. Сурфактант звичайно поглинається макрофагами і метаболізується або повертається у пневмоцити II типу для переробки і секреції нового сурфактанту. Відомо, що дитині з РДС потрібно декілька днів, щоби збільшити пул сурфактанту шляхом ендogenous синтезу і секреції, оскільки ці процеси відбуваються дуже повільно. Терапія сурфактантом дуже швидко збільшує його альвеолярний пул, оскільки екзогенний сурфактант не лише відразу зменшує поверхневий натяг в альвеолах і запобігає їх спаданню, але і використовується для синтезу ендogenous сурфактанту [4]. Саме тому так важливо своєчасно ввести адекватну дозу сурфактанту.

Особливе місце в метаболізмі сурфактанту посідає процес його інактивації. Наявність «світлого проміжку» до появи клінічних ознак РДС у деяких новонароджених дало можливість передбачити, що функція сурфактанту протягом короткого часу є достатньою для забезпечення прийняттого газообміну [5]. Але насправді функція сурфактанту стає недостатньою в результаті її пригнічення з наростанням дихальної недостатності. *In vitro* функцію сурфактанту порушують білки плазми, продукти ушкодження легень, вільні радикали, білірубін тощо [6].

Оскільки у клінічній практиці використовують відносно великі дози сурфактантів, які повільно метаболізуються, одноразового введення адекватної дози сурфактанту має бути достатньо для ефективного лікування РДС. Результати досліджень свідчать, що новонароджені діти, які потребують більше однієї дози сурфактанту або недостатньо реагують на його введення, мають ушкоджені легені, що призводить до інактивації сурфактанту і робить неможливою його ефективну ендogenous продукцію з використанням введеного екзогенного препарату [2].

Ступінь зрілості легень для конкретного гестаційного віку має велике значення. Чим менший ступінь зрілості легень, тим легше порушується функція ендogenous сурфактанту, і це пов'язано



з нижчим вмістом у ньому білків і фосфоліпідів.

Лікувальне введення сурфактанту (наявні клінічні симптоми РДС) найчастіше здійснюється вже за наявності патофізіологічних процесів у легенях (запалення, дефіцит сурфактанту, порушення перфузії, ателектази, просякання плазми у просвіт альвеол тощо), які впливають на ефективність сурфактантної терапії.

Проведені дослідження продемонстрували, що введення порактанту альфа в дозі 200 мг/кг значно подовжує період напіввиведення дипальмітоїлфосфати-дилхоліну (ДПФХ) [7]. Так, якщо застосовувати порактант альфа в дозі 100 мг/кг, період напіввиведення ДПФХ становить 15 годин, а у разі введення дози 200 мг/кг – 32 години. А це означає, що введення початкової дози 200 мг/кг дає можливість набагато швидше запустити шлях ендogenous синтезу сурфактанту і запобігти повторним введенням.

### 2.1. Препарати сурфактанту

Перелік сурфактантів, які наразі доступні в Європі, тваринного походження (які раніше називалися природними) є ефективнішими у зниженні частоти синдромів витоку повітря з легень і смертності, ніж старі синтетичні (безбілкові) препарати, що містять лише фосфоліпіди.

Новим, апробованим у клінічних умовах, синтетичним препаратом сурфактанту, який містить білок, став люцинантант. Його білковий компонент (синапультид) імітує дію сурфактантного протеїну В (SP-B). Він є ефективнішим за старі безбілкові синтетичні сурфактанти, не поступається сурфактантам тваринного походження, але не зареєстрований в Європі, знятий з реєстрації у США і на сьогодні не використовується у клінічній практиці. Ефективність і безпека нового синтетичного сурфактанту, що містить аналоги SP-B і SP-C, у даний час оцінюються в клінічних дослідженнях.

Порівняння сурфактантів тваринного походження довело відмінності у клінічній ефективності.

Слід зазначити, що згідно з міжнародною класифікацією лікарських засобів ВООЗ АТС/ДДД для легеневих сурфактантів тваринного походження визначеною міжнародною непатентованою назвою є Natural phospholipids – Природні фосфоліпіди, код R07AA02.

## Розділ 3.

### Рекомендації щодо застосування сурфактанту

Препарат Куросурф (порактант альфа) був зареєстрований в Європі у 1992 р. і вже понад 25 років широко використовується для лікування РДС у новонароджених по всьому світу. Це натуральний сурфактант, виділений з легень свині. На сьогоднішній день цей препарат сурфактанту містить найбільшу концентрацію фосфоліпідів в одиниці об'єму і може застосовуватися в дозі 200 мг/кг [9,10]. Саме можливість застосування порактанту альфа в початковій дозі 200 мг/кг надає значну перевагу Куросурфу з точки зору ефективності, а саме забезпечення менших летальності та частоти ускладнень, а також зменшення кількості повторних уведень.

#### 3.1. Підготовка до застосування препарату Куросурф

Перед введенням флакон слід підігріти до кімнатної температури, після чого обережно перевер-

нути без струшування, щоб отримати гомогенну суспензію. Видаливши корок, набрати суспензію із флакона у стерильний шприц за допомогою стерильної голки діаметром щонайменше 20G. Невикористані залишки препарату не можна зберігати для подальшого застосування і вони підлягають утилізації [8].

Препарат має вводитись лише в умовах стаціонару лікарями, які мають навички і досвід інтубації трахеї, дихальної підтримки і реанімації недоношених новонароджених дітей [8].

Куросурф потрібно ввести якомога скоріше після визначення наявних показань. Однак, перед введенням сурфактанту потрібно обов'язково стабілізувати стан дитини (самостійне дихання або ШВЛ, прийнятна SpO<sub>2</sub> залежно від віку, ЧСС > 100/хв, стабільна гемодинаміка, температура тіла > 36,5° С).

Доза препарату - 200 мг/кг, 100 мг/кг – повторна доза.

### 3.2. Показання до введення сурфактанту, в тому числі препарату Куросурф, згідно з останніми міжнародними рекомендаціями [11]

1. Якщо термін гестації < 26 тижнів:

- Раннє СРАР

- Передбачити потребу введення сурфактанту в пологовому приміщенні після стабілізації стану дитини, якщо курс стероїдів був неповним, потрібна інтубація або швидко прогресують дихальні розлади

- Куросурф лікувально, якщо FiO<sub>2</sub>>30 %

2. Якщо термін гестації ≥ 26 тижнів:

- Раннє СРАР

- Передбачити потребу введення сурфактанту в ПП після стабілізації стану дитини, якщо курс стероїдів був неповним (строк гестації менше 28 тиж), потрібна інтубація або швидко прогресують дихальні розлади.

- Куросурф лікувально, якщо FiO<sub>2</sub>>40 %.

У недоношених немовлят, які отримують додатковий кисень, потрібно підтримувати сатурацію у межах 90-94%

Щоби досягнути цього, сигнали тривоги пульсоксиметра слід встановити на відмітках 89 і 95%.

### 3.3. Спосіб застосування і дози

За умови антенатального профілактичного призначення стероїдів і застосування неінвазивної дихальної підтримки відразу після народження сьогодні вже немає потреби вводити сурфактант профілактично більшості новонароджених. Сучасним стандартом застосування сурфактанту є раннє лікувальне призначення відповідних препаратів, однак розрізняють:

1. Ранню сурфактантну терапію – введення сурфактанту в перші 2 години життя (настійно рекомендується).

2. Пізню сурфактантну терапію – пізніше 2-х годин після народження.

Проте, в умовах, коли в Україні не всі заклади мають СРАР в пологових приміщеннях, не завжди вчасно проводиться антенатальна профілактика, у багатьох акушерських закладах сурфактант вводять в пологовому приміщенні після інтубації трахеї, надання реанімаційної допомоги і стабілізації стану дитини (найчастіше, протягом перших

15 хвилин після народження) або, якщо дитина не потребує інтубації, - через катетер (зонд) у трахею (метод LISA) [12]. Початкова доза препарату Куросурф становить 200 мг/кг (2,5 мл/кг). Повторні 2 лікувальні дози 100 мг/кг (1,25 мл/кг) за потреби можна ввести через 6-12 годин після першої (максимальна загальна доза 300-400 мг/кг).

### 3.4. Рання сурфактантна терапія препаратом Куросурф має ряд переваг, пов'язаних:

- з кращим розподілом сурфактанту в легенях, заповнених легеневою рідиною, яка поступово абсорбується;
- з відсутнім або нетривалим ефектом шкідливої дії штучної вентиляції легень, що спричинює некроз і десквамацію епітелію дихальних шляхів;
- з покращенням результатів лікування – зменшенням ризику смерті і частоти синдрому «витоку повітря» (пневмоторакс, інтерстиціальна емфізема), зокрема, в недоношених, які народилися з терміном гестації < 26 тиж;
- із зменшенням ризику виникнення помірних і важких форм РДС та неістотним зниженням частоти бронхолегеневої дисплазії, яку було діагностовано за кисневою залежністю на 28 добу життя.

Лікувальне застосування препарату Куросурф – після встановлення діагнозу РДС. Ця стратегія також зменшує ризик смерті, частоту синдромів витoku повітря, а також скорочує тривалість кисневої терапії і механічної вентиляції легень [12].

Рекомендована початкова доза 200 мг/кг (2,5 мл/кг), яку застосовують одразу, як тільки встановлений діагноз РДС. Повторні 2 дози 100 мг/кг (1,25 мл/кг) можуть бути застосовані з інтервалом 6-12 годин, якщо є подальше погіршення дихальної функції (максимальна загальна доза 300-400 мг/кг).

Несвоєчасне введення препарату Куросурф істотно підвищує ризик ушкодження легень. Цей ризик залежить від методів терапії, що використовуються, переважно, від застосування додаткового кисню і штучної вентиляції легень. Також він часто пов'язаний з необхідністю кількаразового введення препарату Куросурф, що зменшує ймовірність смерті дитини внаслідок дихальної недостатності.

## Розділ 4.

### Методи введення препарату Куросурф

- Через інтубаційну трубку (дитина перебуває на ШВЛ)
- INSURE методика INSURE (Інтубація-Сурфактант-Екстубація) – для немовлят, які перебувають на неінвазивній дихальній підтримці (на СРАР або неінвазивній вентиляції).
- LISA, MIST – для немовлят, які перебувають на неінвазивній дихальній підтримці (на СРАР або неінвазивній вентиляції)

\*LISA (less invasive surfactant administration) – без інтубації трахеї за допомогою тонкого катетера (шлункового зонда), уведеного безпосередньо у трахею (найчастіше за допомогою щипців Magill). Цей метод був розроблений у Німеччині та сьогодні широко використовується в Європі. Катетер (зонд) вводять у трахею дитини, яка перебуває на СРАР, за допомогою ларингоскопії та щипців Magill в оригінальному виконанні. Існують моди-

фікації цього метода без застосування цього інструмента. Важливо, що новонароджене немовля має перебувати на СРАР. Кінчик зонда (катетера) потрібно ввести безпосередньо у трахею на глибину приблизно 1 см (25-26 тиж гестації), 1,5 см (27-28 тиж гестації) або 2,0 см (29-32 тиж гестації) нижче голосових зв'язок. Під час «менш інвазивного» введення сурфактанту ШВЛ не застосовується (дитина дихає самостійно).

\*MIST («мінімально інвазивна» сурфактантна терапія) – метод розроблений в Австралії і передбачає використання жорсткішого тонкого судинного катетера, який має достатню жорсткість для введення у трахею за допомогою прямої ларингоскопії без щипців, під час перебування дитини на СРАР

- Аерозольно (за допомогою спеціального інгаляційного пристрою)
- Фарингеально (у глотку) до повного народження дитини.
- За допомогою ларингеальної маски.

### 4.1. Загальна тактика застосування препарату Куросурф:

Обов'язкові дії

• Для лікування РДС слід застосовувати сурфактанти тваринного походження.

• Раннє введення сурфактанту (в перші 15 хв життя дитини після стабілізації стану) в пологовому приміщенні потрібно передбачити новонародженим з терміном гестації < 28 тиж, матері яких не отримали стероїди профілактично, і/або новонародженим з терміном гестації < 32 тиж, які потребують інтубації трахеї для стабілізації стану в комплексі заходів початкової (реанімаційної) допомоги.

• Для оптимального лікування РДС рекомендовано застосовувати порактант альфа в початковій дозі 200 мг/кг, оскільки ця доза є ефективнішою, ніж 100 мг/кг порактанту альфа або берактанту. У початковій дозі 200 мг/кг застосовується тільки порактант альфа.

• Слід надавати перевагу ранньому лікувальному введенню препарату Куросурф після початкового призначення СРАР з тиском щонайменше 6 см H<sub>2</sub>O. Зокрема, новонародженим з терміном гестації ≤ 26 тиж таке введення показано, якщо FiO<sub>2</sub> > 0,30; а немовлятам з гестаційним віком > 26 тиж – якщо FiO<sub>2</sub> > 0,40. Першу лікувальну дозу препарату потрібно ввести якомога скоріше (оптимально – в перші 2 год життя дитини).

• Під час введення препарату Куросурф без ендотрахеальної трубки безпосередньо до трахеї («менш інвазивне» введення) дитина має перебувати на СРАР. Кінчик зонда (катетера) потрібно ввести безпосередньо до трахеї на глибину приблизно 1 см (25-26 тиж гестації), 1,5 см (27-28 тиж гестації) або 2,0 см (29-32 тиж гестації) нижче голосових зв'язок. На відміну від стандартної техніки інстиляції, під час «менш інвазивного» введення сурфактанту ШВЛ не застосовується (дитина дихає самостійно).

• У дітей, які дихають самостійно і знаходяться на СРАР, проте потребують введення сурфактанту, останній доцільно вводити, використовуючи методику INSURE. Як альтернатива INSURE також можуть використовуватись методики «менш інвазивного» введення (LISA/MIST), зокрема, і для

повторного введення сурфактанту.

- Якщо новонароджена дитина перебуває на ШВЛ, безпосередньо перед уведенням препарату Куросурф слід проводити корекцію відповідно показників вентиляції і клінічного стану дитини.

- Другу, а за потреби, і третю дозу сурфактанту, слід вводити, якщо після першого введення препарату Куросурф ознаки РДС прогресують, зокрема, зберігається (виникає) стійка потреба в кисні або необхідність лікування з використанням ШВЛ. Повторна доза порактанту альфа становить 100 мг/кг; дози інших препаратів сурфактанту у разі повторного введення не змінюються.

- Куросурф може використовуватись для лікування РДС, ускладненого природженою пневмонією.

- Куросурф може призначатись, щоб покращити оксигенацію після легеневої кровотечі.

- Куросурф потрібно вводити якомога скоріше після визначення наявних показань.

- До моменту введення препарату Куросурф потрібно забезпечити моніторинг стану життєво важливих функцій дитини, зокрема безперервну пульсоксиметрію.

- Якщо немає ознак значної обструкції дихальних шляхів, не слід санувати трахею протягом щонайменше 1 год після введення сурфактанту.

#### 4.2. Дотримуючись умов стерильності:

1. Флакон повертають догори дном, уникаючи струшування, і через голку великого діаметру (мінімум 20G) обережно набирають препарат у шприц;

2. Визначають необхідну довжину ендотрахеального зонда (стерильний зонд діаметром 5-6 Fg уводять на всю довжину до стерильної ендотрахеальної трубки, розмір якої відповідає масі тіла дитини, після чого стерильними ножицями відрізають частину катетера, що виступає за межі кінчика трубки) [13];

3. Укорочений зонд приєднують до шприца з сурфактантом, заповнюють катетер емульсією і у разі потреби видаляють залишки препарату, залишаючи у шприці з катетером лише потрібну дозу сурфактанту.

4. Інтубують трахею.

5. Підтверджують прохідність і правильність положення кінчика ендотрахеальної трубки (ЕТТ) за допомогою аускультатії і спостереження за рухами грудної клітки, а також зауважують сантиметрову відмітку ЕТТ на рівні губ (у разі правильного місцезнаходження кінця трубки число навпроти мітки дорівнює 6 + маса тіла дитини в кілограмах, або відстань від перегородки носа над верхньою губою до козелка вуха +1см, або відстань від яремної виямки до мечовидного відростку +1см).

За вирішенням відповідального лікаря відсмоктують з ендотрахеальної трубки з дотриманням належних вимог.

#### 4.3. Уведення препарату Куросурф за допомогою техніки INSURE

- Застосовувати назальний, назофарингеальний або ендотрахеальний (ЕТТ з подвійним просвітом або катетером Баллард) СРАР під час виконання процедури (мінімум 6 см H<sub>2</sub>O).

- Інтубувати трахею, після чого швидко підтвердити правильність положення кінчика ЕТТ

(показники SpO<sub>2</sub> і ЧСС, аускультатія, рухи грудної клітки, сантиметрова відмітка ЕТТ на рівні губ тощо). Якщо використовується ЕТТ з подвійним просвітом або катетером Баллард, під час процедури може застосовуватись ендотрахеальний СРАР.

- За вирішенням відповідального лікаря за потреби санувати ендотрахеальну трубку з дотриманням належних вимог.

- Фіксувати голову по середній лінії, після чого ввести до ЕТТ зонд, заповнений сурфактантом і приєднаний до шприца.

- Обережно ввести всю розраховану дозу сурфактанту, після чого відразу видалити зонд, зберігаючи його стерильність, і вручну вентилювати легені дитини реанімаційним мішком або Т-системою протягом 30-60 с. Використовувати попередню FiO<sub>2</sub>, частоту вентиляції 40-60 за хвилину і мінімальний тиск на вдиху, що забезпечує стабільність (зростання) SpO<sub>2</sub> або ледь помітні екскурсії грудної клітки.

- За умови стабільного стану дитини (адекватне самостійне дихання, SpO<sub>2</sub> ≥ 90%, ЧСС ≥ 100 ударів за 1 хв) екстубувати трахею і відновити СРАР або неінвазивну вентиляцію через носові канюлі (маску) або назофарингеальну трубку; клінічне вирішення щодо можливості (доцільності) екстубації приймають індивідуально, з урахуванням усієї клінічної інформації про дитину (ступінь зрілості, наявність і адекватність самостійних дихальних зусиль, ступінь порушення загального стану тощо).

\*Застосування оригінальної методики INSURE у сучасному варіанті додатково передбачає внутрішньовенне введення кофеїну цитрату (20 мг/кг), атропіну (0,02 мг/кг), фентанілу (2 мкг/кг) і тіопенталу (4 мг/кг) перед інтубацією трахеї. У даний час відсутній консенсус щодо потреби рутинного застосування цих ліків, оскільки седатія і наркотичне знеболення негативно впливають на здатність дитини ефективно дихати самостійно після введення сурфактанту.

#### 4.4. «Менш інвазивна» техніка введення препарату Куросурф (LISA)

- Застосовувати назальний або назофарингеальний СРАР під час виконання процедури (мінімум 6 см H<sub>2</sub>O).

- Катетеризувати периферичну вену і внутрішньовенно ввести кофеїну цитрат (20 мг/кг).

- Увести зонд у шлунок і здійснювати його декompresію (бажано безперервно).

- За допомогою прямої ларингоскопії ввести на потрібну глибину у трахею стерильний шлунковий зонд 5-6F, приєднати до нього шприц, заповнений належною кількістю сурфактанту, і ввести повну дозу сурфактанту у трахею за 1-5 хв; дитина під час введення сурфактанту має дихати самостійно, лежачи на спині; її положення не змінюють.

- Щоб контролювати потрапляння сурфактанту до трахеї, під час його введення потрібно безперервно (рекомендовано) або періодично (опція) аспірувати вміст шлунка. Якщо сурфактант з'являється у шлунковому вмісті, слід ввести зонд глибше.

- Якщо під час введення сурфактанту виникають апное і (або) брадикардія, процедуру потрібно припинити до стабілізації стану дитини. Якщо виникає апное з десатурацією нижче 60%, слід роз-

почати неінвазивну ШВЛ через канюлі, назофарингеальну трубку або реанімаційну маску. У разі тривалого апное і (або) недостатніх самостійних дихальних зусиль припинити введення, інтубувати трахею і перевести дитину на ШВЛ.

- Після введення сурфактанту продовжити лікування зі створенням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (CPAP, 6-8 см H<sub>2</sub>O і FiO<sub>2</sub>, щоб підтримати SpO<sub>2</sub> ≥ 90%).

#### 4.5. Техніка введення препарату Куросурф за умови попереднього лікування дитини за допомогою ШВЛ

А. Техніка інстиляції сурфактанту через зонд, уведений до ЕТТ

1. Забезпечити горизонтальне положення дитини на спині. Від'єднати від ЕТТ дихальний контур і ввести до трубки вкорочений зонд, приєднаний до шприца і заповнений сурфактантом.

Упродовж 2-3 с обережно ввести всю розраховану дозу сурфактанту, після чого відразу видалити зонд і, зберігаючи його стерильність, вентилувати легені вручну реанімаційним мішком або Т-системою (частота 40-60/хв, 100% кисень) протягом 30-60 с.

2. Після завершення процедури відновити апаратну ШВЛ, коригуючи параметри відповідно до стану дитини.

Б. Техніка інстиляції сурфактанту через додатковий порт ЕТТ

1. Забезпечити горизонтальне положення дитини.

2. Приєднати шприц з потрібною кількістю сурфактанту до проксимального порту другого просвіту ЕТТ і ввести повну дозу сурфактанту приблизно за 1 хвилину, не перериваючи ШВЛ і не змінюючи положення дитини.

3. Коригувати параметри ШВЛ залежно від стану дитини

Додаткові заходи:

Під час введення препарату Куросурф необхідно спостерігати за рухами грудної клітки і показником SpO<sub>2</sub>:

- Апное, зменшення амплітуди рухів грудної клітки і (або) десатурація можуть бути спричинені обструкцією дихальних шляхів сурфактантом.

- Якщо виникають апное (диспноє) з десатурацією нижче 60-80%, слід розпочати ШВЛ через канюлі, назофарингеальну трубку, реанімаційну маску або ЕТТ (якщо дитина заінтубована).

- Якщо ефективні рухи грудної клітки не відновляться після початку ШВЛ, підвищити піковий тиск на вдиху на 1-2 см H<sub>2</sub>O.

- У разі виникнення тривалого апное і (або) недостатніх самостійних дихальних зусиль на тлі «менш інвазивного» введення сурфактанту припинити введення, інтубувати трахею і перевести дитину на ШВЛ.

У випадку зменшення рівня SpO<sub>2</sub> потрібно, перш за все, забезпечити адекватність рухів грудної клітки, а потім, за потреби, підвищувати FiO<sub>2</sub>.

#### 4.6. Показання до повторного введення препарату Куросурф

1. Якщо через 6-8 годин після першого введення препарату немовляти потрібно проводити ШВЛ з FiO<sub>2</sub> ≥ 30 %, щоб підтримати SpO<sub>2</sub> > 88 %, слід повторно ввести сурфактант із дотриманням вище зазначених вимог [13].

2. За наявності відповідних показань клінічне вирішення щодо повторного введення сурфактанту може бути прийнятим скоріше, ніж через 6-12 год після введення попередньої дози [13].

Додаткові заходи

Після введення Куросурф функціональні показники дихання зміняться дуже швидко, що вимагає швидкої зміни параметрів штучної вентиляції легень. Покращення альвеолярної вентиляції може спричинити стрімку зміну концентрації кисню в артеріальній крові, тому швидкі зміни параметрів вентиляції допомагають запобігти гіпероксії.

Тому під час уведення Куросурф необхідно спостерігати за рухами грудної клітки, показниками SpO<sub>2</sub> і ЧСС, беручи до уваги те, що:

1. Апное, зменшення амплітуди рухів грудної клітки і (або) десатурація і брадикардія можуть бути спричинені обструкцією дихальних шляхів сурфактантом.

2. Якщо виникають апное (диспноє) з десатурацією нижче 60-80 % і (або) брадикардією менше 60/хв, слід розпочати ШВЛ через канюлі, назофарингеальну трубку, реанімаційну маску або ЕТТ (якщо дитина заінтубована).

3. Якщо ефективні рухи грудної клітки не відновляться після початку ШВЛ, підвищити піковий тиск на вдиху на 1-2 см H<sub>2</sub>O.

4. У разі виникнення тривалого апное і (або) недостатніх самостійних дихальних зусиль на тлі «менш інвазивного» введення сурфактанту припинити введення, інтубувати трахею і перевести дитину на ШВЛ.

5. У випадку зменшення рівня SpO<sub>2</sub> потрібно, перш за все, забезпечити адекватність рухів грудної клітки, а потім, за потреби, підвищувати FiO<sub>2</sub>.

6. Після введення препарату Куросурф необхідно уникати відсмоктування з дихальних шляхів щонайменше протягом 2 години. [13].

7. Сурфактант може використовуватись для лікування РДС, ускладненого природженою пневмонією.

8. Сурфактант може призначатись, щоб покращити оксигенацію після легеневої кровотечі.

### Розділ 5.

#### Доказова база даних ефективності переваги Куросурф в дозі 200 мг/кг

Використання порактанту альфа у стартовій дозі 200,0 мг/кг краще ніж 100,0 мг/кг порактанту альфа та берактанту для проведення лікувальної сурфактант-замісної терапії. Порактант альфа в дозі 200 мг/кг є найбільш ефективним з точки зору зменшення смертності, повторних уведеень сурфактанту, зменшення тривалості ШВЛ, покращення показників оксигенації, зменшення частоти таких ускладнень, як ВАП, БЛД в комбінації зі смертністю.

Це підтверджують численні клінічні дослідження серед яких:

1. Ефект порактанту альфа у дозі 200 мг/кг порівняно з дозою 100 мг/кг (Cogo P.E. et al. Pediatrics, 2005).

- відсоток немовлят, які потребували дві та більше доз у групі 200 мг/кг статистично значно менше (28,6 %) проти групи 100 мг/кг (70 %), p = 0,002

- період напіввиведення дипальмітоїлфосфатидилхоліну у групі 200 мг/кг статистично значно

коротше (32 години) проти групи 100 мг/кг (15 годин),  $p = 0,002$ .

2. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants (Cochrane, 2015)

- зменшення ризику смерті до виписки з лікарні на 62 % в порівнянні з берактантом при застосуванні дози порактанту альфа 200 мг/кг

- зменшення ризику смерті або потреби в кисні до 36 тижнів постконцептуального віку на 39 % в порівнянні з берактантом при застосуванні дози порактанту альфа 200 мг/кг

- менша кількість повторних уведень сурфактанту на 57 % порівняно з берактантом у разі застосування дози порактанту альфа 200 мг/кг.

- менше ВАП на 86 %, який потребує лікування, в порівнянні з берактантом при застосуванні дози порактанту альфа 200 мг/кг.

3. Швидке покращення параметрів оксигенації в перші 48 годин (Malloy, Acta Paediatrica 2005; 94:779-784)

4. Рання екстубація і перехід на неінвазивну респіраторну підтримку протягом перших 3 діб у 60 % новонароджених (Fujii et al, Perinatol 2010).

5. Зменшення смертності значно недоношених дітей до 36 тижня скоригованого віку (Ramanathan R et al, Am J Perinat 2004; 21: 109-119).

6. Вживання без розвитку БЛД у 79 % випадків (Dizdaret al, Am J Perinatol 2011).

7. LISA з використанням переважно Куросурфу в дозі  $\geq 100$  мг/кг зменшує смертність або частоту БЛД, тривалість і потребу в механічній вентиляції, частоту неефективного СРАР (Aldana-Aguirre et al, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017; 102(1):F17-F23.; Rigo et al, Eur J Pediatr 2016; 175(12):1933-1942).

8. Терапія сурфактантом супроводжувалась швидким і стійким значним поліпшенням дихальної функції у пізніх недоношених дітей з РДС (Dani C, Mosca F et al. Effects of surfactant treatment in late preterm infants with respiratory distress syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 May;31(10):1259-1266. doi: 10.1080/14767058.2017.1313828).

У багатьох міжнародних джерелах, на які посиляється МОЗ України в створенні клінічних настанов, зазначено перевагу порактанту альфа в дозі 200 мг/кг, а саме:

1. AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant Replacement Therapy: 2013 - вказано на перевагу дози 200 мг/кг фосфоліпідів в показниках оксигенації і необхідності повторного застосування сурфактанту.

2. Neonatal Guidelines 2017-19 (United Kingdom) - порактант альфа в дозі 200 мг/кг забезпечує кращі показники виживання, ніж в дозі 100 мг/кг або берактант.

3. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update – порактант альфа в дозі 200 мг/кг ефективніший, ніж в дозі 100 мг/кг або берактант в дозі 100 мг/кг.

4. Recommendations for neonatal surfactant therapy (Canadian Paediatric Society), 2017 - Куросурф в дозі 200 мг/кг ефективніший, ніж в дозі 100 мг/кг.

5. Newborn Respiratory Distress (American Family Physicians, 2015) - вказано на перевагу дози 200 мг/

кг фосфоліпідів в показниках оксигенації і необхідності повторного застосування сурфактанту.

6. The evolution of modern respiratory care for preterm infants (2017) - висока доза сурфактанту, отриманого з легень свині має перевагу над сурфактантом отриманим від великої рогагої худоби щодо зменшення смертності і частоти БЛД.

7. Guidelines for the use of Exogenous Surfactant in NICU – National Women's Newborn Services in New Zealand – використовують порактант альфа в дозі 200 мг/кг.

## Розділ 6.

### Основні рекомендації

Згідно з останніми Європейських рекомендацій по лікуванню РДС новонароджених (Sweet et al, Neonatology 2017; 111:107-125) та Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей розроблений Асоціацією неонатологів України за підтримки Державного експертного центру МОЗ України:

Новонародженим з РДС слід вводити сурфактант тваринного походження.

1. Профілактичне введення сурфактанту (в перші 15 хв життя дитини після стабілізації стану) в положовому приміщенні потрібно передбачити новонародженим з терміном гестації  $< 28$  тиж, матері яких не отримали стероїди профілактично, і/або новонародженим з терміном гестації  $< 32$  тиж, які потребують інтубації трахеї для стабілізації стану в комплексі заходів початкової (реанімаційної) допомоги.

2. Для оптимального лікування РДС рекомендовано застосовувати порактант альфа в початковій дозі 200 мг/кг, оскільки ця доза є ефективнішою, ніж 100 мг/кг порактанту альфа або берактанту. У початковій дозі 200 мг/кг застосовується тільки порактант альфа.

3. Слід надавати перевагу ранньому лікувальному введенню сурфактанту після початкового призначення СРАР з тиском щонайменше 6 см  $H_2O$ . Зокрема, новонародженим з терміном гестації  $\leq 26$  тиж таке введення показано, якщо  $FiO_2 > 0,30$ ; а немовлятам з гестаційним віком  $> 26$  тиж – якщо  $FiO_2 > 0,40$ . Першу лікувальну дозу препарату потрібно ввести якомога скоріше (оптимально – в перші 1 - 2 год життя дитини)

4. У дітей, які дихають самостійно і знаходяться на СРАР, проте потребують введення сурфактанту (неефективне СРАР), останній доцільно вводити, використовуючи методику LISA.

5. Другу, а за потреби, і третю дозу сурфактанту, слід вводити, якщо після першого введення сурфактанту ознаки РДС прогресують, зокрема, зберігається (виникає) стійка потреба в кисні або необхідність лікування з використанням. Повторна доза порактанту альфа становить 100 мг/кг; дози інших препаратів сурфактанту у разі повторного введення не змінюються.

6. Сурфактант може використовуватись для лікування РДС, ускладненого природженою пневмонією.

7. Сурфактант може призначатись, щоб покращити оксигенацію після легеневої кровотечі.

## ДОДАТКИ

## Додаток 1

**Дозування препарату екзогенного сурфактанту Куросурф  
для немовлят масою тіла при народженні 600-2000 г**

Маса (г)	Початкова доза 2,5 мл/кг (200 мг/кг)			Повторні дози 1,25 мл/кг (100 мг/кг)		
	Загальна доза (мг)	Загальна доза (мл)	Кількість флаконів (1,5 мл)	Загальна доза (мг)	Загальна доза (мл)	Кількість флаконів (1,5 мл)
500-550	112	1,40	1	56	0,70	1
551-600	120	1,50	1	60	0,75	1
601-650	128	1,60	2	64	0,80	1
651-700	136	1,70	2	68	0,85	1
701-750	144	1,80	2	72	0,90	1
751-800	160	2,00	2	80	1,00	1
801-850	168	2,10	2	84	1,05	1
851-900	176	2,20	2	88	1,10	1
901-950	184	2,30	2	92	1,15	1
951-1000	200	2,50	2	100	1,25	1
1001-1050	208	2,60	2	104	1,30	1
1051-1100	216	2,70	2	108	1,35	1
1101-1150	224	2,80	2	112	1,40	1
1151-1200	240	3,00	2	120	1,50	1
1201-1250	248	3,10	3	124	1,55	2
1251-1300	256	3,20	3	128	1,60	2
1301-1350	264	3,30	3	132	1,65	2
1351-1400	280	3,50	3	140	1,75	2
1401-1450	288	3,60	3	144	1,80	2
1451-1500	296	3,70	3	148	1,85	2
1501-1550	304	3,80	3	152	1,90	2
1551-1600	320	4,00	3	160	2,00	2
1601-1650	328	4,10	3	164	2,05	2
1651-1700	336	4,20	3	168	2,10	2
1701-1750	344	4,30	3	172	2,15	2
1751-1800	360	4,50	3	180	2,25	2
1801-1850	368	4,60	4	184	2,30	2
1851-1900	376	4,70	4	188	2,35	2
1901-1950	384	4,80	4	192	2,40	2
1951-2000	400	5,00	4	200	2,50	2

## Додаток 2

## Оцінка важкості дихальних розладів

1. Важкі дихальні розлади

Сумарна оцінка >7 балів за шкалами Довнеса або Сильвермана, або „важкий” за спрощеною шкалою ВООЗ.

2. Помірні дихальні розлади

Сумарна оцінка 4-6 балів за шкалами Довнеса або Сильвермана, або „помірний” за спрощеною шкалою ВООЗ.

3. Легкі дихальні розлади

Сумарна оцінка 1-3 бали за шкалами Довнеса або Сильвермана, або „легкий” за спрощеною шкалою ВООЗ.

Клінічне оцінювання важкості дихальних розладів за шкалою Downes (1970)

Ознаки	Бали		
	0	1	2
ЧД/хвилину	60	60-80	80 або епізоди апное
Центральний ціаноз	Немає	Під час дихання повітрям	Під час дихання 40% киснем
Ретракції	Немає	Незначні	Помірні або значні
Стогін на видиху	Немає	Визначається під час аускультатії	Чути без аускультатії
Аускультатія* (під час крику)	Дихання вислуховується добре	Дихання ослаблене	Дихання ледь чути

\* - якість звуку на висоті вдиху під час аускультатії по середньоаксиллярній лінії.

**Клінічне оцінювання важкості дихальних розладів  
за шкалою Silverman-Anderson (1956)**

Ознаки	Бали		
	0	1	2
Верхня частина грудної клітки	Рухається синхронно з животом	Відставання від рухів живота або незначне западання	Западає, а живіт піднімається
Ретракції міжреберних проміжків	Немає	Ледь помітне втягнення міжреберних проміжків на вдиху	Значне втягнення міжреберних проміжків на вдиху
Ретракції мечоподібного відростка	Немає	Ледь помітне западання мечоподібного відростка	Значне западання мечоподібного відростка
Роздування крил носа	Немає	Мінімальне	Значне
Стогін на видиху	Немає	Визначається під час аускультатії	Чути без аускультатії

**Класифікація важкості дихальних розладів (ВООЗ, 2003)**

Частота дихання	Стогін на видиху або ретракції	Класифікація
Понад 90 за 1 хв	Наявні	Важкі
	Відсутні	Помірні
60-90 за 1 хв	Наявні	
	Відсутні	Легкі

**Література**

1. Jobe A, Ikegami M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1256–1275.
2. Ueda T, Ikegami M, Jobe AH. Developmental changes of sheep surfactant: in vivo function and in vitro subtype conversion. *J Appl Physiol* 1994; 76:2701–2706.
3. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347:2141–2148.
4. Ikegami M, Jobe A, Yamada T, et al. Surfactant metabolism in surfactant-treated preterm ventilated lambs. *J Appl Physiol* 1989; 67:429–437.
5. Ikegami M, Jacobs H, Jobe AH. Surfactant function in the respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983; 102:443–447.
6. Jobe AH. Surfactant-edema interactions. In: Weir EK, Reeves JT, eds. *The pathogenesis and treatment of pulmonary edema*. Armonk, NY: Futura Publishing; 1998:113–131.
7. Cogo PE. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2009 Nov;124
8. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Куросурф, затверджена Наказом МОЗ України від 20.11.14 №873.
9. Ramanathan et al, *J Pulmon Resp Med* 2013, S13
10. Sweet et al, *Arch Dis Child Educ Pract ed* 2009, 94; 78-83
11. Sweet, DG, et al., *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update*, *Neonatology*, 2017; 111(2): 107-125
12. *Standards of Medical Care of Newborns in Poland*, 2015
13. Наказ МОЗ України №484 від 21.08.2008 року «Про затвердження клінічного Протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами».

**ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО  
ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ  
НОВОРОЖДЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА  
(ПОРАКТАНТА АЛЬФА):  
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

*Т.К. Знаменская, Д.А. Добрянский, О.В. Воробьева*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А.Н. Лукьяновой НАМН Украины» (г. Киев, Украина),  
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого (г. Львов, Украина)

**Резюме.** Респираторный дистресс-синдром (РДС) - это острое заболевание легких, возникающее преимущественно у недоношенных новорожденных вследствие дефицита легочного сурфактанта и незрелости дыхательной системы. Его симптомы появля-

**TREATMENT OF RESPIRATORY  
DISTRESS-SYNDROME IN PRETERM  
NEWBORNS WITH THE USE  
OF EXOGENOUS SURFACTANT  
(PORACTANT ALFA):  
CLINICAL GUIDLINES**

*T.K. Znamenska, D.O. Dobryansky, O.V. Vorobiova*

«Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology the name of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)  
Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky (Lviv, Ukraine)

**Summary.** Respiratory distress-syndrome (RDS) is an acute lung disease that occurs mainly in preterm newborns due to deficiency of pulmonary surfactant and immaturity of the respiratory system. Its symptoms appear shortly after birth, and the clinical course in the absence of

ются вскоре после рождения, а клиническое течение при отсутствии лечения сопровождается ухудшением состояния в течение первых 2 дней жизни.

Несмотря на совершенствование и повышение эффективности профилактики и лечения РДС, это заболевание остается важной причиной смерти новорожденных. Согласно европейским данным летальность, связанная с РДС, может достигать 10%, а по последним данным официальной статистики США это заболевание занимает 8 ранговое место среди важнейших причин смерти детей первого года жизни.

По данным официальной статистики из акушерских стационаров частота РДС в Украине в 2016 составляла 194 случая на 1000 недоношенных детей. От осложнений, связанных с этим заболеванием, прежде всего ВЖК, умирает основная доля пациентов в современных отечественных отделениях интенсивной терапии новорожденных.

Клинические рекомендации содержат разделы, посвященные этиологии, патогенезу, клинике, антенатальной профилактике РДС, с рекомендациями по стабилизации состояния преждевременно родившегося ребенка в родильном зале и дальше, в отделении интенсивной терапии. Отдельно рассматриваются вопросы метаболизма сурфактанта, значение выбора препаратов и правильной дозы сурфактанта, практические рекомендации по его использованию, показаний, подготовки к применению и техник введения с учетом международной доказательной базы данных эффективности и преимущества препарата экзогенного сурфактанта (порошкато альфа).

Клинические рекомендации разработаны для врачей-неонатологов, детских анестезиологов и врачей-интернов с целью улучшения качества оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным с риском возникновения или большим РДС; оптимизации методик медицинского сопровождения таких детей; снижения заболеваемости, уменьшения частота осложнений и смертности преждевременно рожденных детей с риском возникновения или страдающих РДС.

**Ключевые слова:** респираторный дистресс-синдром; профилактика; диагностика; лечение; сурфактант; недоношенные новорожденные

treatment is characterized by a worsening condition during the first 2 days of life.

Despite the improvement and effectiveness of the prevention and treatment of RDS, this disease remains an important cause of death in newborns. According to European data, mortality associated with RDS can reach 10%, and according to the latest official statistical data from the United States, this disease ranks 8th among the most important causes of death in infants.

According to official statistical data from obstetrical hospitals, the incidence of RDS in Ukraine in 2016 was 194 cases per 1000 premature babies. The majority of patients in modern Ukrainian neonatal intensive care units die from the complications associated with this disease, especially intraventricular hemorrhages.

The clinical recommendations contain sections on the etiology, pathogenesis, clinical presentation, antenatal prevention of RDS with recommendations for stabilization after birth and further, at the neonatal intensive care unit. Separately, the metabolism of surfactant, the importance of drug selection and the correct dose of surfactant use, practical recommendations on its use, indications, preparation for use and administration techniques are presented taking into account the international evidence-based data.

Clinical guideline was elaborated for neonatologists, pediatric anesthesiologists and residents to improve the quality of medical care for preterm newborns at risk for developing or having RDS; the optimization of methods of medical care for preterm newborns to decrease the incidence of the disease, development of complications and mortality of premature babies at risk for or developing RDS.

**Keywords:** Respiratory Distress-Syndrome; Prevention, Diagnosis, Treatment, Surfactant, Preterm Newborns.



**Контактна інформація:**

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)  
Спеціальність: Неонатологія. Педіатрія. Науковий напрямок: Фізіологія та патологія дітей неонатального періоду та перших років життя.

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

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

**Добрянський Дмитро Олександрович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Угорська, б. 24, кв. 5, м. Львів, 79034, Україна.

**Контактний телефон:** +38(067)2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Воробійова Ольга Володимирівна** - д.мед.н., провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України  
**Контактна адреса:** 04050, Україна, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8

**Контактний телефон:** (044) 483-80-67

**E-mail:** ipag@amnu.gov.ua

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

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

**Контактная информация:**

**Знаменская Татьяна Константиновна** - Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)  
Специальность: Неонатология. Педиатрия. Научное направление: Физиология и патология детей неонатального периода и первых лет жизни.

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

**Контактный адрес:** ул. Рибальская, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.

**Контактный телефон:** +380674038120.

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

**Добрянский Дмитрий Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Угорская, д. 24 кв. 5, г. Львов, 79034, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** [orcid.org/0000-0002-4114-8701](http://orcid.org/0000-0002-4114-8701)

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Воробьева Ольга Владимировна** - д.мед.н., ведущий научный сотрудник отделения неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины"  
**Контактный адрес:** 04050, Украина, г. Київ, ул. П. Майбороды, 8

**Контактный телефон:** (044) 483-80-67

**E-mail:** ipag@amnu.gov.ua

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

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

**Contact Information:**

**Tetiana Znamenska** - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, main non-autistic neonatologist of the Ministry of Health of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)  
Specialty: Neonatology. Pediatrics. Scientific direction: Physiology and Pathology of Children of the Neonatal Period and the First Years of Life.

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

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

**Contact phone:** +380674038120

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

**Dmytro Dobryanskyy** - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

**Contact address:** Uhorska Str.24/5, Lviv, 79034, Ukraine.

**Phone:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** [orcid.org/0000-0002-4114-8701](http://orcid.org/0000-0002-4114-8701)

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Vorobiova Olga** - MhD, leading scientific specialist Department of Neonatology  
**Contact address:** 04050, Ukraine, Kyiv, P. Mayborody str., 8

**Contact phone:** (044) 483-80-67

**e-mail:** ipag@amnu.gov.ua

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

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASE OF PRACTICE

УДК: 616-006.442-053.3  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.15

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СИНДРОМУ  
ПРОТЕЯ У ДИТИНИ РАНЬОГО ВІКУ

*Н.І. Токарчук<sup>1</sup>, Т.В. Чекоун<sup>1</sup>,  
Ю.В. Вижга<sup>1</sup>, Л.С. Старинець<sup>2</sup>,  
Т.В. Савицька<sup>2</sup>, В.В. Лагода<sup>2</sup>*

Вінницький національний медичний університет  
імені М.І. Пирогова, МОЗ України<sup>1</sup>  
Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, МОЗ України<sup>2</sup>  
(м. Вінниця, Україна)

**Резюме.** Спадкові захворювання — одна з найбільш складних проблем сучасної педіатрії. Як свідчить Комісія експертів ЄС по органним захворюванням (EUCERD, 2010 – 2013 рр.) та Експертна група європейської комісії по орфанним захворюванням (CEG-RD, 2013-2016 рр.), сьогодні у світі ідентифіковано приблизно 8 тис. орфанних (рідкісних) захворювань, з них понад 5 тис., це — спадкові метаболічні хвороби. У 2002 р. Національним науково-дослідним інститутом геному людини (NHGRI) та Управлінням із досліджень рідкісних захворювань (ORDR) створено Інформаційний центр генетичних та рідкісних захворювань (GARD), що постійно оновлюється та надає доступ громадськості до поточної, надійної та легкої для сприйняття інформації про генетичні та рідкісні захворювання людини.

Синдром Протея – захворювання, причина якого полягає у летальній домінантній соматичній мутації, яка виникає в післязиготній стадії розвитку ембріону. Синдром Протея характеризується комплексним, варіабельним та прогресуючим розростанням різних тканин організму з переважанням асиметричної макродактилії, сполучнотканинними та епідермальними невусами, вродженими вадами розвитку кровоносних та лімфатичних судин, гіперостозом кісток черепа. Патологія характеризується не тільки деформаціями тіла, але й небезпечна розвитком важких ускладнень, що призводять до летальних наслідків у молодому віці.

Мета клінічного спостереження – привернути увагу фахівців до захворювання, яке рідко зустрічається, представити клінічні особливості синдрому Протея.

У статті представлено клінічний випадок синдрому Протея у дівчинки А., віком 1 рік 5 місяців. Об'єктивне обстеження: зріст 92 см, вага 12 кг. Голова збільшена в розмірі за рахунок вентрикуломегалії. Буфтальм правого ока. Грубі риси обличчя – гіперплазія тканин носа. Аномалія зубів та емалі. У поперековій ділянці та на нижніх кінцівках - дифузний невус світлокоричневого кольору з гіперплазією тканин. Деформація правої та лівої кистей: макродактилія II та III пальців з гіперплазією м'яких тканин пальців. Ліва нижня кінцівка більша за праву та ротована назовні.

Клінічний діагноз: Синдром Протея. Вроджена глаукома правого ока, оперована. Вроджена катаракта лівого ока. Агенезія мозолистого тіла. Вентрикуломегалія. Полімікрогірія. S-подібний грудно-поперековий сколіоз III ст. Вроджена вада розвитку кистей, макродактилія. Дисплазія кульшових суглобів. Вроджений підвивих правого стегна. Мультикістоз лівої нирки. Гіпоплазія правої нирки. Затримка психомоторного та статокінетичного розвитку. Затримка інтелектуального розвитку, соціально неадаптована. Вторинний пієлонефрит, активна стадія, без порушення функції нирок. Двобічна вогнищева позалікарняна пневмонія, гострий перебіг, ДН I. Дефіцитна анемія II ступеня.

**Висновки.** Синдром Протея – рідкісний синдром з утрудненою генетичною ідентифікацією. У даному клінічному випадку діагноз синдрому Протея встановлений синдромологічно.

**Ключові слова:** синдром Протея; дитина раннього віку; мультикістоз нирки; гіпоплазія нирки; невус.

### Вступ

Спадкові захворювання — одна з найбільш складних проблем сучасної педіатрії. Як свідчить Європейський комітет експертів із рідкісних захворювань (EUCERD), сьогодні у світі ідентифіковано приблизно 8 тис. орфанних (рідкісних) захворювань, з них понад 5 тис. становлять спадкові метаболічні хвороби. У 2002 р. Національним науково-дослідним інститутом геному людини (NHGRI) та Управлінням із досліджень рідкісних захворювань (ORDR) створено Інформаційний центр генетичних і рідкісних захворювань (GARD), що постійно оновлюється та надає доступ громадськості до поточної, надійної та легкої

для сприйняття інформації про генетичні та рідкісні захворювання людини. На сьогоднішній день немає єдиної точки зору на патогенез різноманітних «аномалій», які виникають при змінах генетичного апарату, їх поширеність, класифікацію, інформативність окремих діагностичних методів.

Вроджені вади розвитку становлять одну з найбільш гострих медико-соціальних проблем сучасної медицини та займають провідне місце у структурі малюкової смертності та дитячої інвалідності. Слід відзначити значні морально-психологічні та економічні збитки для родини та суспільства, оскільки в більшості випадків такі діти є інвалідами з дитинства. Нерідко множинні вади розвитку

спричинені хромосомними мутаціями, причому в 75% випадків це мутації *de novo* [1].

Серед генетичної патології існує безліч захворювань, які призводять до деформації тіла і органів. Однією із таких патологій є синдром Протея. Синдром Протея характеризується комплексним, варіабельним та прогресуючим розростанням різних тканин організму з переважанням асиметричної макродактилії, сполучнотканинними та епідермальними невусами, вродженими вадами розвитку кровоносних та лімфатичних судин, гіперостозом кісток черепа. Патологія небезпечна не тільки деформаціями тіла, але і важкими ускладненнями, що призводять до летальних наслідків у молодому віці. Так, при синдромі Протея існує схильність до розвитку пухлин.

Даний синдром зустрічається вкрай рідко. Описано близько 200 випадків захворювання в світі. Дане захворювання було описано ще в 19-му столітті, коли вчені зацікавилися Джозефом Мерриком, що виступав у цирку виродків. Він став відомимусьому світу як «людина-слон». Тоді і з'явилася назва даного синдрому, - її зв'язали з іменем міфічної істоти – морського божества Протея, (грец. Proteus – «поліморфний»), який володів унікальною здатністю радикальнозмінювати свій зовнішній вигляд та приймати зовнішність різних істот з метою успішного захоплення здобичі [2]. Життя Джозефа складалася невдало, і останні роки він провів під наглядом англійського хірурга Фредеріка Тривза. Цей лікар зацікавився незвичайним захворюванням «людини-слона».

Однак, цей рідкісний синдром (з частотою менше 1 випадку на 1 млн населення) був вперше описаний М.М. Cohenta P.W. Naydeny 1979 р., а у 1983 р.Н.Р. Wiedemanпта співавт. надали цій хворобі широкого розголосу завдяки публікації статті про чотирьох хлопчиків, які не були родичами, та у яких була поєднана та ідентична клінічна симптоматика у вигляді парціального гігантизму рук та ніг, невусів, гемігіпертрофії, підшкірних пухлин, макроцефалії, інших вад черепа, прискороного росту та вісцеральної патології [3, 4].

Вважається, що синдром Протея виникає після зиготній стадії розвитку ембріона внаслідок летальної доміантної соматичної мутації гену АКТ1 (164730), який розташований в 14q32.33 хромосомі. Дана мутація не призводить до переривання вагітності та обумовлює наявність мозаїцизму, з чим пов'язують виражену варіабельність клінічних проявів синдрому Протея [5, 6]. Білок АКТ1 відповідає за прискорення росту клітин організму. У здорових людей ген АКТ1 є неактивним. Тяжкість захворювання безпосередньо пов'язана з періодом, коли відбулася мутація. Чим раніше зазнав пошкодження білок АКТ1, тим більш виразніші клінічні симптоми. При проведенні молекулярно-генетичних досліджень показано, що біля 20% пробандів мають мутацію гену-супресору пухлинного росту РТЕН, в решті випадків етіологія синдрому Протея залишається невідомою [7].

Діагноз синдрому Протея може бути встановлений на підставі клінічних ознак у пацієнтів з класичним варіантом перебігу захворювання. В таких випадках молекулярно-генетичне дослідження може бути корисним для підтвердження діагнозу.

Однак, у разі коли клінічні прояви неоднозначні, проведення молекулярно-генетичного дослідження необхідне для встановлення діагнозу.

Незважаючи на те, що мутація гена відбувається внутрішньоутробно, новонароджені діти виглядають здоровими, ознаки синдрому розвиваються впродовж першого року життя. Зазвичай перші симптоми з'являються у дітей у віці 2-5 років. Основною ознакою хвороби є розростання окремих частин тіла до атипових розмірів. В процес втягується шкіра, кістки, м'язи, жироватканина, лімфатичні та кровоносні судини. Гіперплазія тканин призводить до різноманітних ускладнень, серед яких: тромбоз глибоких вен; емболія легневих артерій; ураження суглобів та м'язів кінцівок; переломи; судомні напади; зниження зору; набряки. Окрім того, синдром Протея пов'язаний з високим ризиком розвитку онкологічної патології – злویкісних пухлин різноманітної локалізації, аденоми слинних залоз, менінгіоми та ін. [8]. Серед інших можливих ознак синдрому Протея можуть бути шкірні новоутворення невуси (епідермальні), ангіокератоми, гемангіоми, ліпоми; зміна пігментації шкіри – надлишкове або недостатнє забарвлення; синдактилія та інші аномалії будови пальців рук та ніг [9].

В 2004 р. D. Nguyen та співавт. розробили діагностичні критерії синдрому Протея, на основі яких є можливість клінічно виставити діагноз даного захворювання [9].

I. Обов'язкові загальні критерії

1. Мозаїчний розподіл уражень.
2. Прогресуючий перебіг.
3. Спорадичність випадку.

II. Специфічні критерії: критерії А або 2 критерії з групи В або 3 критерії з групи С

1. Група А: сполучнотканинний невус.
2. Група В:

- 1) епідермальний невус;
- 2) диспропорційна гіпертрофія (1 або більше):
  - кінцівок;
  - черепа (гіперостози);
  - зовнішнього слухового проходу (гіперостози);
  - хребців (мегалоспондилодисплазія);
  - внутрішніх органів (селезінки та/або тимуса);
- 3) специфічні пухлини до кінця 2-го десятиліття (або одна):

- білатеральна цистаденома яєчників;
- мономорфна аденома навколоушної залози.

3. Група С:

1) дисрегуляція жирової тканини (в декількох місцях або в одному місці):

- ліпоми;
- регіональна відсутність жирової тканини;
- 2) судинні мальформації (одна або більше):
  - капілярні, венозні та/або лімфатичні мальформації;
- 3) фенотип обличчя:

- доліхоцефалія;
- витягнуте обличчя;
- лінія очної щілини має незначний косий нахил вниз та/або зовнішній кут ока дещо опущений;
- низьке перенісся;
- широкі ніздрі або антеверсіяніздрів;
- відкритий рот в спокої.

Синдром Протея слід диференціювати з нозологіями, що супроводжуються гемігіпертрофією, - вродженим ліпоматозом, а також з синдромами Маффучі, Кліппеля-Треноне-Веберата Баннайана-Зонана.

Враховуючи те, що захворювання є спадковим, усунути його причину неможливо. Препарати для лікування синдрому Протея не мають особливої важливості, так як вони не здатні усунути вроджені дефекти. Єдиним способом полегшити життя пацієнтів є хірургічне втручання. Воно показано при важких викривленнях хребта, сильній асиметрії кінцівок, патологічному розростанні шкіри. Хворі з синдромом Протея повинні довічно спостерігатися у лікаря-ортопеда, невропатолога, хірурга, окуліста та онколога. Медикаментозна терапія (судинні засоби, сечогінні та знеболюючі) є симптоматичною. Розвиток пластичної хірургії дозволяє усувати дефекти, тим самим покращити зовнішній вигляд хворих.

Таким чином, синдром Протея є інвалідизуючим захворюванням, яке негативно впливає на тривалість життя пацієнтів. За даними досліджень, хворі помирають у віці від 3 до 40 років, більшість хворих помирає в дитинстві. Причинами летальних наслідків стають злоякісні неоплазії, тромбози судин. Кісти та емфізема легень, пухлини та абсцеси ЦНС і тромбоемболія легеневої артерії стають основними причинами смерті (за даними літератури). Профілактичні заходи не відпрацьовані із-за спорадичного вродженого характеру патології.

**Мета клінічного спостереження** – привернути увагу фахівців до захворювання, яке рідко зустрічається, представити клінічні особливості синдрому Протея.

#### Клінічне спостереження

У статті представлено клінічний випадок синдрому Протея у дівчинки А., віком 1 рік 5 місяців, яка була госпіталізована в обласну дитячу клінічну лікарню м. Вінниця.

Анамнестичні дані. Дівчинка народилась від II вагітності II пологів (від I вагітності – здорова дівчинка 7 років). Остання вагітність перебігала на фоні загрози переривання, токсикозу першої та другої половини, маловоддя, та ГРЗ на 33 тиж. Матері 32 роки, батькові 38 років; батьки здорові; освіта батьків середня. Шкідливі звички батьки заперечують. На облік з приводу даної вагітності жінка встала своєчасно. Під час пренатального УЗД плоду було діагностовано агенезію мозолистого тіла, вентрикуломегалію. Пологи термінові в термін гестації 39 тиж, природнім шляхом. Дитина народилась з масою тіла 2930 г, довжиною тіла 53 см. Оцінка за шкалою Апгар склала 4 бали. На першу добу життя дитина була переведена у відділення АІТ новонароджених ВОДКЛ з причин дихальних розладів та множинних уроджених вад розвитку головного мозку, шкіри та судин), підозри на адреногенітальний синдром. На 6 добу життя немовля було переведене у відділення патології новонароджених, де перебувало на стаціонарному лікуванні впродовж 14 днів. Дитина виписана з клінічним діагнозом: Множинні вроджені вади розвитку: ВВР ЦНС, агенезія мозолистого тіла, вроджена гідроцефалія, деформація бічних шлу-

ночків, геморагічне просякнення базальних гангліїв; вроджена катаракта лівого ока; факоматоз; вроджений лівобічний грудо-поперековий сколіоз; полігірія; неповне подвоєння обох нирок.

Дитина знаходилась на грудному вигодовуванні до 3 місяців, не щеплена. Алергологічний анамнез не обтяжений. Генеалогічний анамнез: у бабусі по материнській лінії онкопатологія (рак яєчників).

У віці 2,5 міс дитина була прооперована у лікарні ОХМАДИТ м. Київ з приводу глаукоми правого ока. Впродовж усього періоду спостереження відзначалася затримка психомоторного розвитку. У віці 1 року дівчинка важила 12 кг при зрості 92 см, самостійно не сиділа, не ходила. Клінічно спостерігалось розростання шкіри та кісткової тканини і у віці 1 рік 4 місяці дитина була консультована генетиком лікарні ОХМАДИТ м. Київ, який вставив діагноз: Синдром Протея.

Клінічні прояви. На час госпіталізації у віці 1 рік 5 місяців стан дитини був розцінений як важкий. Дитина госпіталізована у відділення для дітей раннього віку з фебрильною температурою (підвищення температури тіла до 38,8 0 С), кашлем. Відмічався виражений інтоксикаційний синдром, відмова від їжі та пиття, слабкість та сонливість.

Об'єктивне обстеження: зріст 92 см, вага 12 кг. Голова збільшена в розмірі за рахунок вентрикуломегалії. Буфтальм правого ока. Грубі риси обличчя – гіперплазія тканин носа (рис.1). Аномалія зубів та емалі. В поперековій ділянці та на нижніх кінцівках дифузний невус світло коричневого кольору з гіперплазією тканин (рис.2). Деформація правої та лівої кистей: макродактилія II та III пальців з гіперплазією м'яких тканин пальців (рис.3, рис.4). Ліва нижня кінцівка більша за праву тартована назовні (рис.5). Ділянка серця візуально не змінена. При аускультатії легень вислуховувались вологі дрібнопухирцеві хрипи з обох боків, ЧД – 48-54/хв. Живіт симетричний. Гіпертрофія клітора. Фізіологічні відправлення не порушені. Загальний аналіз крові (від 06.06.18р.): Нb- 80 г/л, еритроцити - 4,2 \*10<sup>12</sup> /л, лейкоцити - 15,6 \*10<sup>9</sup> /л, ШОЕ- 34 мм/год, п.- 15%, с.- 56%, е.- 6%, л.- 22%; Загальний аналіз сечі (від 11.06.18 р.): білок - 0,099%, лейкоцити - покривають усе поле зору; біохімічні показники функції печінки та нирок в межах норми. На рентгенографії органів грудної клітки: вогнища інфільтрації в легеневій тканині. ЕхоКг - без патологічних змін, УЗД ОЧП – множинні кісти лівої нирки 5-8 мм, ліва нирка збільшена (108\*42 мм.), права нирка зменшена (45\*20 мм), ЧМС обох нирок не деформовані. Від додаткових інструментальних методів обстеження нирок (мікційна цистографія, екскреторна урографія) батьки відмовились.

На фоні проведеної терапії (антибактеріальна, дезінтоксикаційна) стан дівчинки покращився. Позитивна динаміка відмічалась і в клінічних показниках крові (нормалізація лейкоцитів, ШОЕ, гемоглобіну) та сечі (відсутність протеїнурії, лейкоцитурії).

Клінічний діагноз: Синдром Протея. Вроджена глаукома правого ока, оперована. Вроджена катаракта лівого ока. Агенезія мозолистого тіла. Вентрикуломегалія. Полімікрогірія. S-подібний грудо-поперековий сколіоз III ст. Вроджена вада

розвитку кистей, макродактилія. Дисплазія кульшових суглобів. Вроджений підвих правого стегна. Мультикістоз лівої нирки. Гіпоплазія правої нирки. Вторинний пієлонефрит, активна стадія, без порушення функції нирок. Двобічна вогнищева позалікарняна пневмонія, гострий перебіг, ДН I. Дефіцитна анемія II ступеня. Затримка психомоторного та статокінетичного розвитку. Затримка інтелектуального розвитку, соціально неадапована.

Після стабілізації стану дитина виписана додому під нагляд сімейного лікаря та під спостереження невролога, ортопеда, окуліста, уролога, нефролога.

Прогноз при даному синдромі несприятливий. Різноманітні ускладнення, такі як аномалії центральної нервової системи, виражений прогресуючий сколіоз, тромбози, небезпечні внутрішні пошкодження, можуть впливати на тривалість та якість життя дитини з синдромом Протея. Смерть настає найбільш часто від злоякісних новоутворень. Сучасні методи лікування та догляду можуть лише підтримувати життя дитини.

### Висновки

Синдром Протея – рідкісний синдром з утрудненою генетичною ідентифікацією. Вчасне встановлення діагнозу та прогнозування можливих ускладнень, а також їх профілактика та лікування, значно продовжують загальну тривалість життя дитини. Пацієнти з синдромом Протея, які не потребують хірургічного лікування, можуть вести активний спосіб життя.

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



Рис.1.



Рис.2.



Рис.3.



Рис.4.



Рис.5.

**Література**

1. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(11):1151-7. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201638.
2. Biesecker LG. The multifaceted challenges of Proteus syndrome. *JAMA.* 2001;285(17):2240-3. doi: 10.1001/jama.285.17.2240.
3. Cohen MM Jr. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet.* 2014;85(2):111-9. doi: 10.1111/cge.12266.
4. Cohen MM Jr, Hayden PW. A new lyrecognized hamartomatous syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979;15(5B):291-6.
5. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr.* 1983;140(1):5-12.
6. Benyan AKZ, Fatehala ZF, AL-Hassani FAA. Proteus syndrome: a case report in Basra\Iraq. *Kufa Med Journal.* 2011;14(2):28-33.
7. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, Peters K, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(7):611-9. doi: 10.1056/NEJMoa1104017.
8. Zhou X, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, et al. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet [Internet].* 2001[cited 2019 Jan 12];358(9277):210-1. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(01\)05412-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(01)05412-5/fulltext) doi:10.1016/S0140-6736(01)05412-5.
9. Nguyen D, Turner JT, Olsen C, Biesecker LG, Darling TN. Cutaneous manifestations of proteus syndrome: correlations with general clinical severity. *Arch Dermatol.* 2004;140(8):947-53. doi: 10.1001/archderm.140.8.947.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОТЕЯ У РЕБѢНКА  
РАННЕГО ВОЗРАСТА**

*Н.И. Токарчук<sup>1</sup>, Т.В. Чеботун<sup>1</sup>, Ю.В. Вижга<sup>1</sup>,  
Л.С. Старинец<sup>2</sup>, Т.В. Савицька<sup>2</sup>, В.В. Лагода<sup>2</sup>*

**Винницький національний медичинський університет  
імені Н.І. Пирогова, МОЗ України<sup>1</sup>  
Винницька обласна дитяча клінічна  
більниця, МЗ України<sup>2</sup>  
(г. Винниця, Україна)**

**Резюме.** Наследственные заболевания — одна из наиболее сложных проблем современной педиатрии. Комиссия экспертов ЕС по редким заболеваниям (EUCERD, 2010-2013 гг.) и Экспертная группа Европейской комиссии по редким заболеваниям (CEG-RD, 2013-2016 гг.) насчитывает около 8 тыс. Орфанных болезней, из них более 5 тыс. — наследственные метаболические болезни. В 2002 г. Национальным научно-исследовательским институтом генома человека (NHGRI) и Управлением по исследованию орфанных болезней (ORDR) образован Информационный центр генетических и орфанных болезней (GARD), который постоянно обновляется и дает доступ общественности к текущей, надежной информации по генетическим болезням человека.

Синдром Протея — заболевание, причина которого лежит в летальной доминантной соматической мутации, которая возникает в послезиготной стадии развития эмбриона. Синдром Протея характеризуется комплексным, вариабельным и прогрессирующим мразрастанием разных тканей организма с превалированием ассиметричной макродактилии, соединительнотканными, эпидермальными невусами, врожденными пороками развития кровеносных и лимфатических сосудов, гиперостозом костей черепа. Патология характеризуется не только деформациями тела, но и опасна развитием тяжелых осложнений, которые приводят к летальному исходу в молодом возрасте.

**Цель клинического наблюдения** — обратить внимание врачей на заболевание, которое редко встречается, представить клинические особенности синдрома Протея.

В статье представлен клинический случай синдрома Протея у девочки А., возрастом 1 год 5 месяцев. Объективное обследование: длина тела 92 см, масса тела 12 кг. Голова увеличена в размерах за счет вентрикуломегалии. Буфтальм правого глаза. Грубые

**CLINICAL CASE OF PROTEUS SYNDROME  
IN INFANT**

*N.I. Tokarchuk<sup>1</sup>, T.V. Chekotun<sup>1</sup>, Y.V. Vyzhga<sup>1</sup>,  
L.S. Starynets<sup>2</sup>, T.V. Savitska<sup>2</sup>, V.V. Lagoda<sup>2</sup>*

**Vinnitsya national medical university N.I. Pirogov,  
MPH of Ukraine<sup>1</sup>  
Vinnitsya regional children's hospital, MPH  
of Ukraine<sup>2</sup>  
(Vinnitsya, Ukraine)**

**Summary.** Congenital diseases - one of the most complicated problem in modern pediatric. According to the European Commission Expert Group on Rare Diseases (EUCERD) data, in a world there are more than 8 thousands of rare diseases and more than 5 thousands — congenital metabolic diseases. In 2002 by National Human Genome Research Institute (NHGRI) and National organization for Rare Diseases (NORD) created Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD), that regularly updates and provide public and evidence-based information concerning genetic and rare diseases of humans.

Proteus syndrome — disease, reason of it is lethal dominant somatic mutation that occurs in afterzygote period of the embryonic development. Proteus syndrome characterized by complex variable and progressive excrescence of different tissues with predominance of asymmetric macrodactylia, connective tissue and epidermal nevus, congenital defects of blood and lymph vessels development, cranial bones hyperostosis. Pathology followed by severe body deformation that lead to the lethal complications in young age.

**The aim of the clinical study** — is to pay attention of the medical professionals at the disease that rare met and present clinical features of the Proteus syndrome.

In the article we presented clinical case of Proteus syndrome in a girl of 1 year 5 months of age. Objective examination: height 92 cm, weight — 12 kg. The head is enlarged due to ventriculomegaly. Buirophthalm of the right eye. Rough facial features — hyperplasia of the nose tissues. Abnormality of the teeth and enamel. In a lumbar region and lower extremities diffused nevus in a light brown color with a hyperplasia of tissues. Deformation of the right and left hands: macrodactyliya of the II and III fingers with hyperplasia of the soft tissues. Left leg is larger than right and turned out. Clinical diagnose: multiple congenital growth defects - Proteus syndrome (sporadic inheritance). Congenital corrected glaucoma of the right eye. Congenital cataract of the left eye. Agenesis of the

черты лица – гиперплазия тканей носа. Аномалия зубов и эмали. В поперечной области и нижних конечностях – диффузный невус светлорыжевого цвета с гиперплазией тканей. Деформация правой и левой кистей: макродактилия II и III пальцев с гиперплазией мягких тканей. Левая нижняя конечность больше правой и ротирована наружу. Клинический диагноз: Синдром Протея. Врожденная глаукома правого глаза, оперирована. Врожденная катаракта левого глаза. Агенезия мозолистого тела. Вентрикуломегалия. Полимикрогирия. S-подобный грудно-поперечный сколиоз III ст. Врожденный порок развития кистей, макродактилия. Врожденный подвывих правого бедра. Дисплазия тазобедренных суставов. Мультикистоз левой почки. Гипоплазия правой почки. Задержка психомоторного и статокинетического развития. Задержка интеллектуального развития, социально неадаптирована. Вторичный пиелонефрит, активная стадия, без нарушения функции почек. Двусторонняя, очаговая внебольничная пневмония, острое течение, ДН I. Дефицитная анемия II степени.

**Выводы.** Синдром Протея – редкий синдром с отягощенной генетической идентификацией. В данном клиническом случае диагноз синдрома Протея выставлен синдромологически.

**Ключевые слова:** синдром Протея; ребенок раннего возраста; мультикистоз почки; гипоплазия почки; невус.

**Контактна інформація:**

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

**Контактна адреса:** вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна.

**Контактний телефон:** +380674963472.

**e-mail:** nadia\_tokarchuk@ukr.net

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

**Researcher ID:** U-4036-2017

**Контактная информация:**

**Токарчук Надежда Ивановна** - д.мед.н, профессор кафедры педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова (г. Винница, Украина)

**Контактный адрес:** ул. Пирогова, 56, г.Винница, 21018, Украина.

**Контактный телефон:** +380674963472.

**e-mail:** nadia\_tokarchuk@ukr.net

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

**Researcher ID:** U-4036-2017

**Contact Information:**

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

**Contact address:** st. Pirogova, 56, Vinnitsa, 21018, Ukraine.

**Contact phone:** +380674963472.

**e-mail:** nadia\_tokarchuk@ukr.net

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

**Researcher ID:** U-4036-2017

## НОВИНИ / NEWS

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ  
«ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ, ДОСЯГНЕННЯ, ПРІОРИТЕТИ»  
(ПРИСВЯЧЕНА ПАМ'ЯТІ ВЧИТЕЛЯ – ПРОФЕСОРА МИХАЙЛЕНКА ОМЕЛЯНА ТРОХИМОВИЧА)  
21-22 лютого 2019 року, м. Чернівці**

21-22 лютого 2019 року на базі Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» відповідно до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2019 році» (п.20) проведена науково-практична конференція з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети», присвячена пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича.

Організаторами заходу стали:

- Вищий державний навчальний заклад МОЗ України «Буковинський державний медичний університет»;

- ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»;

- ВГО «Асоціація неонатологів України»;

- Департамент охорони здоров'я Чернівецької ОДА.

Основна мета науково-практичної конференції – зниження рівня материнської та перинатальної захворюваності і смертності в Чернівецькому регіоні та Україні, шляхом удосконалення системи медичного супроводу вагітних і новонароджених, підвищення якості надання висококваліфікованої акушерсько-гінекологічної допомоги на етапі прегравідарної підготовки, а також в перинатальному періоді у жінок групи ризику, а також удосконалення підготовки фахівців у галузі акушерства, гінекології та перинатології на до- та післядипломному етапах навчання із активним впровадженням у освітній процес сучасних інноваційних технологій.

У рамках конференції розглянуто наступні актуальні питання сучасної перинатології:

● Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я – як засіб профілактики перинатальних ускладнень.

● Прегравідарна підготовка – як безальтернативний метод зниження перинатальної захворюваності і смертності.

● Проблеми антенатальної охорони плода, пренатальна діагностика спадкової та вродженої патології плода.

● Невиношування вагітності. Проблеми ранніх передчасних пологів.

● Вагітність, внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій.

● Корекція екстрагенітальних захворювань та акушерської патології, як фактор зниження перинатальної смертності.

● Питання неонатології та неонатальної хірургії в рамках міждисциплінарної інтеграції.

У роботі конференції взяли участь:

- провідні науковці ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України» та закордонні доповідачі, почесні гості, науковці акушери-гінекологи та неонатологи Публічного медико-санітарного закладу Інституту Матері і Дитини (Кишинів, Республіка Молдова).

- 14 Вищих медичних (класичних) закладів освіти:

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

2. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця).

3. Івано-Франківський національний медичний університет (м. Івано-Франківськ)

4. Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя).

5. Запорізька медична академія післядипломної освіти (м. Запоріжжя).

6. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів).

7. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ).

8. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ).

9. Одеський національний медичний університет (м. Одеса).

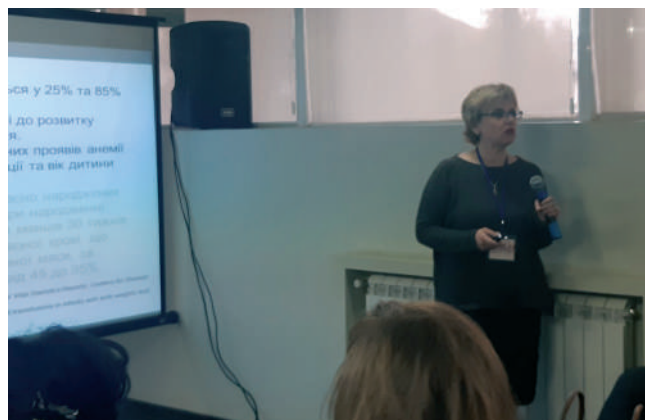
10. Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського (м. Тернопіль).

11. Харківський національний медичний університет (м. Харків).

12. Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків).







13. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро).

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

- фахівці з організації та управління охорони здоров'я в м. Чернівці та Чернівецькій області, близько 300 лікарів акушерів-гінекологів, неонатологів, медичних генетиків, спеціалісти суміжних спеціальностей (сімейні лікарі, терапевти тощо).

Із вітальною промовою до присутніх звернувся ректор Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.мед.н., професор Бойчук Т.М., чл.-кор. НАМН України, голова виконавчого комітету ГО «Асоціації акушерів-гінекологів України» д.мед.н., професор Камінський В.В., президент ГО «Асоціація неонатологів України» д.мед.н., професор Знаменська Т.К., завідувач науковим відділом акушерства Публічної медико-санітарної установи Інституту Матері і Дитини (м. Кишинів, Республіка Молдова) доцент Петров В.Н. і директор Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації професор Андрієць О.А.

В роботі конференції прийняли участь більше 50 професорів, проведено 7 секційних засідань, на яких обговорювалася низка важливих питань за різними напрямками, серед яких:

1. Проблеми збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки.
2. Неонатологія. Спадкові захворювання обміну речовин.
3. Сучасні питання перинатології: вагітна-плід-

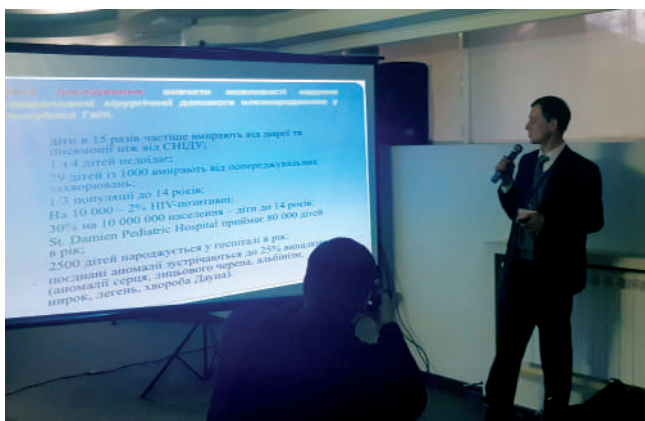
новонароджений.

4. Неонатологія. Неонатальна хірургія.
5. Інноваційні технології в перинатальній медицині.
6. Реформування вищої освіти: компетентнісний підхід до розробки програм навчання
7. Проблеми, досягнення, пріоритети перинатальної медицини в Україні висвітлені у одноіменному секційному засіданні у режимі on-line -<http://conference.bsmu.edu.ua/perinat/index>

Учасники круглого столу, неонатологи і педіатри, дискутували про «Сучасні погляди на ентеральне харчування дітей різного віку. Функціональні гастроінтестинальні розлади та їх корекція».

36 наукових повідомлень були представлені у вигляді постерних презентацій. Робочими мовами були: українська, англійська і російська.

Великий інтерес викликали доповіді почесних закордонних гостей співробітників Публічного медико-санітарного закладу Інституту Матері і Дитини (Кишинів, Республіка Молдова), а саме завідувача науковим відділом акушерства к.мед.н., доцента Петрова В.Н. «Аудит перинатальної смертності – досвід Республіки Молдова», завідувачі науковим відділом перинатології к.мед.н., доцента Куртяну А.М. «Роль клінічних втручань для виживання новонародженого в рамках безперервного догляду за здоров'ям матері і дитини», старшого наукового співробітника наукового відділу перинатології доктора Карауш Т.Н. «Визначення факторів ризику та наукове обґрунтування нового підходу до аналізу випадків смерті доношених новонароджених»; наукових співробітників наукового відділу акушерства Пэдуре В. і Греку К.І. «Роль інфекційно-воспалительних факторів в мертворожденні».





Проблемні питання щодо збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки підняли у своїх виступах чл.-кор. НАМН України, професора Венцківський Б.М. (м. Київ) «Прееклампсія – погляд з минулого», чл.-кор. НАМН України, професор Маркін Л.Б. (м. Львів) «Прагматичний підхід до ведення пологів», чл.-кор. НАМН України, професор Камінський В.В. (м. Київ) (співдоповідач доцент Демченко Т.А. (Дніпро)) «Сучасні підходи до терапії невиношування вагітності», професор Жук С.І. (м. Київ) «Етичний кодекс застосування гестагенів. Лікування і профілактика кризів призму доказової медицини», професор Пирогова В.І. (співдоповідач Ошуркевич О.О. (м. Львів)) «Ускладнення ранніх термінів гестації - особливості діагностично-лікувальної тактики», професор Подольський В.В. (м. Київ) «Хронічні запальні захворювання статевих органів, як основний чинник порушення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку», професор Кравченко О.В. (м. Чернівці) «Сучасні погляди на лікування плацентарної дисфункції у вагітних після ЕКЗ», професор Гладчук І.З., (співдоповідач професор Волянська А.Г. (м. Одеса)) «Ендоксирургічне відновлення репродуктивного здоров'я у хворих на ендометріоз», професор Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя) «Проблема невиношування вагітності. Сучасні підходи до лікування у відповідності з міжнародними протоколами», професор Ткаченко Р.А. (м. Київ) «Демографічна проблема материнської смертності в світі та Україні у фокусі перипартальної кровотечі», професор Марічерета В.Г. (співдоповідач Берлінська Л.І. (м. Одеса)) «Преваленс нефрогенного фактора в розвитку прееклампсії».

Актуальні питання надання допомоги новонародженим в режимі міждисциплінарної інтеграції були висвітлені у доповідях: «Концепція впровадження програми щодо удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні» (співдоповідачі: професор Антіпкін Ю.Г., професор Знаменська Т.К. та ін. (м. Київ, Україна)), «Сучасні погляди на діагностику та ведення жовтяниць неонатального періоду» (доповідач професор Годованець Ю.Д. (м. Чернівці, Україна)), «Токсична еритема – транзиторий стан новонароджених чи передумова розвитку atopії?» (доповідач професор Кисельова М.М. (м. Львів, Україна)), «Дефіцит заліза у передчасно народжених дітей. Сучасний стан проблеми з позиції доказової медицини» (доповідач – професор Воробйова О.В., м. Київ, Україна), «Неонатальний сепсис: сучасні погляди, менеджмент та питання антибіотикорезис-

тентності» (співдоповідачі: член-кор. НАМН України, професор Шуцько Є.Є., доцент Краснова Ю.Ю., доцент Лакша О.Т. (м. Київ, Україна)), «Спадкові хвороби обміну речовин у новонароджених» (доповідач доцент Ластівка І.В., (м. Чернівці, Україна)), «Лабораторна аналітика в діагностиці спадкових хвороб обміну та розширеному скринінгу новонароджених» (доповідач професор Кузнецов І.Е., (м. Рубіжне, Україна), «Аноректальні атрезії у новонароджених» (доповідач професор Горбатюк О.М. (м. Київ, Україна)), «Пренатальна діагностика і постнатальне ведення новонароджених з вродженою кишковою непрохідністю» (доповідач професор Пашенко Ю.В. (м. Харків, Україна)), «Досвід невідкладної хірургічної допомоги новонародженим у Республіці Гаїті» (доповідач професор Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна), «Парентеральне харчування в неонатології (питання безпеки)» (співдоповідачі Професор Македонський І.О., професор Мавропуло Т.К. та співав. (м. Дніпро, Україна)), «Система прогнозування, діагностики та корекції порушень функціонального стану сечової системи у новонароджених дітей при патології раннього неонатального періоду» (доповідач к.мед.н. Бабінцева А.Г. (м. Чернівці, Україна)), «Пресепсис як діагностичний маркер для верифікації неонатального сепсису» (доповідач – к.мед.н. Власова О.В., (м. Чернівці, Україна)).

Матеріали науково-практичної конференції опубліковані в збірнику тез доповідей, статті представлені у журналі «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» №1 2019 року.

Проаналізувавши наукові друковані матеріали, виступи провідних зарубіжних спікерів, вчених України та представників практичного акушерства, учасники науково-практичної конференції з міжнародною участю ухвалили:

1. Розробити комплекс заходів щодо збереження та поліпшення репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків і жінок репродуктивного віку. Термін виконання – упродовж 2019 року. Відповідальний за виконання - профільні кафедри з акушерства і гінекології Вищих медичних навчальних закладів освіти України

2. Для сімейних лікарів систематизувати сучасні підходи щодо профілактики перинатальних ускладнень у жінок з екстрагенітальною патологією, яка існувала до вагітності. Термін виконання – упродовж 2019 року. Відповідальний за виконання - профільні кафедри з акушерства і гінекології Вищих медичних навчальних закладів освіти України.

3. Оптимізувати міжкафедральну інтеграцію у роз-

робці заходів збереження репродуктивного здоров'я у дівчат-підлітків та профілактики перинатальних ускладнень у жінок з екстрагенітальною патологією. Термін виконання - упродовж 2019 року. Відповідальний за виконання - профільні кафедри з акушерства і гінекології та сімейної медицини Вищих медичних навчальних закладів освіти.

4. Продовжити впровадження сучасних методів надання медичної допомоги вагітним, роділлям та новонародженим на основі міжнародних стандартів, які базуються на засадах доказової медицини. Термін виконання – відповідно до змін чинних протоколів і гайдлайнів. Відповідальний за виконання - профільні кафедри з акушерства і гінекології Вищих медичних навчальних закладів освіти

5. Активізувати наукові дослідження щодо ранньої діагностики перинатальних ускладнень із застосуванням сучасних неінвазивних методів діагностики антенатального ураження плода, стану екстраембріональних структур та фетоплацентарного комплексу у вагітних високої групи перинатального ризику та впровадити їх в практику охорони здоров'я. Термін виконання – 2019-2020 рр. Відповідальний за виконання - кафедра акушерства, гінекології та перинатології БДМУ, к.мед.н., асистент Гошовська А.В.

6. Розробити алгоритм диференційованого медичного супроводу вагітних після ДРТ та ПЕ з метою прогнозування та своєчасної профілактики як репродуктивних втрат, так і зниження перинатальних наслідків. Термін виконання – березень 2019 року - жовтень 2020 року. Відповідальний за виконання - кафедра акушерства, гінекології та перинатології БДМУ, к.мед.н., доцент Юр'єва Л.М.

7. У рамках реалізації оновленої Глобальної стратегії на період після 2015 року ініціативи «Планування сім'ї 2020» продовжити впроваджувати найбільш ефективні методи планування сім'ї, як фактор попередження небажаної вагітності, збереження репродуктивного здоров'я жінки та зниження випадків попереджувальної материнської смертності. Термін виконання – 2019-2020 рр. Відповідальний за виконання - профільні кафедри акушерства і гінекології Вищих медичних навчальних закладів освіти України.

8. Сприяти розширенню інформаційного простору щодо пропаганди здорового способу життя, попередження небажаної вагітності для дівчаток-підлітків та жінок репродуктивного віку щодо формування позитивної мотивації у необхідності прегравідарної підготовки. Термін виконання – постійно. Відповідальний за виконання - профільні кафедри акушерства і гінекології Вищих медичних навчальних закладів освіти України.

9. Впровадити компетентний підхід щодо формування освітніх програм з акушерства і гінекології широко використовуючи симуляційні методи навчання та сучасні інноваційні технології. Термін виконання - 2019-2020 рр. Відповідальний за виконання - профільні кафедри акушерства і гінекології Вищих медичних навчальних закладів освіти України.

10. Планувати 2-3 рази на рік на Всеукраїнських наукових форумах проведення секції «Освіта». Тер-

мін виконання - упродовж 2019-2021 рр. Відповідальний за виконання - опорна кафедра акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету.

11. Сприяти подальшому впровадженню системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні. Термін виконання – 2019-2020 рр. Відповідальний за виконання - ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», ВГО «Асоціація неонатологів України»

12. Продовжити впровадження в практику вітчизняної неонатології та неонатальної хірургії сучасні міжнародні стандарти надання медичної допомоги новонародженим, які базуються на засадах доказової медицини. Термін виконання – 2019-2020 рр. Відповідальний за виконання - ВГО «Асоціація неонатологів України», ГО «Асоціація дитячих хірургів України».

13. Впровадити в практичну неонатологію та педіатрію скринінгову діагностику вроджених порушень метаболізму у дітей. Термін виконання – 2019-2020 рр. Відповідальний за виконання - ВГО «Асоціація неонатологів України».

14. Удосконалити програми підготовки, підготовки та підвищення кваліфікації медичних працівників лікувально-профілактичних закладів із питань перинатальної медицини в рамках міждисциплінарної інтеграції. Термін виконання – 2019-2020 рр. Відповідальний за виконання - профільні кафедри акушерства та гінекології, кафедри педіатрії та неонатології ВДНЗ України.

15. Сприяти впровадженню в освітній процес симуляційних методів навчання. Рекомендувати створення на базі ВДНЗ України симуляційні центри для підготовки фахівців у галузі акушерства, гінекології та перинатології (для навчання сучасним інноваційним технологіям).

16. Термін виконання – 2019-2020 рр. Відповідальний за виконання - профільні кафедри акушерства та гінекології, кафедри педіатрії та неонатології ВДНЗ України.

17. Продовжувати міжнародну співпрацю з клініками розвинених країн світу та країнами СНД. Термін виконання – 2019-2020 рр. Відповідальний за виконання - профільні кафедри акушерства та гінекології, кафедри педіатрії та неонатології ВДНЗ України.

18. При взаємодії з органами управління охорони здоров'я всіх регіонів України і засобами масової інформації забезпечити розробку та практичну реалізацію профілактичних програм щодо відповідального батьківства та профілактики вроджених вад розвитку. Термін виконання – 2019-2020 рр. Відповідальний за виконання - ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», ВГО «Асоціація неонатологів України».

Інформацію підготувала професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, д.мед.н., професор Годованець Ю.Д.

---

---

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ  
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ  
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»  
2019 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.slovyuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, де виконана робота.

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

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

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

Тексти резюме повинні бути автентичними.

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

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

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

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

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

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

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

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

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

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

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

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

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

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

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

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

---

---

нює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

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

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

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

#### **Положення про авторські права**

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

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

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

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

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

При подачі статті вказуються:

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

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

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. [Http://www.icmje.org/](http://www.icmje.org/))

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

**Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:**

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

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:**

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

**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:<sup>1</sup>.

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

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

**Наприклад:**

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

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

У своєму дослідженні, Джонс<sup>1</sup>

**Наприклад:**

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

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

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.<sup>2</sup>

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

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

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

**Наприклад:**

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

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

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".<sup>1(c23)</sup>

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

**Наприклад:**

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

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

Several recent studies<sup>1,5-7</sup> have suggested that...

УПОРЯДКУВАННЯ СПИСКУ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

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

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

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

## Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

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

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

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

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

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

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

- англomовні: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup)
- україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU\\_3582\\_2013.pdf<sup>1</sup>](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, Ільченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9.  Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: <a href="http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255">http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255</a>  Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: <a href="http://radio.kpi.ua/article/view">http://radio.kpi.ua/article/view</a>  Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: <a href="http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872">http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872</a> DOI: 10.1177/0363546512458223  Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: <a href="http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029">http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029</a> DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.  *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.  Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с.  Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.

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



Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.  *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p.  Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС;2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33.  Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: <a href="http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&amp;template=#toc">http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&amp;template=#toc</a> DOI: 10.1036/0737302658  Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: <a href="http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820">http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820</a>
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'Brien KA. The philosophical and empirical intersections of Chinese medicine and western medicine [dissertation]. Melbourne, AU; Monash University; 2006. 439 p.  Швачка МТ. Властивості розв'язків стохастичних диференціально-функціональних рівнянь з нескінченною післядією [дисертація]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. 68 с.  Shvachka MT. Vlastyvisti rozv'язkiv skholastychnykh dyferentsialno-funktsionalnykh rivnian z neskinchenoiu pisljadiieu [dysertatsiia]. Chernivtsi: Cherniv. nats. un-t; 2014. 68 s.
Автореферат чи дисертація (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: <a href="http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0">http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0</a>  Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: <a href="http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html">http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html</a>
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал.  або  Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50.  Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20.  Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.  Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

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

Матеріали конференцій (електронні):	<p>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.</p> <p>або</p> <p>Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.</p>	<p>Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: <a href="http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA">http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA</a></p> <p>Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: <a href="http://sit.nuou.org.ua/article/view/37210">http://sit.nuou.org.ua/article/view/37210</a></p> <p>Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: <a href="http://www.abms.org/publications.asp">http://www.abms.org/publications.asp</a></p> <p>Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: <a href="http://icatt.org.ua/proc/">http://icatt.org.ua/proc/</a></p>
Електронний ресурс (веб-сайт)	<p>Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL</p>	<p>Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: <a href="http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/">http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/</a></p> <p>Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: <a href="http://journals.uran.ua/">http://journals.uran.ua/</a></p>
Урядові та технічні звіти (друк)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.</p>	<p>Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4.</p> <p>Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п.</p> <p>Nelin YeN. Vysokovybirni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.</p>
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI</p>	<p>Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: <a href="http://aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542376">http://aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542376</a></p> <p>Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: <a href="http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753">http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753</a></p>
Патент	<p>Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації.</p> <p>*вказати країну</p>	<p>Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&amp;D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1.</p> <p>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.</p> <p>Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsk botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.</p>

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»  
2019 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование.

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

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

Материалы, оформленные с нарушениями требований 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](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua).

**Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:**

+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

**Переписка по вопросам издательской деятельности:**

**Контактный адрес:**

Проф. Годованец Ю.Д.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

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

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto: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»  
2019**

**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/sevices/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

### **Regulations concerning copyright**

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

---

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

**Electronic version of the journal available on the official web-site:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua).

**Contact phone number of the editor-in-chief of web-site:** +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

**Correspondence concerning publishing activities:**

**Mailing address:**

Hodovanets Yulia, MD, Professor

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Contact phone:** +38 (050) 6189959

**Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»:** 89773.



---

---

Коректор літературного тексту - Стахова Т.С.  
Редагування бібліографічних посилань - Ширенкова А.О.  
Редагування англійського тексту – Пятчанин Ю.С.  
Дизайн та комп'ютерна верстка – Вашуленко Н.П.

Усі статті рецензовані.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.  
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників

Віддруковано: ТОВ «Типографія «Глосс»  
02094, м. Київ, бул. Верховної Ради, буд. 21-а, оф. 78  
тел. /факс: 044 58643 59

Підписано до друку 25.03.2019. Формат 64x90/9. Папір офсетний  
Гарнітура times new roman. Друк офсетний.

Ум-друк. арк. 17.0  
Тираж 1 700 пр.  
Вартість журналу 55 грн.