



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

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

Т. IX, № 3(33), 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)

Македонський І.О. – д.м.н., професор, директор Медичного центру матері та дитини ім. Рудневої, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського Національного Університету імені О.Гончара МОН України (м. Дніпро, 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.ІХ, №2(32), 2019:

Бабінцева А.Г. – д.м.н., доцент 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)
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)
Гулєв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Калішук О.А. (м. Київ, Україна)
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Крицький І.О. (м. Тернопіль, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)

Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
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)
Папіташвілі 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)
Боконбасва 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)
Сороков Т.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

Арбузова С.Б. (м. Донецьк, Україна)
Веропотвелян М.П. (м. Кривий Ріг, Україна)
Галаган В.Д. (м. Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)
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 №1 від 29 серпня 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

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

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Сдині 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/>



ЗМІСТ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІЇ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ

ЄВРОПЕЙСЬКІ СТАНДАРТИ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗДОРОВ'Я НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	4
<i>T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova, Yu. G. Antipkin, I. E. Kuznecov, T. V. Holota, V. V. Kryvosheieva, A. V. Kremezna, V. V. Antsupova, I. V. Lastivka, L. G. Kyrylova, O. O. Yuzva, O. V. Kaspruk</i>	
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ДЕКОМПЕНСОВАНИХ СТАНІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗІ СПАДКОВИМИ ХВОРОБАМИ ОБМІНУ.....	64

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ
ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

НЕОНАТОЛОГІЯ

<i>Ю. В. Сороколат, Т. М. Клименко, О. Ю. Карпетян</i> СПОСОБИ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ.....	74
--	----

ПЕДІАТРІЯ

<i>В. В. Безрук, Т. О. Безрук, О. С. Годованець, С. В. Юрнюк, М. І. Веля, Б. П. Сенюк</i> КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ВІКОВІ, ГЕНДЕРНІ ТА АДМІНІСТРАТИВНО-ТЕРИТОРІАЛЬНІ ВІДМІННОСТІ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ТА ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ.....	81
--	----

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

<i>В. Ф. Рибальченко, Ю. Г. Демиденко</i> ТЕРМОМЕТРИЧНА ПАНЕЛЬ ПЕРЕДНЬОЇ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ ТА ПРОГНОСТИЧНИЙ АКСИЛЯРНО-АБДОМІНАЛЬНИЙ КОЕФІЦІЄНТ.....	86
<i>І. В. Кисельова, О. Р. Пилипчук</i> КОМПЛЕКСНЕ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПОНЕНТІВ АДАПТОВА- НОЇ ПРОГРАМИ ПРИСКОРЕННОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАЊ У ДІТЕЙ В ХІРУРГІЇ ОРТОПЕДИЧНОГО ПРОФІЛЮ.....	95

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

<i>А. М. Громова, Т. Ю. Ляховська, О. М. Кетова, Н. І. Мітуніна</i> МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНІЙ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА.....	101
---	-----

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>В. О. Галаган, М. А. Циганкова, О. В. Радзіховська, Ш. А. Кульбалаєва, В. В. Куракова, О. Р. Оліфір</i> КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА СИНДРОМУ ФЕЛАН-МАКДЕРМІДА У ДІТЕЙ.....	106
---	-----

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ
В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ

<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова</i> ПОСТНАТАЛЬНА АДАПТАЦІЯ ШКІРИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	111
---	-----

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>І. О. Анікін, О. В. Спакхі, Н. А. Міренкова, Ю. К. Самара, Ю. С. Голдобіна, О. Ю. Клевакіна, О. М. Ващенко, М. М. Левченко, В. С. Лісова, К. Г. Павелко, І. А. Соломонов, Л. С. Стрижак</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: ВРОДЖЕНИЙ ХІЛОТОРАКС ТА ХІЛОПЕРІТОНЕУМ У НЕДОНОШЕНОГО НОВОНАРОДЖЕНОГО.....	120
<i>Т. В. Кончаківська, О. В. Хілобок, В. П. Залевський</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТРІПОТІННЯ ПЕРЕДСЕРДЬ У НОВОНАРОДЖЕНОГО.....	126
<i>О. І. Годованець, І. С. Марчук, Т. І. Муринюк</i> ЕПУЛІС ЯК ПУХЛИНОПОДІБНЕ УТВОРЕННЯ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК.....	131
<i>Л. В. Никифор, Л. М. Рак, М. І. Косевич, І. К. Аріїчук</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК «НІМОЇ» ПЕРФОРАЦІЇ МАТКИ ПІСЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОГО КОНТРАЦЕПТИВУ В АНАМНЕЗІ.....	135
ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ	138

CONTENTS

TOPICAL QUESTIONS OF NEONATOLOGY
AND PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE

EUROPEAN STANDARDS OF CARE FOR NEWBORN HEALTH.....	4
<i>T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova, Yu. G. Antipkin, I. E. Kuznecov, T. V. Holota, V. V. Kryvosheieva, A. V. Kremezna, V. V. Antsupova, I. V. Lastivka, L. G. Kyrylova, O. O. Yuzva, O. V. Kaspruk</i>	
CONTEMPORARY APPROACHES TO THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ACUTE METABOLIC DECOMPENSATED STATES IN NEWBORNS WITH INHERITED METABOLIC DISORDERS.....	64

RESULTS THESIS
AND SCIENTIFIC-RESEARCH

NEONATOLOGY

<i>Yu. V. Sorokolat, T. M. Klymenko, O. Yu. Karapetyan</i> THE METHODS OF PROGNOSIS OF COURSE OF THE BRO- NCHOPULMONARY DYSPLASIA DEPEND ON THE STATUS OF DUCTUS ARTERIOSUS IN CHILDREN AT EARLY AGE..	74
---	----

PEDIATRICS

<i>V. V. Bezruk, T. A. Bezruk, A. S. Godovanets, S. V. Yurnyuk, M. I. Velia, B. P. Senyuk</i> CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTIC, AGE, GENDER AND ADMINISTRATIVE TERRITORIAL DIFFERENCES OF URINARY INFECTIONS AMONG THE CHILD POPULATION AND CHOICE OF RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY.....	81
--	----

NEONATAL SURGERY

<i>V. F. Rybalchenko, Yu. G. Demidenko</i> THERMOMETRIC PANEL OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL AND PROGNOSTIC AXILLARY-ABDOMINAL COEFFICIENT.....	86
<i>I. Kyselova, O. Pylypchuk</i> COMPLEX APPLICATION OF THE ADAPTED ENHANCE RECOVERY AFTER SURGERY PROGRAMME IN CHILDREN UNDERGOING ORTHOAEDIC SURGERY.....	95

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

<i>A. M. Gromova, T. Yu. Liakhovska, E. N. Siatina, N. I. Mitunina</i> MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF PLACENTA AT ANTENATAL DEATH OF THE FETUS.....	101
---	-----

MEDICAL GENETICS

<i>V. Galagan, M. Tsyhankova, O Radzyhova'ska, Sh. Kulbalaieva, V. Kurakova, O Olifir</i> CLINICAL AND LABORATORY RESEARCH THE PHELAN- MACDERMID SYNDROME IN CHILDREN.....	106
--	-----

RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION
INTO THE PRACTICE OF NEONATOLOGY

<i>T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova</i> POSTNATAL ADAPTATION OF THE SKIN IN NEWBORNS.....	111
---	-----

CASES FROM PRACTICE

<i>I. O. Anikin, O.V. Spakhi, N.A. Mirenkova, Yu.K. Samara, Yu.S. Holdobina, O.Yu. Klievakina, O.M. Vashchenko, M.M. Levchenko, V.S. Lisova, K.H. Pavelko, I.A. Solomonov, L.S. Stryzhak</i> CLINICAL CASE: CONGENITAL CHYLOTHORAX AND CHYLOPERITONEUM IN A PREMATURE NEWBORNC.....	120
<i>T. V. Konchakovska, O. V. Khylobok, V. P. Zalevsky</i> CLINICAL CASE OF ATRIAL FLATTER TREATMENT IN NEWBORN.....	126
<i>O. I. Godovanets, I. S. Marchuk, T. I. Muryniuk</i> EPULIS AS A TUMOR FORMATION. CLINICAL CASE.....	131
<i>L. V. Nykyfor, L. M. Rak, M. I. Kosevych, I. K. Ariichuk</i> CLINICAL CASE OF SILENT UTERINE PERFORATION AFTER INNECTORAL CONTRACEPTIVES PLACEMENT IN ANAMNESIS.....	135
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS.....	138

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

DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.1

Європейські стандарти допомоги для забезпечення здоров'я новонароджених



Медична допомога та клінічна практика

Переклад українською мовою. © Асоціація неонатологів України, 2019



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Тематична експертна група: Медична допомога та клінічна практика

Постнатальна підтримка адаптації і реанімація

Steidl MF, Buonocore G, Zimmermann L, Hellström-Westas L, Flemmer AW, Rüdiger M, Saugstad OD, Trevisanuto D, Vento M.

Цільова група

Новонароджені немовлята, вагітні жінки з чинниками ризику в анамнезі, їхні партнери, батьки

Група користувачів

Медичні працівники, відділення новонароджених, лікарні, служби охорони здоров'я

Формулювання стандарту

Підтримку постнатальної адаптації до позаутробного життя слід здійснювати на підставі узгоджених міжнародних настанов, які ґрунтуються на наукових доказах, за умови виконання відповідних рекомендацій у належно структурованому й оснащеному середовищі навченим персоналом.

Обґрунтування

Постнатальна адаптація до позаутробного життя – складний процес, під час якого дитина починає дихати повітрям і відбуваються зміни кровообігу. Цей процес може бути утрудненим після передчасних пологів і перинатальної асфіксії. Ці ситуації визначають значну частину пов'язаної смертності та захворюваності новонароджених (1–4). Деякі проблеми, які виникають під час пологів, можна передбачити (5). Необхідно належним чином підтримувати адаптацію і за потреби застосовувати формальну реанімацію. На пологах високого ризику мають бути присутніми особи, які володіють методами повної реанімації, але всі медичні працівники, які працюють в пологових приміщеннях, мають бути навчені основним методам реанімації новонароджених.

Міжнародний погоджувальний комітет з реанімації (ILCOR) надає вичерпні рекомендації щодо допомоги під час адаптації і реанімації новонароджених. Ці рекомендації адаптовані міжнародними організаціями, як-от Європейською радою з реанімації (6–8). Їх регулярно оновлюють, перекладають й адаптують відповідні регіональні або національні організації. У всіх акушерських стаціонарах слід здійснювати практичну підготовку з реанімації всіх відповідних фахівців за допомогою навчальних курсів з реанімації новонароджених (див. розділ «Освіта та навчання»).

Переваги

Короткострокові переваги

- Зменшення смертності і захворюваності (6,8).

Довгострокові переваги

- Поліпшення неврологічних результатів (6,8).



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Компоненти стандарту

Компонент	Класифікація доказів	Індикатор дотримання стандарту
Для батьків і сім'ї		
1. Вагітні жінки з чинниками ризику в анамнезі та їхні партнери інформуються та консультуються медичними працівниками до пологів (див. ТЕГ «Народження та переведення»).	B (висока якість)	Інформаційний листок для пацієнта
2. Батьки інформуються медичними працівниками про можливу необхідність підтримки новонародженої дитини під час адаптації та підвищену ймовірність таких утручань у немовлят з високим ризиком реанімації.	B (помірна якість)	Інформаційний листок для пацієнта
3. Батькам пропонують бути присутніми під час надання реанімаційної допомоги (8–10).	A (висока якість)	Локальний протокол
4. Батькам надають можливість обговорення реанімації їхньої дитини.	B (висока якість)	Медична документація, результати опитування батьків
Для медичних працівників		
5. Усі медичні працівники дотримуються рекомендацій з реанімації, включаючи післяреанімаційну допомогу (6,8).	B (висока якість)	Локальний протокол
6. Усі відповідальні медичні працівники відвідують навчання щодо поточних рекомендацій з реанімації, наявних протоколів і обладнання, використовуючи акредитовані курси (6,8). (Див. ТЕГ «Освіта та навчання»).	A (помірна якість) B (висока якість)	Навчальна документація
7. Обладнання, необхідне для реанімації, регулярно перевіряють.	B (висока якість)	Аудиторський звіт
Для неонатального відділення		
8. Наявний і регулярно оновлюється локальний протокол з реанімації новонароджених, включаючи післяреанімаційну допомогу й організацію переведення на експертний рівень, якщо це необхідно (6,8).	B (висока якість)	Локальний протокол



European standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



- | | | |
|--|-------------------|--|
| 9. Інформація для підтримки екстрених викликів чітко відображається в пологовому блоці та відділенні новонароджених, щоб забезпечити: | В (висока якість) | Локальний протокол |
| <ul style="list-style-type: none"> • Надання подальшої допомоги (персонал) • Консультування (знання) • Неонатальний транспорт | | |
| 10. Після завершення реанімації команда проводить дебрифінг. | В (висока якість) | Результати опитування медичних працівників |
| 11. Медичні працівники, які пройшли навчання з реанімації, доступні протягом 24 годин. | В (висока якість) | Аудиторський звіт |

Для лікарні

- | | | |
|--|--|-------------------------|
| 12. Забезпечується навчання з реанімації, включаючи використання симуляційних сценаріїв. | В (висока якість) | Тренінгова документація |
| 13. Створюються умови для належних реанімації і навчання з реанімації (напр., манекени для симуляційного навчання) (11, 12). | А (висока якість)
В (висока якість) | Аудиторський звіт |

Для системи охорони здоров'я

- | | | |
|---|-------------------|-----------|
| 14. Наявна національна настанова з реанімації новонароджених, яка регулярно оновлюється | В (висока якість) | Настанова |
|---|-------------------|-----------|

Напрямки подальшого удосконалення допомоги

Подальший розвиток

Класифікація доказів

Для батьків і сім'ї
Не оцінено

Для медичних працівників

- | | |
|---|--------------------|
| • Ведеться відеозапис допомоги новонародженому під час адаптації, після перегляду якого надаються структуровані коментарі (13). | В (помірна якість) |
| • Забезпечити екстрене телемедичне консультування для реанімації новонароджених (14). | А (низька якість) |

Для відділення новонароджених

- | | |
|--|--------------------|
| • Започаткувати практику обговорення реанімаційних ситуацій, включаючи міждисциплінарну роботу з психологами. | В (помірна якість) |
| • Започаткувати регулярні наради із забезпечення якості упродовж тижня після пологів, щоб перевірити визначені індикатори якості допомоги до і після пологів (зрілість легень, температура тіла на момент госпіталізації тощо) разом з медсестрами, акушерками, акушерами-гінекологами, неонатологами і психологами. | В (помірна якість) |

Для лікарні

- | | |
|--|-------------------|
| • Забезпечувати можливість контакту шкіра-до-шкіри з матір'ю відразу | В (висока якість) |
|--|-------------------|



European standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



після успішної підтримки постнатальної адаптації.

якість)

Для служби охорони здоров'я

- Підтримувати наукові дослідження щодо нових техніки і підходів до реанімації новонароджених.

В (висока
якість)

Із чого розпочати?

Початкові кроки

Для батьків і сім'ї

- Медичним працівникам усно інформувати батьків про реанімацію.

Для медичних працівників

- Пропонувати допологове консультування неонатологами.
- Відвідувати базовий тренінг з реанімації новонароджених.
- Запровадити централізацію для пологів високого ризику заздалегідь.

Для неонатального відділення

- Розробити та впровадити локальний протокол з реанімації.
- Розробити інформаційні матеріали для батьків щодо періоду адаптації новонароджених та можливої реанімації.
- Забезпечити адекватне навчання медичних працівників.

Для лікарні

- Підтримувати участь медичних працівників у тренінгах з реанімації.
- Підтримувати медичних працівників у впровадженні заходів щодо поліпшення якості.

Для системи охорони здоров'я

- Розробити та впровадити національну настанову з реанімації новонароджених.

Джерела

1. World Health Organization. Causes of child mortality [Internet]. WHO. 2016. Available from: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en/
2. World Health Organization. World Health Statistics data visualizations dashboard. Neonatal mortality [Internet]. WHO. 2016 [cited 2018 May 29]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.sdg.3-2-viz-3?lang=en>
3. Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(3):153–60.
4. Murphy SL, Mathews TJ, Martin JA, Minkovitz CS, Strobino DM. Annual Summary of Vital Statistics: 2013-2014. *Pediatrics.* 2017 Jun;139(6).
5. Aziz K, Chadwick M, Baker M, Andrews W. Ante- and intra-partum factors that predict increased need for neonatal resuscitation. *Resuscitation.* 2008 Dec;79(3):444–52.
6. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Reprint). *Pediatrics.* 2015 Nov;136 Suppl 2:S120-166.
7. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (Reprint). *Pediatrics.* 2015 Nov;136 Suppl 2:S196-218.
8. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation.* 2015;95:249–63.
9. Baskett PJF, Steen PA, Bossaert L, European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 8. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation.* 2005 Dec;67 Suppl 1:S171-180.
10. Dingeman RS, Mitchell EA, Meyer EC, Curley MAQ. Parent presence during complex invasive procedures and cardiopulmonary resuscitation: a systematic review of the literature. *Pediatrics.* 2007 Oct;120(4):842–54.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



11. Terrin G, Conte F, Scipione A, Aleandri V, Di Chiara M, Bacchio E, et al. New architectural design of delivery room reduces morbidity in preterm neonates: a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2016 Mar 23;16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804574/>
12. Vento M, Aguar M, Leone TA, Finer NN, Gimeno A, Rich W, et al. Using intensive care technology in the delivery room: a new concept for the resuscitation of extremely preterm neonates. Pediatrics. 2008 Nov;122(5):1113–6.
13. Gelbart B, Hiscock R, Barfield C. Assessment of neonatal resuscitation performance using video recording in a perinatal centre. J Paediatr Child Health. 2010 Jul;46(7–8):378–83.
14. Fang JL, Collura CA, Johnson RV, Asay GF, Carey WA, Derleth DP, et al. Emergency Video Telemedicine Consultation for Newborn Resuscitations: The Mayo Clinic Experience. Mayo Clin Proc. 2016 Dec;91(12):1735–43.

Перше видання, листопад 2018

Життєвий цикл

5 років/наступний перегляд: 2023

Рекомендоване цитування

EFCNI, Steidl MF, Buonocore G, et al. European Standards of Care for Newborn Health: Postnatal support of transition and resuscitation. 2018.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Тематична експертна група: Медична допомога та клінічна практика

Неонатальна жовтяниця

Borszewska-Kornacka M, Buonocore G, Zimmermann L, Hellström-Westas L, Marlow N, Özek E, Perrone S, Tołoczko J.

Цільова група

Новонароджені немовлята і батьки

Група користувачів

Медичні працівники, відділення новонароджених, лікарні та служби охорони здоров'я

Формулювання стандарту

Усіх новонароджених обстежують з приводу жовтяниці, щоб забезпечити ефективну профілактику значної гіпербілірубінемії.

Обґрунтування

Гіпербілірубінемія часто трапляється у новонароджених. Фізіологічна жовтяниця з'являється після перших 24 годин життя і зазвичай самовільно зникає протягом першого тижня. Проте, гіпербілірубінемія в новонароджених також може ставати більш значною і вимагати утручань для профілактики або лікування білірубінової енцефалопатії і зменшення ризику пізнішого виникнення дитячого церебрального паралічу і порушень слуху. Моніторинг рівня білірубіну у всіх новонароджених немовлят і знання чинників ризику мають життєво важливе значення для адекватного надання допомоги. Чинники ризику значної гіпербілірубінемії у новонароджених включають: недоношеність, гемолітичні розлади, ранню появу жовтяниці (< 24 годин), наявність синців і гематом після пологів, інфекції, надмірну втрату маси, обтяжений сімейний анамнез, включаючи такі стани та захворювання, як-от сфероцитоз, порушення кон'югації і гемоглобінопатії, наприклад серповидноклітинна анемія і дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD), які більш поширені у популяціях Середземномор'я, Африки й Азії (1-3).

Фототерапія ефективна у зниженні концентрацій білірубіну. Призначаючи фототерапію, потрібно враховувати гестаційний і постнатальний вік, а також наявні чинники ризику. Фототерапію зазвичай можна проводити без відокремлення дитини від матері. Значну гіпербілірубінемію можна ефективно лікувати за допомогою замінного переливання крові (ЗПК), а використання гаммаглобуліну може знизити потребу ЗПК за наявності триваючого гемолізу (4,5).

У більшості європейських країн професійні національні спільноти і служби охорони здоров'я розробили детальні настанови і графічні інструменти, рекомендації яких слід виконувати під час надання медичної допомоги новонародженим з гіпербілірубінемією у своїх популяціях (6-12). Також важливо спостерігати за новонародженими немовлятами із тривалою жовтяницею (понад 14 днів), обстежуючи їх для виявлення кон'югованої гіпербілірубінемії (4,13,14).

Переваги

Короткострокові переваги

- Зменшення кількості випадків важкої жовтяниці новонароджених (4,15,16).
- Скорочення тривалості перебування у лікарні/відділенні інтенсивної терапії новонароджених (5).
- Раннє виявлення холестази (17).



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Довгострокові переваги

- Зменшення частоти неврологічних ускладнень (16).
- Зменшення кількості випадків втрати слуху (16).
- Зменшення кількості випадків повторної госпіталізації (17).

Компоненти стандарту

Компонент	Класифікація доказів	Індикатор дотримання стандарту
Для батьків і сім'ї		
1. Батьки інформуються медичними працівниками про виявлення, профілактику і лікування гіпербілірубінемії (2, 14, 15).	A (помірна якість) B (висока якість)	Інформаційний листок для пацієнта
2. Батьки інформуються медичними працівниками про значення грудного вигодовування й адекватного харчування для профілактики гіпербілірубінемії (4) (див. ТЕГ «Харчування», див. ТЕГ «Процедури догляду»)	A (висока якість) B (висока якість)	Інформаційний листок для пацієнта
Для медичних працівників		
3. Усі медичні працівники виконують вимоги локального протоколу щодо гіпербілірубінемії, включаючи надання допомоги новонародженим після виписки.	B (висока якість)	Локальний протокол
4. Для скринінгу новонароджених на гіпербілірубінемію використовують транскутанну білірубінометрію (3, 18-23).	A (висока якість)	Локальний протокол
5. Усі медичні працівники відвідують тренінги з надання допомоги новонародженим з гіпербілірубінемією (4, 16).	A (висока якість) B (висока якість)	Тренінгова документація
Для відділення новонароджених		
6. Наявний і регулярно оновлюється локальний протокол з надання допомоги новонародженим з гіпербілірубінемією, який, зокрема, включає опис лікувально-діагностичних заходів після виписки.	B (висока якість)	Локальний протокол
Для лікарні		
7. Забезпечується проведення тренінгів з надання допомоги новонародженим з гіпербілірубінемією.	B (висока якість)	Тренінгова документація
8. Наявне обладнання для діагностики і лікування гіпербілірубінемії, включаючи транскутанні білірубінометри.	B (висока якість)	Аудиторський звіт
Для служби охорони здоров'я		



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



- | | | |
|--|-------------------|------------------------------|
| 9. Наявна і регулярно оновлюється національна настанова щодо надання допомоги новонародженим з гіпербілірубінемією, яка, зокрема, включає опис лікувально-діагностичних заходів після виписки. | В (висока якість) | Настанова |
| 10. Наявна перевірена система ідентифікації випадків тривалої жовтяниці (4). | А (висока якість) | Аудиторський звіт, настанова |

Напрямки подальшого удосконалення допомоги

Подальший розвиток

Класифікація доказів

Для батьків і сім'ї

Не визначено

Для медичних працівників

Не визначено

Для відділення новонароджених

Не визначено

Для лікарні

Не визначено

Для системи охорони здоров'я

- Підтримка наукових досліджень щодо нових терапевтичних методів, економічної ефективності й удосконалення технологій (24). А (помірна якість)

Із чого розпочати?

Початкові кроки

Для батьків і сім'ї

- Медичним працівникам усно інформувати батьків про виявлення, профілактику і лікування гіпербілірубінемії.

Для медичних працівників

- Відвідувати тренінги з надання допомоги новонародженим з гіпербілірубінемією.

Для неонатального відділення

- Використовувати опубліковані настанови з надання допомоги новонародженим з гіпербілірубінемією, включаючи лікувально-діагностичні заходи після виписки (17).
- Розробити і впровадити локальний протокол з надання допомоги новонародженим з гіпербілірубінемією, включаючи лікувально-діагностичні заходи після виписки.
- Розробити інформаційні матеріали для батьків щодо виявлення, профілактики і лікування гіпербілірубінемії.

Для лікарні

- Підтримувати участь медичних працівників у тренінгах з надання допомоги новонародженим немовлятам з гіпербілірубінемією.
- Забезпечити наявність обладнання для неінвазивного вимірювання білірубіну.

Для системи охорони здоров'я

- Розробити та впровадити національну настанову з надання допомоги новонародженим немовлятам з гіпербілірубінемією, включаючи лікувально-діагностичні заходи після виписки.

Джерела

1. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the Newborn. *Pediatr Rev.* 2011 Aug 1;32(8):341–9.

powered by





european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



2. Bromiker R, Bin-Nun A, Schimmel MS, Hammerman C, Kaplan M. Neonatal hyperbilirubinemia in the low-intermediate-risk category on the bilirubin nomogram. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e470-475.
3. Burgos AE, Flaherman VJ, Newman TB. Screening and follow-up for neonatal hyperbilirubinemia: a review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Jan;51(1):7-16.
4. American Academy of Pediatrics. Practice Parameter: Management of Hyperbilirubinemia in the Healthy Term Newborn. *Pediatrics*. 1994 Oct 1;94(4):558-65.
5. Wolff MS, Schinasi DA, Lavelle JM, Boorstein N, Zorc J. Management of neonates with hyperbilirubinemia: improving timeliness of care using a clinical pathway. *PEDIATRICS* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Jun 14];130(6). Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Management-of-neonates-with-hyperbilirubinemia%3A-of-Wolff-Schinasi/4f5dc016dc380a22019d358d7236a44b314afb03>.
6. Romagnoli C, Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Capasso L, Zecca E. PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERBILIRUBINEMIA NEONATALE.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Jaundice in newborn babies under 28 days. 2016 Oct [cited 2018 Feb 28]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>
8. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn preventie, diagnostiek en behandeling van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken [Internet]. 2008. Available from: <https://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/hyperbili/richtlijnhyperbili.pdf>
9. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Perinatalmedizin (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). S2k-Leitlinie 024/007: Hyperbilirubinämie des Neugeborenen - Diagnostik und Therapie. AWMF. 2015 Aug.
10. Arlettaz R, Blumberg A, Buetti H, Mieth D, Roth-Kleiner M. Abklärung und Behandlung von ikterischen Neugeborenen ab 35 0/7 Schwangerschaftswochen. *Paediatrica*. 2006;17:26-9.
11. Norman M, Bruun CF, Karlsson H, Sarman I, Engberg S, Ewald U. Neonatal Hyperbilirubinemi. 2016.
12. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jan;64(1):154-68.
13. Weiss EM, Zimmerman SS. A Tale of Two Hospitals: The Evolution of Phototherapy Treatment for Neonatal Jaundice. *Pediatrics*. 2013 Jun 1;131(6):1032-4.
14. Kramer LI. Advancement of Dermal Icterus in the Jaundiced Newborn. *Am J Dis Child*. 1969 Sep 1;118(3):454-8.
15. Barrington KJ, Sankaran K, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. *Paediatr Child Health*. 2018 Feb;12(Suppl B):1B-12B.
16. Maisels MJ. Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2015 Mar 17;187(5):335-43.
17. Bhutani VK, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):e1046-1052.
18. De Luca D, Jackson GL, Tridante A, Carnielli VP, Engle WD. Transcutaneous bilirubin nomograms: a systematic review of population differences and analysis of bilirubin kinetics. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Nov;163(11):1054-9.
19. Maisels MJ. Noninvasive measurements of bilirubin. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):779-81.
20. O'Connor MC, Lease MA, Whalen BL. How to use: transcutaneous bilirubinometry. *Arch Dis Child - Educ Pract*. 2013 Aug 1;98(4):154-9.
21. Mantagou L, Fouzas S, Skylogianni E, Giannakopoulos I, Karatza A, Varvarigou A. Trends of transcutaneous bilirubin in neonates who develop significant hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e898-904.

powered by
EFGNI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



22. Wickremasinghe AC, Karon BS, Cook WJ. Accuracy of neonatal transcutaneous bilirubin measurement in the outpatient setting. Clin Pediatr (Phila). 2011 Dec;50(12):1144–9.
23. Szucs KA, Rosenman MB. Family-centered, evidence-based phototherapy delivery. Pediatrics. 2013 Jun;131(6):e1982-1985.
24. Schwartz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. Pediatr Emerg Care. 2011 Sep;27(9):884–9.

Перше видання, листопад 2018

Життєвий цикл

5 років/наступний перегляд: 2023

Рекомендоване цитування

EFCNI, Borszewska-Kornacka M, Buonocore G, et al. European Standards of Care for Newborn Health: Neonatal jaundice. 2018.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Тематична експертна група: Медична допомога та клінічна практика

Допомога новонародженим з підозрою на ранній неонатальний сепсис (РНС)

Цільова група

Немовлята з підозрою на інфекцію в перші 72 години після народження і батьки

Група користувачів

Медичні працівники, відділення новонароджених, лікарні та служби охорони здоров'я

Формулювання стандарту

У новонароджених немовлят з підозрою на ранню інфекцію своєчасно діагностують й ефективно лікують сепсис, уникаючи надмірного використання антибіотиків.

Обґрунтування

Мета полягає у зниженні захворюваності та смертності від РНС та запобіганні несприятливим ефектам надмірного використання антибіотиків. Своєчасна діагностика та лікування раннього неонатального сепсису (РНС) мають вирішальне значення для профілактики важких і загрозливих для життя ускладнень та смертності. Діагностика РНС утруднена через часто приховану, неспецифічну клінічну картину та низьку прогностичну цінність біомаркерів (1–4). Непевність щодо наявності неонатальної інфекції може призвести до непотрібного і тривалого лікування антибіотиками (5,6). За даними популяційного дослідження в Норвегії, 2,3 % усіх доношених новонароджених призначали антибіотики з приводу підозри на РНС, тоді як частота підтвердженого позитивної культурою крові РНС становила 0,05% (7). В інших європейських країнах і США антибіотики призначають навіть більшій відсотковій кількості доношених новонароджених (8,9).

Антибіотикотерапія спричинює декілька ефектів: рятівний для індивідууму з важкою інфекцією; корисний для громади, перешкоджаючи поширенню бактерій; і водночас проблемний і для громади, в контексті формування резистентності, і для індивідуума внаслідок паралельного ушкодження його власного мікробіому (10). Спричинені призначенням антибіотиків у ранньому віці порушення мікробіому можуть мати потенційні наслідки для майбутнього здоров'я (11–13). Окрім того, тривале використання антибіотиків у передчасно народжених немовлят пов'язане з вищими смертністю і захворюваністю, зокрема, на хронічну хворобу легень, ретинопатію недоношених, перивентрикулярну лейкомаляцію та некротизуючий ентероколіт (14). Отже, зменшення кількості випадків непотрібної або тривалої антибактеріальної терапії є одним з ключових кроків сучасного антимікробного контролю, щоб поліпшити майбутнє здоров'я індивідуума та запобігти появі мультирезистентних штамів бактерій (11-16).

Переваги

Короткострокові переваги

- Зниження смертності (17–20) та захворюваності (21,22).
- Зменшення кількості випадків непотрібної або тривалої антибіотикотерапії у разі підозри на інфекцію (7-9).

Довгострокові переваги

- Негативний вплив на формування мультирезистентних штамів бактерій (15).
- Менша частота порушень мікробіому в немовлят, що має значення для їхнього здоров'я у старшому віці (10–13).



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Компоненти стандарту

Компонент	Класифікація доказів	Індикатор дотримання стандарту
Для батьків і сім'ї		
1. Батьки інформуються медичними працівниками (у лікарні та вдома) про ознаки, лікування та наслідки ранньої неонатальної інфекції (17,23–26) (див. ТЕГ «Допомога, що сприяє розвитку, зосереджена на дитині та сім'ї»)	A (низька якість) B (висока якість)	Інформаційний листок для пацієнта
Для медичних працівників		
2. Усі медичні працівники виконують вимоги локального протоколу з надання допомоги немовлятам з підозрою на ранній неонатальний сепсис (РНС).	B (висока якість)	Локальний протокол
3. Усі медичні працівники відвідують тренінги з надання допомоги новонародженим з підозрою на РНС.	B (висока якість)	Тренінгова документація
4. За новонародженими з лише одним чинником ризику РНС в анамнезі спостерігають і контролюють у них стан життєво важливих функцій протягом 12-24 годин (17,23–26), не призначаючи антибіотики за відсутності клінічних ознак захворювання (17,24,25).	A (помірна якість)	Локальний протокол
5. У новонароджених із двома або більшою кількістю чинників ризику або з клінічними ознаками, які можуть бути пов'язані із сепсисом, завжди розглядають потребу розпочати парентеральну антибіотикотерапію (17,23–26).	A (помірна якість)	Локальний протокол
6. Культуру крові беруть перед початком антибіотикотерапії (17,23–26).	A (помірна якість)	Локальний протокол
7. Потребу антибіотикотерапії повторно оцінюють після 36-48 годин (17,23–26).	A (помірна якість)	Локальний протокол
8. Антибіотикотерапію оптимізують відразу після отримання результатів дослідження культури крові (17,23–26).	A (помірна якість)	Локальний протокол
9. Цефалоспорини \geq 3-го покоління або карбапенеми для емпіричної терапії рутинно не призначають (17,23–26).	A (помірна якість)	Локальний протокол
Для відділення новонароджених		
10. Наявний і регулярно оновлюється локальний протокол з надання допомоги	A (помірна якість) B (висока якість)	Локальний протокол

powered by

EFGNI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



новонародженим з підозрою на РНС
одночасно з акушерським протоколом з
інтранатальної профілактики (17,27).

- | | | |
|--|--------------------|-------------------|
| 11. Впроваджується програма контролю призначення антибіотиків у відділенні: мінімальне застосування цефалоспоринів \geq 3-го покоління або карбапенемів (28–30). | A (помірна якість) | Аудиторський звіт |
|--|--------------------|-------------------|

Для лікарні

- | | | |
|---|--------------------|-------------------------|
| 12. Забезпечується проведення тренінгів з надання допомоги новонародженим з підозрою на РНС. | B (висока якість) | Тренінгова документація |
| 13. Аналізуються результати дослідження культур крові, включаючи визначення профілів резистентності до антибіотиків, зі щоденними звітами про результати (15,16,31,32). | A (висока якість) | Аудиторський звіт |
| 14. Впроваджується лікарняна програма контролю призначення антибіотиків: мінімум – реєстрація мультирезистентних штамів (28-30). | A (помірна якість) | Аудиторський звіт |

Для служби охорони здоров'я

- | | | |
|--|--------------------|-------------------|
| 15. Наявна національна настанова з надання допомоги новонародженим немовлятам з підозрою на РНС, яка регулярно оновлюється одночасно з акушерською настановою з інтранатальної профілактики. | A (помірна якість) | Настанова |
| 16. Наявні дані регіонального/національного епіднагляду та звіти щодо профілів резистентності до антибіотиків у позитивних культурах крові (15,16,31,32). | A (помірна якість) | Аудиторський звіт |

Напрямки подальшого удосконалення допомоги

Подальший розвиток	Класифікація доказів
Для батьків і сім'ї Не визначено	
Для медичних працівників Не визначено	
Для відділення новонароджених	
• Розробити алгоритм визначення потрібної тривалості антибіотикотерапії за допомогою біомаркерів (34-36).	A (Помірна якість)
Для лікарні	
• Консолідувати програму з контролю призначення антибіотиків (28-30).	A (Помірна якість)
Для системи охорони здоров'я Не визначено	



European standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Із чого розпочати?

Початкові кроки

Для батьків і сім'ї

- Медичним працівникам усно інформувати батьків про ознаки, лікування та наслідки ранньої неонатальної інфекції.

Для медичних працівників

- Відвідувати тренінги з надання допомоги новонародженим з підозрою на ранній неонатальний сепсис (РНС).
- Зменшити використання непотрібної антибіотикотерапії.

Для неонатального відділення

- Розробити і впровадити локальний протокол з надання допомоги новонародженим з підозрою на РНС одночасно з акушерським протоколом з інтранатальної профілактики.
- Розробити інформаційні матеріали для батьків щодо ознак, лікування та наслідків ранньої неонатальної інфекції.
- Використовувати опубліковані настанови з надання допомоги новонародженим немовлятам з підозрою на РНС.

Для лікарні

- Підтримувати участь медичних працівників у тренінгах з надання допомоги новонародженим з підозрою на РНС.
- Забезпечити технічні можливості швидкої діагностики бактеріємії.
- Розпочати впровадження програми контролю призначення антибіотиків.

Для системи охорони здоров'я

- Використовувати опубліковані настанови з надання допомоги новонародженим немовлятам з підозрою на РНС.
- Розробити та впровадити національну настанову з надання допомоги новонародженим немовлятам з підозрою на РНС одночасно з акушерською настановою з інтранатальної профілактики.

Опис

В Європі опубліковані декілька різних національних настанов з надання допомоги новонародженим з підозрою на РНС, які можуть бути прикладом: це настанови з Об'єднаного Королівства (NICE) (17), Бельгії (24) і Швейцарії (26). Ці документи не є однотипними і відрізняються за деякими пунктами (27). Різноманітність настанов відображає відмінності національних систем охорони здоров'я. Вона також є наслідком різних підходів до використання наявних наукових даних у клінічній практиці. Рекомендації з надання допомоги новонародженим з підозрою на РНС потрібно адаптувати до конкретних практик охорони здоров'я, як-от скринінг матерів на колонізацію стрептококами групи В і можливість спостереження за новонародженими з підвищеним ризиком розвитку РНС.

Джерела

1. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. Clin Perinatol. 2010 Jun;37(2):421–38.
2. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics. 2000 Aug;106(2 Pt 1):256–63.
3. Mally P, Xu J, Hendricks-Muñoz KD. Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments [Internet]. Research and Reports in Neonatology. 2014 [cited 2017 Nov 6]. Available from: <https://www.dovepress.com/biomarkers-for-neonatal-sepsis-recent-developments-peer-reviewedarticle-RRN>
4. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr. 2006 Apr;18(2):125–31.

powered by
EFGONI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



5. Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, Patianna V, Bacchi Reggiani ML, Ferrari F, et al. Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates \geq 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2015 Jul;28(10):1123–7.
6. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK, Smith PB, et al. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2014 Oct;31(9):811–21.
7. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Rønnestad AE, et al. Earlyonset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jan;35(1):1–6.
8. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A Quantitative, Risk- Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017 Apr 1;171(4):365–71.
9. van Herk W, Stocker M, van Rossum AMC. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect*. 2016 Jul 5;72 Suppl:S77-82.
10. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):544–5.
11. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):539–44.
12. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiol Read Engl*. 2010 Nov;156(Pt 11):3216–23.
13. Schulfer A, Blaser MJ. Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. *PLoS Pathog*. 2015 Jul;11(7):e1004903.
14. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016 Dec 1;170(12):1181–7.
15. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med*. 2017 Feb 4;
16. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jan 9;387(10014):176–87.
17. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. Appendices A-J. *R Coll Obstet Gynaecol*. 2012;
18. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet Lond Engl*. 2004 Jan 24;363(9405):292–4.
19. Money DM, Dobson S, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases Committee. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2004 Sep;26(9):826–40.
20. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA*. 2008 May 7;299(17):2056–65.
21. Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ*. 2001 Sep 8;323(7312):533–
22. Levent F, Baker CJ, Rench MA, Edwards MS. Early outcomes of group B streptococcal meningitis in the 21st century. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Nov;29(11):1009–12.
23. Barrington K. Management of the infant at increased risk for sepsis. *Paediatr Child Health*. 2007 Dec;12(10):893–905.
24. Mahieu L, Langhendries J-P, Cossey V, De Praeter C, Lepage P, Melin P. Management of the neonate at risk for early-onset Group B streptococcal disease (GBS EOD): new paediatric guidelines in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2014 Oct;69(5):313–9.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



25. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):1006–15.
26. Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Taskforce for the Swiss Society of Neonatology and the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly*. 2013 Sep 19;143:w13873.
27. van Herk W, el Helou S, Janota J, Hagmann C, Klingenberg C, Staub E, et al. Variation in Current Management of Term and Late-preterm Neonates at Risk for Early-onset Sepsis: An International Survey and Review of Guidelines. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 May;35(5):494–500.
28. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Jun;28(2):247–61.
29. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Oct;16(10):1178–84.
30. Patel SJ, Rosen E, Zaoutis T, Prasad P, Saiman L. Neonatologists' perceptions of antimicrobial resistance and stewardship in neonatal intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Dec;31(12):1298–300.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Long-term Care Resident. 2004;
32. World Health Organization (WHO). WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001;
33. Håkansson S, Lilja M, Jacobsson B, Källén K. Reduced incidence of neonatal early-onset group B streptococcal infection after promulgation of guidelines for risk-based intrapartum antibiotic prophylaxis in Sweden: analysis of a national population-based cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Dec;96(12):1475–83.
34. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Högel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*. 1997 Feb;99(2):216–21.
35. Philip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics*. 2000 Jul;106(1):E4.
36. Stocker M, Herk W van, Helou S el, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FABA, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *The Lancet*. 2017 Aug 26;390(10097):871–81.

Перше видання, листопад 2018

Життєвий цикл

5 років/наступний перегляд: 2023

Рекомендоване цитування

EFCNI, Stocker M, Buonocore G, et al., European Standards of Care for Newborn Health: Management of suspected early onset neonatal sepsis (EONS). 2018.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Тематична експертна група: Медична допомога та клінічна практика

Профілактика бронхолегеневої дисплазії (БЛД)

Poets C, Zimmermann L, Hellström-Westas L, Buonocore G, Hallman M, Lista G,
van Kaam A, Kramer B.

Цільова група

Значно недоношені й особливо надзвичайно недоношені немовлята, замалі для терміну гестації діти та батьки

Група користувачів

Медичні працівники, неонатальні відділення, лікарні та служби охорони здоров'я

Формулювання стандарту

Формуванню бронхолегеневої дисплазії (БЛД) можна запобігти за допомогою науково обґрунтованих стратегій, які включають уникнення штучної вентиляції легень (ШВЛ), мінімально інвазивне введення екзогенного сурфактанту, вентиляцію з цільовим дихальним об'ємом, раннє призначення кофеїну і застосування системних стероїдів у немовлят, які все ще потребують ШВЛ на другому тижні життя.

Обґрунтування

Бронхолегенева дисплазія БЛД виникає внаслідок впливу нефізіологічних стимулів (наприклад, запалення, вентилятор-індукованого ураження легень, використання надмірних концентрацій кисню) у немовляти з недостатньо розвиненими легеньми і захисними механізмами (напр., антиоксидантною здатністю) (1). Утручання, що зменшують запалення (напр., стероїди) або дію будь-якого з нефізіологічних стимулів (напр., ШВЛ), ймовірно, зменшують частоту БЛД. Деякі з цих заходів можуть додатково сприяти виживанню цільової групи пацієнтів; жоден з них не зменшує шанси виживання (2).

Наявність БЛД, визначеної за потребою у додатковому кисні у постменструальному віці 36 тижнів, є чинником ризику повторних госпіталізацій з приводу респіраторних захворювань протягом першого року життя, порушеної функції легень у дитинстві, віддалених неврологічних наслідків, а також потенційним чинником ризику хронічного обструктивного захворювання легень у старшому віці (1,3).

Переваги

Короткострокові переваги

- Зменшення ризику БЛД внаслідок уникнення інвазивної ШВЛ (коефіцієнт ризику (RR) – 0,91; 95 % довірчий інтервал: 0,84-0,99) (2).
- Зменшення ризику БЛД внаслідок застосування мінімально інвазивного введення сурфактанту (RR – 0,75; 0,59-0,94) (4,5).
- Зменшення ризику БЛД внаслідок використання вентиляції з цільовим дихальним об'ємом (на відміну від вентиляції з цільовим тиском) (RR – 0,61; 0,46-0,82) (6).
- Зменшення ризику БЛД внаслідок введення кофеїну в перший або другий день життя порівняно з пізнішим введенням (RR – 0,51; 0,40-0,64) (7,8).
- Зменшення ризику БЛД внаслідок внутрішньом'язового введення вітаміну А в перші чотири постнатальні тижні (RR – 0,87; 0,77-0,98) (9).
- Зниження смертності або захворюваності на БЛД внаслідок призначення системних стероїдів дітям, які перебувають на ШВЛ (RR – 0,72; 0,63-0,82), без збільшення ризику дитячого церебрального паралічу (10).



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Довгострокові переваги

- Зменшення частоти негативних неврологічних наслідків, якщо можна запобігти розвитку БЛД (3).

Компоненти стандарту

Компонент	Класифікація доказів	Індикатор дотримання стандарту
Для батьків і сім'ї		
1. Батьки інформуються медичними працівниками про бронхолегеневу дисплазію (БЛД) і стратегії мінімізації ризику її виникнення (1).	A (висока якість)	Інформаційний листок для пацієнта
Для медичних працівників		
2. Усі медичні працівники виконують вимоги локального протоколу лікування і профілактики БЛД, який містить такі рекомендації:	A (висока якість)	Локальний протокол
<ul style="list-style-type: none"> • Сурфактант потрібно вводити через тонкий внутрішньотрахеальний катетер, якщо $FiO_2 > 0,3$, або з використанням техніки INSURE (інтубувати-увести сурфактант-екстубувати) (11). • Якщо не можна уникнути інтубації, доцільно використовувати вентиляцію з цільовим дихальним об'ємом (5-7 мл/кг) і адекватним рівнем PEEP (6). • Новонароджених на n-CPAP переводити на синхронізовану назальну вентиляцію, якщо є ознаки дихальних розладів на CPAP (12). • Кофеїн призначати з 1-2 дня після народження (10 мг/кг – доза навантаження, 5 мг/кг/добу – підтримуюча доза за кофеїном) (7,8). • Передбачити необхідність призначення вітаміну А (5000 МО внутрішньом'язово три рази/тиждень протягом 1-4 тижня після народження) (9). • Якщо ШВЛ залишається необхідною на другому тижні життя, розглянути потребу постнатального застосування стероїдів (дексаметазон в мінімально ефективній дозі є прийнятним) (13,14). • Потрібні зусилля, спрямовані на зменшення частоти нозокоміальних інфекцій як чинника ризику БЛД (15). 		
3. Усі відповідальні медичні працівники відвідують	B (висока якість)	Тренінгова

powered by
EFCUNI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



тренінги з лікування та профілактики БЛД.

документація

Для неонатального відділення

4. Наявний локальний протокол з профілактики та лікування БЛД, який регулярно оновлюється.	V (висока якість)	Локальний протокол
--	-------------------	--------------------

Для лікарні

5. Забезпечується проведення тренінгів з лікування та профілактики БЛД.	V (висока якість)	Тренінгова документація
---	-------------------	-------------------------

6. Здійснюється моніторинг лікарняної захворюваності на БЛД разом із тривалістю перебування в стаціонарі та використанням додаткового кисню.	V (висока якість)	Аудиторський звіт
--	-------------------	-------------------

Для системи охорони здоров'я

7. Наявна національна настанова з профілактики та лікування БЛД, яка регулярно оновлюється.	V (висока якість)	Настанова
---	-------------------	-----------

Напрямки подальшого удосконалення допомоги

Подальший розвиток

Класифікація доказів

Для батьків і сім'ї
Не визначено

Для медичних працівників

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Дослідити у більшій кількості пацієнтів, чи використання синхронізованої назальної вентиляція порівняно із CPAP є кращим режимом назальної дихальної підтримки (6). • Оцінити дієвість альтернативних стратегій протизапальної терапії, напр., введення гідрокортизону, інгаляцій будесоніду або ендотрахеального введення будесоніду разом з екзогенним сурфактантом, щоб генерувати більше даних про їх довгострокову ефективність і безпеку (10,16,17). • Дослідити роль ранньої постнатальної ерадикації <i>Ureaplasma urealyticum</i> (18). • Дослідити ефективність внутрішнього введення вітаміну А, а також інших нутрієнтів (9,19). • Визначити оптимальний стероїдний препарат та його дозу для постнатального призначення (9). • Дослідити потенціал мезенхімальних стовбурових клітин у відновленні ураженої незрілої легеневої тканини (20,21). • Дослідити ефективність різної клінічної практики в пологовому приміщенні (напр., застосування тривалого наповнення легень) і раннього ентерального харчування у профілактиці БЛД (22). | <p>A (помірна якість)</p> <p>A (висока якість)</p> <p>A (помірна якість)</p> <p>A (висока якість)</p> <p>A (помірна якість)</p> <p>A (висока якість)</p> <p>A (помірна якість)</p> |
|---|--|

Для неонатального відділення

Не визначено

Для лікарні

Не визначено

Для системи охорони здоров'я

Не визначено



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Із чого розпочати?

Початкові кроки

Для батьків і сім'ї

- Медичним працівникам усно інформувати батьків про бронхолегеневу дисплазію (БЛД) і стратегії мінімізації ризику її виникнення (1).

Для медичних працівників

- Відвідувати тренінги з лікування і профілактики БЛД.
- Уводити екзогенний сурфактант менш або мінімально інвазивно через тонкий катетер без використання ендотрахеальної трубки або методом INSURE (інтубувати-увести сурфактант-екстубувати).
- Використовувати постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (n-CPAP) замість інтубації та ШВЛ (22).
- Розпочинати терапію кофеїном в першу або другу добу життя, а не пізніше.

Для неонатального відділення

- Розробити і впровадити локальний протокол з лікування та профілактики БЛД.
- Розробити інформаційні матеріали для батьків щодо БЛД.

Для лікарні

- Підтримувати участь медичних працівників у тренінгах з лікування та профілактики БЛД.

Для системи охорони здоров'я

- Розробити та впровадити національну настанову з лікування та профілактики БЛД.

Джерела

1. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007 Nov8;357(19):1946–55.
2. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 May;103(3):F285–91.
3. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CMT, Sauve RS, Whitfield MF, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 2003 Mar 5;289(9):1124–9.
4. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Jan;102(1):F17–23.
5. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with of Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with of at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD003063.
6. Peng W, Zhu H, Shi H, Liu E. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Mar;99(2):F158–165.
7. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr.* 2010 Mar;156(3):382–7.
8. Park HW, Lim G, Chung S-H, Chung S, Kim KS, Kim S-N. Early Caffeine Use in Very Low Birth Weight Infants and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2015 Dec;30(12):1828–35.
9. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 22;(8):CD000501.
10. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 13;(5):CD001145.
11. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015 Aug;169(8):723–30.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



12. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 4;(9):CD003212.
13. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006 Jan;117(1):75–83.
14. Onland W, Offringa M, Jaegere APD, Kaam AH van. Finding the Optimal Postnatal Dexamethasone Regimen for Preterm Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review of Placebo-Controlled Trials. *Pediatrics*. 2009 Jan 1;123(1):367–77.
15. Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB, et al. The Relationship of Nosocomial Infection Reduction to Changes in Neonatal Intensive Care Unit Rates of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2017 Jan;180:105–109.e1.
16. Baud O, Maury L, Lebaill F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 30;387(10030):1827–36.
17. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 1;193(1):86–95.
18. Smith C, Egunbola O, Choonara I, Kotecha S, Jacqz-Aigrain E, Sammons H. Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review. *BMJ Open*. 2015 Dec;5(12):e008194.
19. Meyer S, Gortner L, NeoVitaA Trial investigators. Up-date on the NeoVitaA Trial: Obstacles, challenges, perspectives, and local experiences. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2017 Sep;167(11–12):264–70.
20. O'Reilly M, Thébaud B. Stem Cells for the Prevention of Neonatal Lung Disease. *Neonatology*. 2015;107:360–4.
21. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):966–972.e6.
22. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Oct 17;347:f5980.

Перше видання, листопад 2018

Життєвий цикл

3 роки/наступний перегляд: 2021

Рекомендоване цитування

EFCNI, Poets C, Zimmermann L, et al. European Standards of Care for Newborn Health: Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia (BPD). 2018.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Тематична експертна група: Медична допомога та клінічна практика

Післяпологова допомога новонародженим немовлятам з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ)

Van Bel F., Hellström-Westas L., Zimmermann, L. Buonocore G.,
Murray D., Saliba E., Thoresen M.

Цільова група

Доношені і незначно недоношені новонароджені з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) та їх батьки

Група користувачів:

Медичні працівники, неонатальні відділення, лікарні, служби охорони здоров'я

Формулювання стандарту

Стан новонароджених немовлят, які страждають від важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, своєчасно оцінюють і надають їм належну постнатальну допомогу, включаючи лікувальну гіпотермію і моніторинг.

Обґрунтування

Метою є зменшення довгострокових ефектів гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку. Помірна або важка перинатальна асфіксія у доношених і незначно недоношених немовлят є однією з найважливіших причин неонатальної смертності та несприятливих рухових і когнітивних наслідків, трапляючись із частотою 2-20 на 1000 народжених живими дітей, залежно від частини світу, в якій вони народились (1). Донедавна терапія обмежувалася стабілізацією стану новонародженого немовляти та лікуванням судом, індукованих гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ). Зниження температури тіла до 33,5° С є єдиним визнаним лікувальним заходом, щодо якого показано зменшення негативних наслідків перинатальної асфіксії (смерть або значна неповносправність у віці 18 місяців) від близько 66 % у дітей, яких не лікували за допомогою гіпотермії, до 50 % в охолоджених дітей (2,3). Тривають інтенсивні дослідження потенційних фармакологічних нейропротективних утручань, які можна було би використати на додаток до гіпотермії для поліпшення результатів лікування (4-7).

Переваги

Короткострокові переваги

- Зменшення ступеня ушкодження головного мозку, спричиненого збуджувальними нейротрансмітерами і реактивними кисневими радикалами (8,9).
- Поліпшення прогнозу із застосуванням стратифікованої важкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), напр., з використанням нейрофізіологічного моніторингу (а-ЕЕГ (10-12) або ЕЕГ) (13) (див. ТЕГ «Медична допомога та клінічна практика»).
- Зменшення ступеня ушкодження головного мозку завдяки своєчасному лікуванню судом (13,14).
- Зниження смертності (3).

Довгострокові переваги

- Поліпшення нейрокогнітивних результатів лікування, зменшення частоти неповносправності у віці 5 років (3,15), зменшення медичних та соціальних видатків



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



(16), зменшення частоти епілепсії у віці 2 років (7), легші клінічні форми дитячого церебрального паралічу у тих, хто вижили (15).

Компоненти стандарту

Компонент	Класифікація доказів	Індикатор дотримання стандарту
Для батьків і сім'ї		
1. Батьки інформуються медичними працівниками про надання допомоги та результати лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) (17–20).	A (низька якість) B (висока якість) C (помірна якість)	Інформаційний листок для пацієнта
2. Батьки консультуються медичними працівниками щодо очікуваних короткострокових та довгострокових наслідків і прогнозу, пов'язаних з ГІЕ, до виписки (20).	B (висока якість) C (помірна якість)	Історії хвороби
Для медичних працівників		
3. Усі медичні працівники виконують вимоги локального протоколу з надання допомоги новонародженим з ГІЕ, який включає показання до лікувальної гіпотермії.	B (висока якість)	Локальний протокол
4. Усі відповідальні медичні працівники відвідують тренінги щодо діагностики та надання допомоги немовлятам з енцефалопатією (21,22).	A (висока якість) B (висока якість)	Тренінгова документація
5. Помірну лікувальну гіпотермію розпочинають у межах 6 год і продовжують протягом 72 год після народження немовлят, які мають відповідні показання (2,23).	A (висока якість)	Аудиторський звіт
Для неонатального відділення		
6. Наявний і регулярно оновлюється локальний протокол з надання допомоги новонародженим немовлятам з ГІЕ (22), який включає моніторинг рівня глюкози в крові, а-ЕЕГ, судом (14), частоти серцевих скорочень (24), насичення киснем (25), PCO ₂ (14,25) й артеріального тиску.	A (середня якість) B (висока якість)	Локальний протокол
7. Немовлят, які потребують лікувальної гіпотермії, лікують у центрах з документованими компетенцією і досвідом, включаючи необхідне переведення (див. ТЕГ «Народження та переведення»).	B (середня якість)	Локальний протокол



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Для лікарні

- | | | |
|--|-------------------|-------------------------|
| 8. Забезпечується проведення тренінгів щодо діагностики та надання допомоги немовлятам з енцефалопатією. | В (висока якість) | Тренінгова документація |
| 9. У визначених відділеннях наявне обладнання для гіпотермії та моніторингу. | В (висока якість) | Аудиторський звіт |

Для системи охорони здоров'я

- | | | |
|--|-------------------|-------------------|
| 10. Наявна і регулярно оновлюється національна настанова з надання допомоги новонародженим з ГІЕ, яка включає показання до лікувальної гіпотермії. | В (висока якість) | Настанова |
| 11. Координуються й організуються використання лікувальної гіпотермії з оцінкою її ефективності, включаючи дані 2-річного катамнезу (напр., Bayley III або аналогічні методи), а також необхідне навчання. | В (висока якість) | Аудиторський звіт |
| 12. Доступні послуги для підтримки сімей, в яких є немовлята з ГІЕ. | В (висока якість) | Аудиторський звіт |

Напрямки подальшого удосконалення допомоги

Подальший розвиток

Класифікація доказів

Для батьків і сім'ї

- Використовувати рутинні дані систем охорони здоров'я й освіти для довгострокових катамнестичних програм В (помірна якість)

Для медичних працівників

Не визначено

Для неонатального відділення

- Розробити регіональні навчальні програми щодо своєчасної діагностики і надання допомоги новонародженим немовлятам з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ). В (висока якість)
- Потрібні наукові дослідження щодо підвищення ефективності утручань, моніторингу та провісників результатів лікування ГІЕ. В (помірна якість)

Для лікарні

Не визначено

Для системи охорони здоров'я

- Розробити реєстр немовлят, які перенесли асфіксію, включаючи результати надання допомоги у віці 2 років (14,18). В (помірна якість)

Із чого розпочати?

Початкові кроки

Для батьків і сім'ї

- Медичним працівникам усно інформувати батьків про надання допомоги та результати лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ).



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Для медичних працівників

- Відвідувати тренінги щодо діагностики та надання допомоги немовлятам з енцефалопатією.
- Використовувати ресурси післядипломної освіти для отримання навичок і знань щодо гіпотермії, а-ЕЕГ або ЕЕГ моніторингу й інтерпретації його результатів.
- Здобувати відповідні компетенції з питань оцінювання неврологічного розвитку дітей раннього віку.

Для неонатального відділення

- Розробити і впровадити локальний протокол з надання допомоги новонародженим немовлятам з ГІЕ, який включає показання до лікувальної гіпотермії.
- Розробити інформаційні матеріали для батьків щодо надання допомоги та результатів лікування ГІЕ.
- Забезпечити наявність відповідного обладнання та знань, як ним користуватися.

Для лікарні

- Підтримувати участь медичних працівників у тренінгах з діагностики і надання допомоги немовлятам з енцефалопатією.
- Забезпечити відповідний бюджет та технічну підтримку для навчання й обладнання.

Для системи охорони здоров'я

- Розробити та впровадити національну настанову з надання допомоги новонародженим немовлятам з ГІЕ, яка включає показання до лікувальної гіпотермії і катамнестичного спостереження.
- Визнати, що лікування, яке розглядалося у цьому стандарті, є обов'язковим.

Опис

Поруч із застосуванням допоміжних методів лікування, як-от стабілізація гемодинаміки, підтримка дихання, моніторинг фізіологічних параметрів і метаболізму (напр., метаболізму глюкози, концентрації електролітів тощо), а також лікування судом, якомога скоріше, але не пізніше 6 годин після народження (так зване, терапевтичне вікно), слід розпочинати помірну гіпотермію (з охолодженням до 33-34° С) і продовжувати її протягом 72 годин, використовуючи відповідні седацію і знеболення (2,23). Важливо передбачити можливі побічні ефекти індукованої гіпотермії, включаючи тромбоцитопенію, артеріальну гіпотензію, аритмію/брадикардію і втрату слуху (3,26). Якщо підозрюється сепсис або інфекція, слід розглянути потребу лікування антибіотиками. Хоча зміст цього стандарту не передбачає обговорення належного моніторингу мозкових функцій, останній є обов'язковим. Депресія базальної амплітуди на початковій амплітудно-інтегрованій ЕЕГ (а-ЕЕГ) або порушення багатоканальної ЕЕГ-активності є інформативним показником важкості ураження, який можна використати для визначення немовлят, яким показана лікувальна гіпотермія. Безперервний а-ЕЕГ/ЕЕГ моніторинг має важливе значення для виявлення електрографічних судом і встановлення ефективності протисудомного лікування. Окрім того, використання ближньої інфрачервоної спектроскопії для моніторингу церебральної оксигенації (rScO₂) також може бути корисним для оцінки важкості ураження мозку. Правильна документація ушкодження мозку, включаючи серійні неврологічні обстеження (ультразвукове дослідження мозку; МРТ, бажано з дифузійними послідовностями), а також біохімічні маркери в крові/сироватці або плазмі є важливими для визначення прогнозу на першому тижні життя. Потрібно знати про безпосередній вплив гіпотермії на біохімічні маркери (27-29) та фізіологічні змінні (21). Важливі системне тестування неврологічних і поведінкових функцій, документація результатів катамнестичного спостереження у віці 2 років у дітей, які вижили (напр., Bayley III (30) або Griffiths (31), а також в ранньому шкільному віці (напр., 5-8 років) (Див. ТЕГ «Катамнестичне спостереження та подальша допомога») (18).



European standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



1. Загальні заходи (стабілізація гемодинаміки та функції дихання; лікування судом; контроль метаболічних/електролітних порушень).
2. Помірне охолодження всього тіла ($33,5 \pm 0,5^\circ \text{C}$).
3. Додаткова терапія, якщо її ефективність підтверджена у дослідженнях (напр., застосування ліків/інертні гази/відновлення за допомогою стовбурових клітин пуповини).

Методи лікування, зазначені в пп. 1 і 2, є визнаними і відображають стандартну клінічну практику. Методи п. 3 – експериментальні, ефективність і безпека яких на сьогодні продовжують вивчатися в клінічних умовах.

На сьогодні тривають декілька досліджень (у фазах II і III) для оцінки ефективності додаткових заходів, що поєднуються з гіпотермією. Здебільшого це фармакологічна терапія (rhEPO, мелатонін, алопуринол) та вентиляція легень інертними газами (ксенон). Вивчаються також можливості відновлення уражених тканин мозку за допомогою стовбурових клітин (напр., мезенхімальні стовбурові клітини; досліджувались аутологічна (клітини з пуповинної крові) й аlogenна трансплантації) (4,13,32–34).

Джерела

1. Glass HC, Ferriero DM. Treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Curr Treat Options Neurol*. 2007 Nov;9(6):414–23.
2. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010 Feb 9;340:c363.
3. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD003311.
4. Bel F van, Groenendaal F. Drugs for neuroprotection after birth asphyxia: Pharmacologic adjuncts to hypothermia. *Semin Perinatol*. 2016 Apr;40(3):152–9.
5. 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*. 2009 Aug;124(2):e218–226.
6. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 Feb;15(2):145–53.
7. Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E, et al. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics*. 2014 May;133(5):809–18.
8. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallström A, Løberg EM, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport*. 1997 Oct 20;8(15):3359–62.
9. Ma H, Sinha B, Pandya RS, Lin N, Popp AJ, Li J, et al. Therapeutic hypothermia as a neuroprotective strategy in neonatal hypoxic-ischemic brain injury and traumatic brain injury. *Curr Mol Med*. 2012 Dec;12(10):1282–96.
10. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, Vries LS de. Effect of Hypothermia on Amplitude-Integrated Electroencephalogram in Infants With Asphyxia. *Pediatrics*. 2010 Jul 1;126(1):e131–9.
11. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography Improves the Identification of Infants with Encephalopathy for Therapeutic Hypothermia and Predicts Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *J Pediatr*. 2017 Aug;187:34–42.
12. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995 Jan;72(1):F34–38.
13. Lemmers PMA, Zwanenburg RJ, Benders MJNL, de Vries LS, Groenendaal F, van Bel F, et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res*. 2013 Aug;74(2):180–5.



European standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



14. Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. *Epilepsia*. 2017;58(11):1902–11.
15. Jary S, Smit E, Liu X, Cowan FM, Thoresen M. Less severe cerebral palsy outcomes in infants treated with therapeutic hypothermia. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2015 Dec;104(12):1241–7.
16. Regier DA, Petrou S, Henderson J, Eddama O, Patel N, Strohm B, et al. Cost-effectiveness of therapeutic hypothermia to treat neonatal encephalopathy. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2010 Oct;13(6):695–702.
17. Davidson J, Aslakson R, Long A, et al. Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(1):103–28.
18. Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, Hobson A, Juszczak E, Kurinczuk JJ, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK—analysis of national data. *PLoS One*. 2012;7(6):e38504.
19. 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 Jul 10;371(2):140–9.
20. Ministerie van Volksgezondheid W en S. Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) - Rechten in de zorg - Informatiepunt dwang in de zorg [Internet]. 2017 [cited 2018 May 29]. Available from: <https://www.dwangindezorg.nl/rechten/wetten/wgbo>.
21. Thoresen M. Hypothermia after perinatal asphyxia: selection for treatment and cooling protocol. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2 Suppl):e45–49.
22. Chakkarapani E, Thoresen M. Brain and whole-body cooling. In: *Atlas of Procedures in Neonatology*. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
23. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104(3):228–33.
24. Elstad M, Liu X, Thoresen M. Heart rate response to therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Resuscitation*. 2016;106:53–7.
25. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2012 Sep;161(3):409–16.
26. Smit E, Liu X, Gill H, Jary S, Thoresen M. Factors associated with permanent hearing impairment in infants treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2013;163(4):995–1000.
27. Thoresen M, Liu X, Jary S, Brown E, Sabir H, Stone J, et al. Lactate dehydrogenase in hypothermia-treated newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2012 Oct;101(10):1038–44.
28. Chakkarapani E, Davis J, Thoresen M. Therapeutic hypothermia delays the C-reactive protein response and suppresses white blood cell and platelet count in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jun 27;99.
29. Liu X, Chakkarapani E, Stone J, Thoresen M. Effect of cardiac compressions and hypothermia treatment on cardiac troponin I in newborns with perinatal asphyxia. *Resuscitation*. 2013 Nov;84(11):1562–7.
30. Jary S, Whitelaw A, Walløe L, Thoresen M. Comparison of Bayley-2 and Bayley-3 scores at 18 months in term infants following neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Nov;55(11):1053–9.
31. Griffiths R. *The Griffiths mental development scales from birth to two years, manual, the 1996 revision*. 1996;12.
32. Broad KD, Fierens I, Fleiss B, Rocha-Ferreira E, Ezzati M, Hassell J, et al. Inhaled 45–50% argon augments hypothermic brain protection in a piglet model of perinatal asphyxia. *Neurobiol Dis*. 2016 Mar;87:29–38.
33. Liao Y, Cotten M, Tan S, Kurtzberg J, Cairo MS. Rescuing the neonatal brain from hypoxic injury with autologous cord blood. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jul;48(7):890–900.
34. Donega V, Nijboer CH, van Velthoven CTJ, Youssef SA, de Bruin A, van Bel F, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of intranasal mesenchymal stem cell treatment for neonatal brain injury in the mouse. *Pediatr Res*. 2015;78:520–6.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Перше видання, листопад 2018

Життєвий цикл

5 років/наступний перегляд: 2023

Рекомендоване цитування

EFCNI, van Bel F, Hellström-Westas L, et al. European Standards of Care for Newborn Health: Postnatal management of newborn infants with hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). 2018.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Тематична група експертів: Медична допомога та клінічна практика

Гіпоглікемія у доношених новонароджених із групи ризику

Mitanchez D, Hellström-West L, Zimmermann L, Buonocore G, Beardsall K, Boardman J, Tin W.

Цільова група

Доношені новонароджені діти і батьки

Група користувачів

Медичні працівники, неонатальні відділення, лікарні та служби охорони здоров'я

Формулювання стандарту

Вживаються заходи для виявлення, профілактики і лікування гіпоглікемії в новонароджених дітей із групи ризику щодо порушень метаболічної адаптації, включаючи затримку фізичного розвитку, цукровий діабет у матері, перенесену асфіксію і лікування матері бета-блокаторами.

Обґрунтування

Метою є запобігти негативному ефекту гіпоглікемії, мінімізуючи необґрунтоване відокремлення новонародженої дитини від матері.

Гіпоглікемія в новонароджених дітей пов'язана з ризиком ураження головного мозку та неврологічними наслідками (1). Припинення надходження поживних речовин від матері до дитини після народження призводить до зниження рівня глюкози в плазмі протягом перших двох годин життя до 1,1-1,4 ммоль/л (20-25 мг/дл), що вважається частиною нормальної адаптації до постнатального життя (2,3). Чимало новонароджених немовлят толерують таку початково низьку концентрацію глюкози в крові, хоча глюкоза є основним окиснювальним субстратом для мозку, завдяки тому що структури головного мозку новонародженої дитини також мають здатність окиснювати кетоніві тіла і лактат. Після перших двох годин життя рівень глюкози підвищується до стабільнішого рівня. У цей період відбувається ендогенна продукція глюкози внаслідок глікогенолізу і глюконеогенезу. Активація окисного метаболізму жирів також сприяє утворенню кетонівих тіл. Метаболічна адаптація новонародженого немовляти інтегрується під впливом постнатального викиду гормонів і своєчасної продукції ключових регуляторних ферментів (4).

Окрім зазначених вище категорій ризику, порушення адаптаційних механізмів можуть відбуватися у недоношених немовлят і дітей із сепсисом, гемолітичною хворобою та специфічними природженими розладами метаболізму. Такі порушення також можуть траплятись у доношених немовлят із природженими дефектами, які не дозволяють запустити адекватні проти-регуляторні метаболічні й ендокринної реакції, наприклад, як у випадку гіперінсулінемії (5).

Переваги

Короткочасні переваги

- Зменшення впливу потенційно небезпечної гіпоглікемії у немовлят із групи ризику (6).
- Уникнення непотрібних обстежень й утручань (7).
- Зведення до мінімуму відокремлення дитини від матері (консенсус).
- Поліпшення діагностики гіпоглікемічних розладів у немовлят до виписки (8).

Довготривалі переваги

powered by
EFGNI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



- Поліпшення неврологічних результатів (консенсус).

Компоненти стандарту

Компонент	Класифікація доказів	Індикатор дотримання стандарту
Для батьків і сім'ї		
1. Батьки інформуються медичними працівниками про важливість раннього забезпечення дитини енергією і моніторингу рівня глюкози в крові (9).	A (низька якість) B (висока якість)	Інформаційний листок для пацієнта
Для медичних працівників		
2. Усі медичні працівники дотримуються вимог локального протоколу щодо виявлення, профілактики та лікування гіпоглікемії.	B (висока якість)	Локальний протокол
3. Усі відповідальні медичні працівники відвідують тренінги щодо виявлення, профілактики та лікування гіпоглікемії.	B (висока якість)	Тренінгова документація
4. Чинники ризику гіпоглікемії виявляють відразу після народження (10).	A (помірна якість)	Медична документація, локальний протокол
5. Вперше дитину годують протягом однієї години після народження (11,12).	A (Висока якість)	Медична документація, локальний протокол
6. Тепловий захист дитини в ідеалі забезпечують за допомогою контакту шкіра-до-шкіри (13).	A (помірна якість)	Медична документація, локальний протокол
7. Рівень глюкози в крові визначають у встановлені години (6).	A (помірна якість)	Медична документація, локальний протокол
8. За станом новонароджених спостерігають, а у медичній документації відображають годування (14).	A (висока якість)	Медична документація, локальний протокол
9. Утручання здійснюють з використанням граничних концентрацій глюкози (15)	A (висока якість)	Медична документація, локальний протокол
Для неонатального відділення		
10. Наявний і регулярно оновлюється локальний протокол, що ґрунтується на підході, який передбачає використання робочих граничних концентрацій глюкози у крові, рекомендованих професійними організаціями.	A (низька якість) B (висока якість)	Локальний протокол
Для лікарні		
11. Забезпечується проведення тренінгів щодо виявлення, профілактики та лікування гіпоглікемії.	A (висока якість) B (висока якість)	Тренінгова документація
12. Забезпечується наявність обладнання, придатного для негайного і надійного	A (висока якість) B (висока якість)	Аудиторський звіт

powered by
EFGONI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



вимірювання вмісту глюкози в крові (17).

13. Завдяки тренінгам забезпечується знання медичними працівниками обмежень у можливостях пристроїв, що використовуються для моніторингу вмісту глюкози в крові (17).	A (висока якість) B (висока якість)	Тренінгова документація
---	--	-------------------------

Для системи охорони здоров'я

14. Наявна і регулярно оновлюється національна настанова, що ґрунтується на підході, який передбачає використання робочих граничних концентрацій глюкози в крові, рекомендованих професійними організаціями.	A (висока якість)	Настанова
--	-------------------	-----------

Напрямки подальшого удосконалення допомоги

Подальший розвиток	Класифікація доказів
Для батьків і сім'ї Не визначено	
Для медичних працівників Не визначено	
Для неонатального відділення Не визначено	
Для лікарні Не визначено	
Для системи охорони здоров'я	
<ul style="list-style-type: none"> Надати пріоритету науковим дослідженням з вивчення порушень метаболічної адаптації та віддалених наслідків гіпоглікемії, яка супроводжувалась або не супроводжувалась появою клінічних симптомів. 	B (помірна якість)

Із чого розпочати?

Початкові кроки
Для батьків і сім'ї
<ul style="list-style-type: none"> Медичним працівникам усно інформувати батьків про важливість раннього забезпечення дитини енергією та моніторингу рівня глюкози в крові.
Для медичних працівників
<ul style="list-style-type: none"> Відвідувати тренінги з виявлення, профілактики та лікування гіпоглікемії. Сприяти ранньому контакту шкіра-до-шкіри та грудному вигодовуванню як заходам стандартної клінічної практики.
Для неонатального відділення
<ul style="list-style-type: none"> Розробити і впровадити локальний протокол з виявлення, профілактики та лікування робочих гіпоглікемії, що ґрунтується на підході, який передбачає використання граничних концентрацій глюкози в крові, рекомендованих професійними організаціями. Розробити інформаційні матеріали для батьків щодо важливості раннього забезпечення дитини енергією та моніторингу рівня глюкози в крові.
Для лікарні
<ul style="list-style-type: none"> Підтримувати участь медичних працівників у тренінгах з виявлення, профілактики та лікування гіпоглікемії.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Для системи охорони здоров'я

- Розробити та впровадити національну настанову з виявлення, профілактики та лікування гіпоглікемії, що ґрунтується на підході, який передбачає використання робочих граничних концентрацій глюкози в крові, рекомендованих професійними організаціями.

Опис

Граничні концентрації глюкози в крові, які вимагають утручань

- На даний момент невідомо, які саме концентрації глюкози і яка тривалість гіпоглікемії спричинюють неврологічні розлади в новонароджених немовлят.
- Рівні глюкози в крові нижче 1,0 ммоль/л (18 мг/дл), які пов'язані з гострою неврологічною дисфункцією, є найбільш небезпечними щодо виникнення ушкоджень головного мозку (18–21).
- Толерантність до низьких концентрацій глюкози, ймовірно, відрізняється внаслідок здатності новонародженої дитини виробляти альтернативні субстрати (22).

→ Потреба впровадити клінічну практику, яка запобігатиме негативним наслідкам, що виникають внаслідок недіагностованої або некоригованої гіпоглікемії, мінімізуючи непотрібні утручання і потребу переводити дитину у неонатальне відділення.

- Щоб запобігти гіпоглікемії або виявити її після народження у немовлят із групи ризику необхідно вжити таких заходів, як-от забезпечення теплового ланцюжка, тепловий захист за допомогою контакту шкіра-до-шкіри, підтримка грудного вигодовування, раннє забезпечення енергією та моніторинг рівня глюкози в крові з перших годин життя.
- Медичній команді потрібно спостерігати за годуваннями і документувати виявлені відхилення від норми (дитина не прокидається на годування, неправильне прикладання до грудей, відсутність ефективного смоктання, дитина виглядає неспокійною).
- Моніторинг вмісту глюкози в крові слід розпочати до другого годування і не пізніше чотирьох годин після народження у немовлят без клінічних ознак, або в будь-який час, якщо є патологічні клінічні симптоми.
- Концентрацію глюкози в крові слід вимірювати за допомогою сертифікованих пристроїв. Локальні протоколи мають ґрунтуватися на підході, який передбачає використання робочих граничних концентрацій глюкози в крові, рекомендованих професійними організаціями у їхній власній країні.

Відсутність чіткої доказової бази для визначення мінімально достатнього рівня забезпечення мозку енергією відображається у відмінності рекомендацій різних організацій (23).

1. Робочі граничні концентрації глюкози Cornblath (2000), згодом поновлені на підставі огляду літератури (14), які використовує Британська асоціація перинатальної медицини (2017). Рекомендовані робочі граничні концентрації глюкози, які вимагають утручань медичних працівників, є такими (15):

- Рівень глюкози в крові < 2 ммоль/л (36 мг/дл) у дитини без симптомів, який залишається нижче того ж значення за результатом наступного вимірювання.
- Одиночний результат вимірювання $< 2,5$ ммоль/л (45 мг/дл) в новонародженого з патологічними клінічними симптомами.

powered by

EFGONI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



- Дуже низька концентрація глюкози в крові (<1,0 ммоль/л; < 18 мг/дл) вказує на потребу внутрішньовенного введення глюкози, спрямованого на підвищення рівня глюкози в плазмі вище 2,5 ммоль/л (45 мг/дл).

У новонароджених немовлят із клінічними симптомами і документованою рецидивною або стійкою гіперінсуліновою гіпоглікемією, рекомендований терапевтичний рівень становить 3,5 ммоль/л (60 мг/дл) (15). Немовлята з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією мають клінічні ознаки за визначенням (енцефалопатії), а тому у них потрібно використовувати граничну концентрацію 2,5 ммоль/л (45 мг/дл) (24).

2. Американська академія педіатрії (ААП) (2011)

Американська академія педіатрії (ААП) запропонувала алгоритм з рекомендованими для втручання граничними концентраціями глюкози в новонароджених немовлят із групи ризику з гестаційним віком ≥ 34 тижнів залежно від постнатального віку: 1,4-2,2 ммоль/л (25-40 мг/дл) протягом перших 4 годин; 1,9-2,5 ммоль/л (35-45 мг/дл) у віці 4-24 годин і 2,5 ммоль/л (45 мг/дл) після 24 годин (11).

3. Педіатричне ендокринологічне товариство (2015)

Нещодавно Педіатричне ендокринологічне товариство (ПЕТ) рекомендувало уважати безпечними вищі рівні глюкози в плазмі крові новонароджених немовлят: протягом перших 48 годин потрібно підтримувати вміст глюкози в плазмі вище 2,8 ммоль/л (50 мг/дл) і вище 3,3 ммоль/л (60 мг/дл) – пізніше 48 годин (8).

Вимірювання рівнів глюкози

- Точне вимірювання рівня глюкози в крові має важливе значення для діагностики та лікування гіпоглікемії новонароджених.
- Еталонним стандартом визначення вмісту глюкози в крові вважають використання газового аналізатора, який знаходиться в палаті, враховуючи точність його вимірювань і швидкість отримання результату.
- Газові аналізатори крові представляють результат вимірювання як обчислений «еквівалентний вміст глюкози в плазмі», який в більшості випадків має узгоджуватися з результатами лабораторного визначення концентрацій глюкози в плазмі крові.
- Більшість портативних глюкометрів також представляють результат як «еквівалентний вміст глюкози в плазмі»; деякі пристрої визначають справжній вміст глюкози у цільній крові, руйнуючи клітини крові і вимірюючи сумарну концентрацію глюкози в плазмі і клітинах.
- Такий справжній вміст глюкози у цільній крові може бути на 10-15 % нижче відповідних показників концентрації глюкози в плазмі. Медичним працівникам потрібно знати, що всі сучасні портативні «приліжкові» технології можуть мати певні похибки, особливо для вимірювань у діапазоні 0-2,0 ммоль/л.
- Якщо для скринінгу низького вмісту глюкози в крові використовують портативні глюкометри, це мають бути пристрої, що відповідають стандарту ISO 15197:2013. Потрібно також знати про певні обмеження у їх використанні: для значень < 5,5 ммоль/л (< 99 мг/дл) можлива похибка становить +/- 0,8 ммоль/л (14,4 мг/дл).
- Якщо використовується портативний глюкометр, низькі концентрації глюкози потрібно підтвердити за допомогою точного методу (17).

Інші міркування

- Як доповнення до плану харчування новонароджених з ризиком гіпоглікемії можна розглядати внутрішнє призначення декстрозного гелю.
- Новонароджених немовлят, які мають клінічні ознаки гіпоглікемії або дуже низький рівень глюкози, слід якомога скоріше лікувати внутрішньовенним введенням



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



декстрози (струминне введення 10 % розчину глюкози в дозі 2,5 мл/кг) з наступною постійною інфузією глюкози.

- Новонароджених немовлят з чинниками ризику в анамнезі не слід виписувати до отримання принаймні двох нормальних результатів послідовних вимірювань рівня глюкози в крові перед годуванням і встановлення ефективного вигодування за підсумками спостережень за декількома циклами швидкого годування.
- Гіпоглікемія, яка зберігається після 72 годин після народження, може мати іншу етіологію, ніж «транзиторна неонатальна гіпоглікемія» і вимагає специфічного обстеження (8).

Джерела

1. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):65–74.
2. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr*. 1986 Jul;109(1):114–7.
3. Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F, Moeller M. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(2):F117–F119.
4. Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res*. 2007;68(6):265–71.
5. De Lonlay P, Giurgea I, Touati G. Neonatal hypoglycemia: aetiologies. *Semin Neonatol*. 2004;9:49–58.
6. Deshpande S, Ward Platt M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005 Aug;10(4):351–61.
7. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994 Jan;70(1):60–5.
8. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015 Aug;167(2):238–45.
9. Davidson J, Aslakson R, Long A, et. al. Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(1):103–28.
10. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr*. 2012 Nov;161(5):787–91.
11. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):575–9.
12. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl):S81-89.
13. Hewitt V, Watts R, Robertson J, Haddow G. Nursing and midwifery management of hypoglycaemia in healthy term neonates. *Int J Evid Based Healthc*. 2005 Aug;3(7):169–205.
14. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: a continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Feb;19(1):27–32.
15. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000 May;105(5):1141–5.
16. Hawdon JM, Beer J, Sharp D, Upton M. Neonatal hypoglycaemia: learning from claims. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2017 Mar 1;102(2):F110–5.
17. Beardsall K. Measurement of glucose levels in the newborn. *Early Hum Dev*. 2010 May;86(5):263–7.
18. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):2231–43.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



19. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in Newborn Infants: Features Associated with Adverse Outcomes. *Biol Neonate*. 2006;90:74–86.
20. Williams AF. Neonatal hypoglycaemia: Clinical and legal aspects. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005 Aug 1;10(4):363–8.
21. Hay WW, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge Gaps and Research Needs for Understanding and Treating Neonatal Hypoglycemia: Workshop Report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr* [Internet]. 2009 Nov;155(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857033/>
22. Skov L, Pryds O. Capillary Recruitment for Preservation of Cerebral Glucose Influx in Hypoglycemic, Preterm Newborns: Evidence for a Glucose Sensor? *Pediatrics*. 1992 Aug 1;90(2):193–5.
23. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev*. 2017;104:51–6.
24. Boardman JP, Hawdon JM. Hypoglycaemia and hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 57(S3):29–33.

Перше видання, листопад 2018 року

Життєвий цикл

3 роки / наступний перегляд: 2021

Рекомендоване цитування

EFCNI, Mitanchéz D, Hellström-Westas L, et al. European Standards of Care for Newborn Health: Hypoglycaemia in at risk term infants. 2018.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Тематична експертна група: Медична допомога та клінічна практика

Неврологічний моніторинг у немовлят високого ризику: клінічне неврологічне оцінювання

Gressens P, Hellström-Westas L, Zimmermann L, Buonocore G, Dudink J, Pellicer A.

Цільова група

- Доношені та недоношені немовлята з ризиком ушкодження мозку:
 - Немовлята з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ)
 - Немовлята з енцефалопатією з інших причин (напр., метаболічною)
 - Немовлята з підозрюваними або підтвердженими судомами
 - Немовлята, які потребують інтенсивної терапії і (або) хірургічних утручань
 - Немовлята з підозрюваними/підтвердженими природженими вадами центральної нервової системи (ЦНС)
- Батьки

Група користувачів

Медичні працівники, неонатальні відділення, лікарні, команди катамнестичного спостереження, служби охорони здоров'я.

Формулювання стандарту

Щоб поліпшити оцінювання та результати надання допомоги новонародженим немовлятам з ризиком ушкодження мозку, потрібні заходи мають включати неврологічний моніторинг зі структурованим, відповідним до віку неврологічним обстеженням і використання кількох пристроїв для оцінювання стану церебральної гемодинаміки, транспорту кисню, функцій і структури мозку; а за потребою також довгострокового катамнестичного спостереження за нервово-руховими функціями.

Обґрунтування

Немовлята, які потребують інтенсивної терапії, формують популяцію високого ризику щодо розвитку ушкоджень мозку, особливо доношені і недоношені діти, які перенесли дію гіпоксії-ішемії, інфекції ЦНС або мають природжені аномалії розвитку.

Своєчасне розпізнавання порушених функцій мозку або його структурного ушкодження є важливим для застосування профілактичних і лікувальних стратегій, а також належного катамнестичного спостереження. Раннє виявлення неврологічних порушень, як-от енцефалопатія або судоми, асоціюється з кращою допомогою відповідним немовлятам (1-4).

Дані анамнезу пацієнта, структуроване неврологічне обстеження і повторні клінічні огляди формують основу оцінювання. Стандартизоване катамнестичне спостереження й оцінювання неврологічної, рухової, когнітивної і поведінкової функцій після виписки, є основою моніторингу у визначенні наслідків перинатального ушкодження мозку (див. ТЕГ «Катамнестичне спостереження та подальша допомога»). Рання ідентифікація порушених функцій покращить клінічну допомогу і довгострокові функціональні результати (5-10). Опитування батьків можна поєднати з формальним оцінюванням моторного розвитку у популяціях немовлят високого ризику (11). Потрібно перевірити валідність тестів оцінювання рухових функцій у специфічному культурному середовищі (12).

Переваги

Короткострокові переваги

- Раннє виявлення нервово-рухових порушень (5-8).

powered by
EFGNI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Довгострокові переваги

- Поліпшення довгострокових нервово-рухових результатів (8).

Компоненти стандарту

Компонент	Класифікація доказів	Індикатор дотримання стандарту
Для батьків і сім'ї		
1. Батьки інформуються медичними працівниками про роль клінічного неврологічного оцінювання і важливість неврологічного катамнестичного спостереження.	B (висока якість)	Інформаційний листок для батьків
Для медичних працівників		
2. Усі медичні працівники дотримуються вимог локального протоколу щодо повного клінічного неврологічного оцінювання і використання технологічних обстежень (див. ТЕГ «Медична допомога та клінічна практика») (5-9).	A (висока якість) B (висока якість)	Локальний протокол
3. Усі відповідальні медичні працівники відвідують спеціальні тренінги щодо клінічного неврологічного оцінювання новонароджених високого ризику (5-7,9).	A (висока якість) B (висока якість)	Тренінгова документація
4. Створюються команди, що включають неонатологів, неврологів, нейрофізіологів, медсестер, радіологів, рентгенологів і фізиків, інтереси яких сфокусовані на нейрокритичній допомозі.	B (висока якість)	Локальний протокол
Для неонатального відділення		
5. Наявний і регулярно оновлюється локальний протокол щодо повного клінічного неврологічного оцінювання і використання технологічних обстежень (5-9).	A (висока якість) B (висока якість)	Локальний протокол
Для лікарні і команди катамнестичного спостереження		
6. Забезпечується проведення спеціальних тренінгів щодо клінічної неврологічної оцінки немовлят високого ризику (5-7,9).	A (висока якість) B (висока якість)	Тренінгова документація
7. Створюються умови і можливості для клінічного неврологічного оцінювання немовлят високого ризику.	B (висока якість)	Аудиторський звіт
8. У ВІТН підтримується функціонування міждисциплінарної команди, яка надає нейрокритичну допомогу немовлятам	B (помірна якість)	Аудиторський звіт



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



високого ризику.

- | | | |
|---|-------------------|--------------------|
| 9. Для немовлят високого ризику функціонує програма катamnестичного спостереження, що включає неврологічне, моторне і поведінкове оцінювання. | В (висока якість) | Локальний протокол |
|---|-------------------|--------------------|

Для системи охорони здоров'я

- | | | |
|---|--|------------------------------|
| 10. Вагітних з виявленою неврологічною патологією у плода і новонароджених немовлят високого ризику переводять у центри з відповідними системами клінічного неврологічного оцінювання і компетенціями (див. ТЕГ «Народження та переведення») (13) | А (висока якість) | Аудиторський звіт, настанова |
| 11. Забезпечується функціонування програми катamnестичного спостереження для новонароджених немовлят високого ризику, включаючи неврологічне обстеження, оцінювання рухових функцій і поведінки, а також анкетування батьків. | В (висока якість) | Настанова |
| 12. Впроваджується клінічна практика, що забезпечує досягнення найкращих довгострокових неврологічних результатів (бенчмаркінг) у немовлят високого ризику (11,14). | А (висока якість)
В (висока якість) | Аудиторський звіт |

Напрямки подальшого удосконалення допомоги

Подальший розвиток

Для батьків і сім'ї

Не визначено

Для медичних працівників

Не визначено

Для неонатального відділення

Не визначено

Для лікарні

Не визначено

Для системи охорони здоров'я

Не визначено

**Класифікація
доказів**

Із чого розпочати?

Початкові кроки

Для батьків і сім'ї

- Медичним працівникам усно інформувати батьків про роль клінічного неврологічного оцінювання і про важливість катamnестичного неврологічного спостереження.

Для медичних працівників

powered by

EFGNI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



- Відвідувати тренінги щодо клінічного неврологічного оцінювання немовлят високого ризику.
- Визначати провідних медичних працівників, які цікавляться неврологічним оцінюванням новонароджених.

Для неонатального відділення

- Розробити і впровадити локальний протокол щодо повного клінічного неврологічного оцінювання і використання технологічних обстежень.
- Розробити інформаційні матеріали для батьків щодо клінічного неврологічного оцінювання і важливості катamnестичного спостереження, включаючи батьківські перспективи.
- Забезпечити ресурси для спеціального тренінгу щодо використання різних інструментів неврологічного обстеження новонароджених.

Для лікарні

- Підтримувати участь медичних працівників у тренінгах, присвячених клінічному неврологічному оцінюванню немовлят високого ризику.

Для системи охорони здоров'я

- Створити системи для ефективного переведення немовлят високого ризику у ВІТН з відповідними системами нейромоніторингу і компетенціями.
- Започаткувати програму катamnестичного спостереження за новонародженими немовлятами високого ризику, включаючи неврологічне обстеження, оцінювання рухових функцій і поведінки, а також анкетування батьків.

Опис

Стандартизоване клінічне неврологічне обстеження є основою оцінювання стану і розвитку немовлят високого ризику. Зокрема, у дітей з ризиком наслідків, пов'язаних з неврологічним розвитком, таке обстеження слід виконувати неодноразово, не лише у гострій фазі, а і пізніше.

У відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН)

- Неврологічне обстеження доношених і недоношених дітей з явними або підозрюваними клінічними ознаками ураження центральної або периферичної нервової системи, включаючи судому, слід виконувати в динаміці. Декілька перевірених методів доступні для виконання цього завдання у доношених (1,5,6) і недоношених новонароджених (7-9), включаючи, наприклад, неврологічне обстеження доношених і недоношених немовлят за Dubowitz (5,7), неврологічне обстеження за Amiel-Tison (6), оцінювання поведінки недоношених дітей (APIB) (15), використання нейроповедінкової шкали мережі відділень інтенсивної терапії новонароджених (NINS) (16), оцінювання загальних рухів (GMs) за Prechtl's (17) та інші (8,9,18).
- Помірно недоношених і доношених немовлят з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГЕ), включаючи дітей, яким проводили лікувальну гіпотермію, слід неодноразово обстежувати протягом перших днів життя, щоб визначити ступінь енцефалопатії з використанням критеріїв Sarnat або шкали Thompson (1-3).
- Серед потенційних причин ненормальної поведінки новонароджених немовлят завжди потрібно виключити біль, а тому оцінювання ступеня болю і комфорту використовують під час повторних оцінювань поведінки пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених (19).

Довгострокові результати

Перші два роки після народження

Для постнатального оцінювання немовлят високого ризику були розроблені декілька

european standards of
care for newborn healthЄвропейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених

пов'язаних з неврологічним розвитком і нейропсихологічних тестів у різних країнах, а отже, різними мовами. Деякі з них були перекладені і перевірені різними (але не всіма) мовами, що певною мірою утруднює розробку загальних рекомендацій.

Відповідно, опис нижче ґрунтується переважно на адоптованих тестах, однак, він може вимагати певної адаптації залежно від частини світу, про яку йде мова.

Важливо пам'ятати, що перекладений тест слід обов'язково перевірити до початку широкого застосування.

- Катamnестичне спостереження потрібно спрямовувати на ранню діагностику і класифікацію проблем неврологічного розвитку, включаючи дитячий церебральний параліч, рухову функцію, слухові і зорові порушення, разом з медичними проблемами, пов'язаними з харчуванням, фізичним розвитком і респіраторною функцією.
- Систематична оцінка нервово-рухового розвитку може бути цінною, якщо здійснюється за допомогою добре перевірених тестів, як-от Альбертська шкала рухового розвитку немовлят (AIMS) (20) і шкали рухового розвитку Peabody (21).
- Клінічне оцінювання неврологічного розвитку за потребою необхідно поєднувати з використанням інших методів, які можуть включати ультразвукове дослідження мозку, МРТ, ближню інфрачервону спектроскопію (NIRS), аЕЕГ/ЕЕГ, ЕЕГ, а за потреби також слухові, офтальмологічні та генетичні тести.

Оцінювання у віці близько 2 і 5-5,5 років

Довгострокове катamnестичне спостереження потрібно пропонувати немовлятам із значним ризиком віддалених неврологічних наслідків, для функціонального розвитку й якості життя яких можуть бути корисними рання діагностика і спеціальні втручання/навчання. До групи високого ризику відносять: надзвичайно недоношених дітей (гестаційний вік < 28 тиж); немовлят з важкою затримкою фізичного розвитку; дітей з морфологічними ушкодженнями ЦНС (ВШК 3-4 ступеня, перивентрикулярна лейкомаляція, інсульт, постгеморагічна гідроцефалія, мальформації); немовлят з ГІЕ середнього ступеня важкості або важкою, включаючи тих, кому проводили лікувальну гіпотермію; новонароджених з важкою енцефалопатією внаслідок інших причин (ядерна жовтяниця; судома, спричинені гіпоглікемією, метаболічні захворювання), інфекцією ЦНС і важкими неонатальними захворюваннями (значні хірургічні втручання, сепсис, некротизуючий ентероколіт, потреба лікування оксидом азоту або позакорпоральної мембранної оксигенації) (11,14).

Так виглядає, що є певне міжнародне погодження щодо того, що вік 2 і 5-5,5 років (з корекцією на передчасне народження, якщо потрібно) є прийнятним для оцінювання стану і розвитку дітей високого ризику. Цей вік був обраний, оскільки для дітей з порушеним розвитком, включаючи формування ДЦП, будуть корисними рання діагностика і допомога фізичних терапевтів. Стандартизація вікових груп також дозволяє краще порівнювати результати надання допомоги таким дітям у різних країнах.

У цьому стандарті увагу сфокусовано на неврологічному обстеженні й оцінюванні рухових функцій, що треба поєднувати з оцінкою когнітивних, поведінкових і психіатричних результатів (див. ТЕГ «Катamnестичне спостереження та подальша допомога»). Доступними є декілька методів, напр., шкала для оцінювання розвитку немовлят і дітей раннього віку Bayley (BSID) (22) й оцінювання дітей раннього віку за Brunet-Lezine (23). Неврологічне обстеження має бути стандартизованим (24), а тому можуть використовуватись «Набір для оцінювання рухів у дітей» (Movement ABC) (25) й інші тести, призначені для оцінювання рухових функцій, включаючи порушення розвитку координації (DCD). Для тестування когнітивної функції часто використовують «Дошкільну та первинну шкалу інтелекту Wechsler» (Wechsler Prechool and Primary Scale of Intelligence – WPPSI) або «Шкалу інтелекту для дітей» (Wechsler Intelligence Scale for Children – WISC).

Класифікувати результати моторного розвитку слід переважно відповідно до «Класифікаційної системи функцій, пов'язаних з великою моторикою» (Gross Motor Function Classification System – GMFCS) (26), що також полегшує міжнародні порівняння результатів



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



надання допомоги. Порушення функцій рук у дітей з ДЦП легко класифікувати за допомогою «Класифікаційної системи мануальної здатності» (Manual Ability Classification System – MACS) (27), а також в дітей, молодших 4 років.

Катамнестичне оцінювання у віці 2 років має включати:

Тестування неврологічних функцій та розвитку, включаючи оцінювання когнітивних функцій та розвитку мови (напр., BSID, Brunet-Lezine або аналогічні). Оцінювання рухових функцій (напр., Peabody, Movement ABC). За потреби здійснюють поведінковий скринінг і скринінг на аутизм (див. ТЕГ «Катамнестичне спостереження та подальша допомога»).

Катамнестичне оцінювання у віці 5-5,5 років має включати:

Тестування неврологічних (стандартизоване), рухових (напр., Movement ABC) і когнітивних функцій (WPPSI IV або WISC), а також поведінки. Оцінювання навичок читання і писання у шкільному віці (див. ТЕГ «Катамнестичне спостереження та подальша допомога»).

Рекомендується, щоб рухові функції у немовлят з ризиком рухового дефіциту під час катамнестичних візитів оцінював спеціалізований дитячий фізичний терапевт (бажано, з використанням стандартизованого тесту). У дітей з підозрою на порушення або встановленим порушенням рухових функцій функцію рук бажано оцінювати в поєднанні з тестуванням загальних рухових функцій (28).

У значної частини дітей з морфологічним ушкодженням головного мозку розвиваються мозкові зорові порушення, зокрема, у недоношених немовлят з ушкодженням білої речовини, у доношених немовлят з інсультом або іншим перинатальним ураженням мозку. Щоб оптимізувати довгострокові результати допомоги завдяки ранній підтримці зорової функції, рекомендується скринінг на наявність мозкових зорових порушень у дітей зі встановленим перинатальним ураженням головного мозку (29).

Джерела

1. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976 Oct;33(10):696–705.
2. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteni CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 1997 Jul;86(7):757–61.
3. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. Pediatrics. 2003 Feb;111(2):351–7.
4. Setänen S, Lahti K, Lehtonen L, Parkkola R, Maunu J, Saarinen K, et al. Neurological examination combined with brain MRI or cranial US improves prediction of neurological outcome in preterm infants. Early Hum Dev. 2014 Dec;90(12):851–6.
5. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V. An optimality score for the neurologic examination of the term newborn. J Pediatr. 1998 Sep;133(3):406–16.
6. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. Pediatr Neurol. 2002 Sep;27(3):196–212.
7. Romeo DM, Ricci D, van Haastert IC, de Vries LS, Haataja L, Brogna C, et al. Neurologic assessment tool for screening preterm infants at term age. J Pediatr. 2012 Dec;161(6):1166–8.
8. Spittle AJ, Doyle LW, Boyd RN. A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. Dev Med Child Neurol. 2008 Apr;50(4):254–66.
9. Noble Y, Boyd R. Neonatal assessments for the preterm infant up to 4 months corrected age: a systematic review: Review. Dev Med Child Neurol. 2012 Feb;54(2):129–39.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



10. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 24;(11):CD005495.
11. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2017 Aug 16;j3448.
12. Mendonça B, Sargent B, Fetters L. Cross-cultural validity of standardized motor development screening and assessment tools: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Dec;58(12):1213–22.
13. Glass HC, Bonifacio SL, Peloquin S, Shimotake T, Sehring S, Sun Y, et al. Neurocritical care for neonates. *Neurocrit Care*. 2010 Jun;12(3):421–9.
14. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012 Dec 4;345:e7961.
15. Als H, Butler S, Kosta S, McAnulty G. The Assessment of Preterm Infants' Behavior (APIB): furthering the understanding and measurement of neurodevelopmental competence in preterm and full-term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;11(1):94–102.
16. Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB. The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale procedures. *Pediatrics*. 2004 Mar;113(3 Pt 2):641–67.
17. Einspieler C, Prechtl HFR. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;11(1):61–7.
18. Montgomery C, Johansen K, Lucas S, Strömberg B, Persson K. The Structured Observation of Motor Performance in Infants can detect cerebral palsy early in neonatal intensive care recipients. *Early Hum Dev*. 2017;113:31–9.
19. Cong X, McGrath JM, Cusson RM, Zhang D. Pain assessment and measurement in neonates: an updated review. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. 2013 Dec;13(6):379–95.
20. Fuentefria R do N, Silveira RC, Procianoy RS. Motor development of preterm infants assessed by the Alberta Infant Motor Scale: systematic review article. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Aug;93(4):328–42.
21. Tavasoli A, Azimi P, Montazari A. Reliability and validity of the Peabody Developmental Motor Scales-second edition for assessing motor development of low birth weight preterm infants. *Pediatr Neurol*. 2014 Oct;51(4):522–6.
22. Johnson S, Moore T, Marlow N. Using the Bayley-III to assess neurodevelopmental delay: which cut-off should be used? *Pediatr Res*. 2014 May;75(5):670–4.
23. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C, et al. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA*. 2017 04;317(13):1329–37.
24. Hadders-Algra M, Heineman KR, Bos AF, Middelburg KJ. The assessment of minor neurological dysfunction in infancy using the Touwen Infant Neurological Examination: strengths and limitations. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Jan;52(1):87–92.
25. Griffiths A, Morgan P, Anderson PJ, Doyle LW, Lee KJ, Spittle AJ. Predictive value of the Movement Assessment Battery for Children - Second Edition at 4 years, for motor impairment at 8 years in children born preterm. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(5):490–6.
26. Morris C, Bartlett D. Gross Motor Function Classification System: impact and utility. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Jan;46(1):60–5.
27. Eliasson A-C, Ullenhag A, Wahlström U, Krumlind-Sundholm L. Mini-MACS: development of the Manual Ability Classification System for children younger than 4 years of age with signs of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(1):72–8.
28. Krumlind-Sundholm L, Ek L, Eliasson A-C. What assessments evaluate use of hands in infants? A literature review. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Apr;57 Suppl 2:37–41.
29. Mercuri E, Anker S, Guzzetta A, Barnett A, Haataja L, Rutherford M, et al. Visual function at school age in children with neonatal encephalopathy and low Apgar scores. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Jun 1;89:F258-62.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Перше видання, листопад 2018 року

Життєвий цикл

5 років / наступний перегляд: 2023

Рекомендоване цитування

EFCNI, Gressens P, Hellström-Westas L, et al. European Standards of Care for Newborn Health: Neurological monitoring in the high-risk infant: clinical neurological evaluation. 2018.

powered by
EFCNI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Тематична експертна група: Медична допомога та клінічна практика

Неврологічний моніторинг у немовлят високого ризику: ближня інфрачервона спектроскопія (NIRS)

Pellicer A., Hellström-Westas L., Zimmermann L., Buonocore G., Dudink J., Gressens P.

Цільова група

- Доношені та недоношені немовлята з ризиком ушкодження мозку:
 - Немовлята з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ)
 - Немовлята з енцефалопатією з інших причин (напр., метаболічною)
 - Немовлята з підозрюваними або підтвердженими судомою
 - Немовлята, які потребують інтенсивної терапії і (або) хірургічних втручань
 - Немовлята з підозрюваними/підтвердженими природженими вадами центральної нервової системи (ЦНС)
- Батьки

Група користувачів

Медичні працівники, неонатальні відділення, лікарні та служби охорони здоров'я

Формулювання стандарту

Щоб поліпшити оцінювання та результати надання допомоги новонародженим немовлятам з ризиком ушкодження мозку, потрібні заходи мають включати неврологічний моніторинг зі структурованим, відповідним до віку неврологічним обстеженням і використання за потребою кількох пристроїв для оцінювання стану церебральної гемодинаміки, транспорту кисню, функцій і структури мозку.

Обґрунтування

Немовлята, які потребують інтенсивної терапії в неонатальному періоді, складають популяцію високого ризику щодо ушкодження мозку, особливо доношені і недоношені діти, які перенесли гіпоксію-ішемію, інфекції ЦНС або мають природжені аномалії.

У перші години після народження внаслідок гемодинамічної адаптації в період перехідного кровообігу існує дисбаланс між кровоплином і забезпеченням мозку киснем, особливо у значно недоношених дітей (1). Низький і змінний мозковий кровоплин асоціюються з несприятливими наслідками (2,3). Дані експериментальних та обсерваційних досліджень підтверджують, що і гіпер-, і гіпоксемія можуть спричинювати незворотне ушкодження мозку (4-6). Вразливість цієї популяції, важкість основних захворювань і труднощі лікування визначають цінність засобів безперервного приліжкового і неінвазивного моніторингу. Визначений за допомогою ближньої інфрачервоної спектроскопії (NIRS) показник регіонального тканинного насичення гемоглобіну киснем (rStO₂) є абсолютною величиною, яка характеризує насичення змішаної крові і використовується в клінічних умовах як сурогатний показник венозного кисневого насичення (SvO₂) (7). Показано, що непряме оцінювання церебрального кровоплину корелює з rStO₂ (8). Ця система неінвазивного безперервного моніторингу може допомогти коригувати втручання, що впливають на постачання мозку кров'ю та киснем (9). Білатеральний моніторинг мозку може виявити диференційну перфузію півкуль.

Переваги

Короткострокові переваги

- Зменшення негативного впливу гіпо- та гіпероксії мозку у недоношених дітей в перші 72 год після народження (10,11).

powered by
EFGNI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



- Поліпшення нейропротекції після асфіксії завдяки поєднаному використанню NIRS та МРТ для оцінки перфузії головного мозку (12).
- Поліпшення підтримки теоретично безпечного рівня мозкової оксигенації у дітей з природженими вадами серця (13).

Довгострокові переваги

- Зменшення загальної смертності надзвичайно недоношених дітей (10).
- Поліпшення довгострокових результатів надання допомоги надзвичайно недоношеним дітям (14).

Компоненти стандарту

Компонент	Класифікація доказів	Індикатор дотримання стандарту
Для батьків і сім'ї		
1. Батьки інформуються медичними працівниками про роль моніторингу з використанням ближньої інфрачервоної спектроскопії (NIRS).	B (висока якість)	Інформаційний листок для пацієнта
Для медичних працівників		
2. Усі медичні працівники дотримуються вимог локального протоколу щодо неврологічного моніторингу, включаючи NIRS. Такого моніторингу потребують: <ul style="list-style-type: none"> • немовлята під час реанімації після народження (≤ 15 хв) (11,15,16); • надзвичайно недоношені діти в перші 72 год після народження (9,10,17); • новонароджені з асфіксією, яких лікують з використанням лікувальної гіпотермії (18,19); • немовлята під час хірургічного втручання із серцево-легеневим шунтуванням (13,20–22). 	B (висока якість) A (висока якість)	Локальний протокол
3. Усі відповідальні медичні працівники відвідують тренінги з використання NIRS для неврологічного моніторингу (9,17,20,21,23).	A (висока якість) B (висока якість)	Тренінгова документація
4. Створені команди, що включають неонатологів, неврологів, нейрофізіологів, медсестер, радіологів, рентгенологів і фізиків, інтереси яких сфокусовані на нейрокритичній допомозі.	B (висока якість)	Локальний протокол
Для неонатального відділення		
5. Наявний і регулярно оновлюється локальний протокол щодо неврологічного моніторингу, включаючи NIRS, який описує стандартизовані операційні процедури (7,9,17,23).	A (висока якість) B (висока якість)	Локальний протокол



European standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Для лікарні

- | | | |
|--|--|------------------------|
| 6. Забезпечується проведення тренінгів з використання NIRS для неврологічного моніторингу (7, 17, 20, 21, 23). | A (висока якість)
B (висока якість) | Навчальна документація |
| 7. Забезпечуються умови і можливості для NIRS-моніторингу. | B (висока якість) | Аудиторський звіт |
| 8. У ВІТН підтримується функціонування міждисциплінарної команди, яка надає нейрокритичну допомогу немовлятам високого ризику. | B (помірна якість) | Аудиторський звіт |

Для системи охорони здоров'я

- | | | |
|---|-------------------|------------------------------|
| 9. Немовлят високого ризику переводять у ВІТН з відповідними системами нейромоніторингу та компетенціями (24–26). | A (висока якість) | Аудиторський звіт, настанова |
|---|-------------------|------------------------------|

Напрямки подальшого удосконалення допомоги

Подальший розвиток

Класифікація доказів

Для батьків і сім'ї

Не визначено

Для медичних працівників

- Моніторинг з використанням періопераційної NIRS у немовлят з некардіальною комплексною неонатальною хірургічною патологією (27, 28)

Для неонатального відділення

Не визначено

Для лікарні

Не визначено

Для системи охорони здоров'я

Не визначено

Із чого розпочати?

Початкові кроки

Для батьків і сім'ї

- Медичним працівникам усно інформувати батьків про роль NIRS.

Для медичних працівників

- Відвідувати тренінги щодо NIRS-моніторингу.
- Визначити провідних медичних працівників, які цікавляться неврологічним моніторингом новонароджених.

Для неонатального відділення

- Розробити і впровадити локальний протокол щодо неврологічного моніторингу, включаючи NIRS.
- Розробити інформаційні матеріали для батьків щодо NIRS-моніторингу, включаючи батьківські перспективи.
- Забезпечити ресурси для спеціального тренінгу щодо NIRS-моніторингу.

Для лікарні

powered by





european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



- Підтримувати участь медичних працівників у тренінгах щодо NIRS-моніторингу.
- Для системи охорони здоров'я
- Створити системи для ефективного переведення немовлят високого ризику у ВІТН з відповідними системами нейромоніторингу і компетенціями.

Опис

Датчик NIRS встановлюють на чолі, уникаючи порожнин, верхнього сагітального синусу, великих інтра- або позакраніальних скупчень крові або судинних мальформацій, якщо вони відомі. Набряк м'яких тканин голови також вплине на якість сигналу NIRS. У найменших новонароджених й у тих, хто мають порушену перфузію, положення датчика змінюють, щоб уникнути пошкодження тканин внаслідок стискання або нагрівання (7,17).

Комерційні пристрої NIRS використовують аналогічні технології, але різні довжини хвиль й обчислювальні алгоритми, які переводять зміни поглинання світла в абсолютні значення $rStO_2$ (7). Систематичний підхід свідчить про значні відмінності показників $rStO_2$ залежно від пристрою або датчика (23,29), тому необхідно використовувати специфічні для пристрою референтні діапазони або межі вимірювань.

Первинна реанімація новонароджених. Клінічна оцінка стану новонародженого немовляти є суб'єктивною, і її результати можуть істотно відрізнятись у різних медичних працівників. Особливо це стосується недоношених або доношених дітей, які потребують реанімації (30). Цільове насичення киснем і використання додаткового кисню під час ранньої постнатальної адаптації залишаються суперечливими темами (31). Використання пульсоксиметрії або моніторингу частоти серцевих скорочень під час реанімації не сприяло покращенню коротко- або довгострокових результатів (32). Перспективним є використання референтних діапазонів та перцентильних діаграм для $rStO_2$ та фракційної екстракції кисню, щоб інтерпретувати показники мозкової оксигенації протягом ранньої адаптації й уникати гіпо- та гіпероксії мозку під час реанімації (11,15,16). Однак, рутинні втручання, що базуються на показниках $rStO_2$ під час реанімації, потребують розвитку й оцінювання.

Новонароджені з надзвичайно малим гестаційним віком. Недавні дослідження показали асоціацію між рівнями церебрального $rStO_2$ і клінічними результатами (33). Низькі $rStO_2$ в перший день життя асоціюються із сурогатними показниками, які характеризують порушений системний кровообіг і ризик внутрішньочерепних крововиливів (34). Порушення авторегуляції мозкового кровообігу, оцінене за допомогою NIRS і моніторингу артеріального тиску, корелює з аномальним системним (і мозковим) розподілом кровоплину, смертю і важким ушкодженням мозку. Протягом перших 72 годин життя церебральну оксигенацію у недоношеного новонародженого можна стабілізувати шляхом поєднаного використання $rStO_2$ -NIRS-моніторингу і патофізіологічно обґрунтованих відносно безпечних нейропротективних лікувальних втручань (9,10). Якість доказів, що підтверджують деякі з наведених тверджень в алгоритмах втручання загалом є низькою, однак, всі вони рутинно використовуються під час клінічної допомоги цим пацієнтам (9). Хоча важливі ранні сурогатні результати, як-от аЕЕГ на 3-й день постнатального життя або результати візуальних досліджень мозку, істотно не відрізнялися між групами дослідження (37,38), ретроспективний статистичний аналіз засвідчив, що ранній розвиток мозкової гіпоксії суттєво асоціювався з низькою електричною активністю головного мозку і важкістю внутрішньочерепних крововиливів (14). Поки що необхідні остаточні докази користі щодо поліпшення довгострокових клінічних результатів, оскільки технологія не є дешевою, вимагає додаткових маніпуляцій і часу персоналу, а також може мати небажані наслідки (10).

ГІЕ. Церебральна гіпоперфузія протягом перших годин після народження змінюється наступною гіперперфузією, навіть під час лікування з використанням помірної гіпотермії. Виявлені потенційні відмінності відповідно до ступеня важкості ушкодження головного мозку (середньої важкості або важке) (12,18). Вимірювання оксигенації за допомогою NIRS й

powered by
EFGNI

european standards of
care for newborn healthЄвропейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених

оцінювання перфузії головного мозку за допомогою МРТ демонструють добру кореляцію (12). Проте, прогностична цінність змін $rStO_2$ є непостійною. Отже, поки що не можна рекомендувати рутинний NIRS-моніторинг для керування важливими клінічними вирішеннями у новонароджених, які перенесли асфіксію.

Природжені вади серця (ПВС). NIRS може бути корисним додатковим інструментом, особливо під час серцево-легеневого шунтування, для оптимізації перфузії. Отримані за допомогою NIRS показники системного кисневого балансу корелюють з оцінками системної циркуляції та біохімічними показниками шоку (20). Розроблені алгоритми керування утручаннями на підставі вимірювань $rStO_2$ протягом періопераційного періоду. Проте, сучасні публікації щодо застосування лише NIRS, не демонструють поліпшення неврологічних результатів (22). Перспективні дані, що оцінюють показники NIRS та відповідні результати лікування у цій популяції важко порівняти через відмінну патофізіологію захворювань, різні вихідні значення та невеликі вибірки пацієнтів. Ці обмеження заважають екстраполяції рекомендацій на ширшу популяцію дітей з ПВС.

Інші складні хірургічні процедури, виконані протягом неонатального періоду у дітей з природженою діафрагмальною грижею або атрезією стравоходу (27,28), можуть бути додатковими сценаріями, коли NIRS може використовуватись для керування діями хірургів і анестезіологів під час хірургічних утручань.

Джерела

1. Kluckow M, Seri I. Clinical presentations of neonatal shock: The very low birth weight neonate during the first postnatal day. *Hemodynamics Cardiol.* 2012 Jan 1;237–67.
2. Meek JH, Tyszczuk L, Elwell CE, Wyatt JS. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1999 Jul 1;81(1):F15–8.
3. Hunt RW, Evans N, Rieger I, Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr.* 2004 Nov 1;145(5):588–92.
4. Kurth CD, McCann JC, Wu J, Miles L, Loepke AW. Cerebral oxygen saturation-time threshold for hypoxic-ischemic injury in piglets. *Anesth Analg.* 2009 Apr;108(4):1268–77.
5. Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, Paneth N. Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2001 Dec;50(6):712–9.
6. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Jan;90(1):F49–52.
7. Pellicer A, Bravo M del C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Feb;16(1):42–9.
8. Moran M, Miletin J, Pichova K, Dempsey EM. Cerebral tissue oxygenation index and superior vena cava blood flow in the very low birth weight infant. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009 Jan;98(1):43–6.
9. Pellicer A, Greisen G, Benders M, Claris O, Dempsey E, Fumagalli M, et al. The SafeBoosC phase II randomised clinical trial: a treatment guideline for targeted near-infrared-derived cerebral tissue oxygenation versus standard treatment in extremely preterm infants. *Neonatology.* 2013;104(3):171–8.
10. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ.* 2015 Jan 5;350(jan05 2):g7635–g7635.
11. Pichler G, Urlesberger B, Baik N, Schwabegger B, Binder-Heschl C, Avian A, et al. Cerebral Oxygen Saturation to Guide Oxygen Delivery in Preterm Neonates for the Immediate Transition after Birth: A 2-Center Randomized Controlled Pilot Feasibility Trial. *J Pediatr.* 2016 Mar;170:73–78.e4.
12. Wintermark P, Hansen A, Warfield S, Dukhovny D, Soul J. Near-Infrared Spectroscopy versus Magnetic Resonance Imaging To Study Brain Perfusion in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *NeuroImage.* 2014 Jan 15;85(0 1):287–93.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



13. Hoffman GM, Brosig CL, Mussatto KA, Tweddell JS, Ghanayem NS. Perioperative cerebral oxygen saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome and childhood neurodevelopmental outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Nov;146(5):1153–64.
14. Plomgaard AM, Alderliesten T, Austin T, Bel F van, Benders M, Claris O, et al. Early biomarkers of brain injury and cerebral hypo- and hyperoxia in the SafeBoosC II trial. *PLOS ONE.* 2017 Mar 22;12(3):e0173440.
15. Pichler G, Binder C, Avian A, Beckenbach E, Schmölzer GM, Urlesberger B. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth. *J Pediatr.* 2013 Dec;163(6):1558–63.
16. Baik N, Urlesberger B, Schwabegger B, Schmölzer GM, Avian A, Pichler G. Cerebral haemorrhage in preterm neonates: does cerebral regional oxygen saturation during the immediate transition matter? *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(5):F422–F427.
17. Riera J, Hyttel-Sorensen S, Bravo MC, Cabañas F, López-Ortego P, Sanchez L, et al. The SafeBoosC phase II clinical trial: an analysis of the interventions related with the oximeter readings. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Jul;101(4):F333-338.
18. Toet MC, Lemmers PMA, Schelven LJ van, Bel F van. Cerebral Oxygenation and Electrical Activity After Birth Asphyxia: Their Relation to Outcome. *Pediatrics.* 2006 Feb 1;117(2):333–9.
19. Ancora G, Maranella E, Grandi S, Sbravati F, Coccolini E, Savini S, et al. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study. *Brain Dev.* 2013 Jan;35(1):26–31.
20. Tweddell JS, Ghanayem NS, Hoffman GM. Pro: NIRS is “standard of care” for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2010;13(1):44–50.
21. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Dec;11(4):274–81.
22. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know—a systematic review of the congenital heart disease literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Jan;137(1):154–9, 159-12.
23. Hyttel-Sorensen S, Sorensen LC, Riera J, Greisen G. Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. *Biomed Opt Express.* 2011 Oct 6;2(11):3047–57.
24. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2007;356(21):2165–2175.
25. Tucker J, UK Neonatal Staffing Study Group. Patient volume, staffing, and workload in relation to risk-adjusted outcomes in a random stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation. *Lancet Lond Engl.* 2002 Jan 12;359(9301):99–107.
26. Hannan EL, Racz M, Kavey RE, Quaegebeur JM, Williams R. Pediatric cardiac surgery: the effect of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality. *Pediatrics.* 1998 Jun;101(6):963–9.
27. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Nah SA, McHoney M, et al. Decreased cerebral oxygen saturation during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia in infants. *J Pediatr Surg.* 2011 Jan;46(1):47–51.
28. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Garriboli M, Brierley J, et al. Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2013 Dec;258(6):895–900.
29. Sorensen LC, Greisen G. Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Biomed Opt.* 2006 Oct;11(5):54005.
30. Bashambu MT, Whitehead H, Hibbs AM, Martin RJ, Bhola M. Evaluation of interobserver agreement of apgar scoring in preterm infants. *Pediatrics.* 2012 Oct;130(4):e982-987.
31. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics.* 2010 Jun;125(6):e1340-1347.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



32. Dawson JA, Morley CJ. Monitoring oxygen saturation and heart rate in the early neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Aug;15(4):203–7.
33. Alderliesten T, Lemmers PMA, van Haastert IC, de Vries LS, Bonestroo HJC, Baerts W, et al. Hypotension in preterm neonates: low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):986–91.
34. Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2014 Feb;164(2):264-270-3.
35. Riera J, Cabañas F, Serrano JJ, Bravo MC, López-Ortego P, Sánchez L, et al. New time-frequency method for cerebral autoregulation in newborns: predictive capacity for clinical outcomes. *J Pediatr.* 2014 Nov;165(5):897–902.e1.
36. Riera J, Cabañas F, Serrano JJ, Madero R, Pellicer A. New developments in cerebral blood flow autoregulation analysis in preterm infants: a mechanistic approach. *Pediatr Res.* 2016 Mar;79(3):460–5.
37. Plomgaard AM, van Oeveren W, Petersen TH, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, et al. The SafeBoosC II randomized trial: treatment guided by near-infrared spectroscopy reduces cerebral hypoxia without changing early biomarkers of brain injury. *Pediatr Res.* 2016 Apr;79(4):528–35.
38. Plomgaard AM, Hagmann C, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Claris O, et al. Brain injury in the international multicenter randomized SafeBoosC phase II feasibility trial: cranial ultrasound and magnetic resonance imaging assessments. *Pediatr Res.* 2016 Mar;79(3):466–72.

Перше видання, листопад 2018 року

Життєвий цикл

5 років/наступний перегляд: 2023

Рекомендоване цитування

EFCNI, Pellicer A, Hellström-Westas L, et al. European Standards of Care for Newborn Health: Neurological monitoring in the high-risk infant: Near-infrared spectroscopy (NIRS). 2018.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Тематична експертна група: Медична допомога та клінічна практика

Неврологічний моніторинг новонароджених із групи високого ризику: ЕЕГ й аЕЕГ

Hellström-Westas L, Zimmermann L, Buonocore G, Dudink J, Gressens P, Pellicer A.

Цільова група

- Доношені та недоношені немовлята з ризиком ушкодження мозку:
 - Немовлята з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ)
 - Немовлята з енцефалопатією з інших причин (напр., метаболічною)
 - Немовлята з підозрюваними або підтвердженими судомами
 - Немовлята, які потребують інтенсивної терапії і (або) хірургічних утручань
 - Немовлята з підозрюваними/підтвердженими природженими вадами центральної нервової системи (ЦНС)
- Батьки

Група користувачів

Медичні працівники, неонатальні відділення, лікарні та служби охорони здоров'я

Формулювання стандарту

Щоб поліпшити оцінювання та результати надання допомоги новонародженим немовлятам з ризиком ушкодження мозку, потрібні заходи мають включати неврологічний моніторинг зі структурованим, відповідним до віку неврологічним обстеженням і використанням за потребою кількох пристроїв для оцінювання стану церебральної гемодинаміки, транспорту кисню, функцій і структури мозку.

Обґрунтування

Новонароджені немовлята складають групу високого ризику щодо уражень головного мозку під час пологів та в перші дні життя внаслідок респіраторних, гемодинамічних, інфекційних та метаболічних порушень. Доношені та недоношені новонароджені з гіпоксично-ішемічними ураженнями ЦНС, інфекціями ЦНС або природженими аномаліями мають особливо високий ризик ураження головного мозку. Раннє розпізнавання триваючих порушень функцій мозку або структурних ушкоджень є важливим для впровадження профілактичних та лікувальних стратегій, а також для забезпечення належного катамнестичного спостереження. Своєчасне виявлення таких мозкових порушень, як-от енцефалопатія та судоми, асоціюється з вищою якістю допомоги відповідним пацієнтам. Новонароджених високого ризику потрібно виявити якомога скоріше. Дані анамнезу разом з результатами структурованого клінічного обстеження й оглядів в динаміці є основою відповідної клінічної оцінки. Електроенцефалографія (ЕЕГ) є чутливим методом діагностики порушень функції головного мозку (1,2). Останніми роками у відділеннях новонароджених все частіше застосовують тривалий моніторинг з використанням стандартної багатоканальної ЕЕГ або амплітудно-інтегрованої ЕЕГ (аЕЕГ), що є оптимальним для виявлення і визначення важкості мозкових порушень й у доношених, і в передчасно народжених дітей, і може бути корисним для раннього оцінювання ступеня ушкодження мозку перед такими лікувальними утручаннями, як лікувальна гіпотермія (3–11). Сучасні монітори аЕЕГ також відображають оригінальну ЕЕГ (аЕЕГ/ЕЕГ), що поліпшує діагностику судом. Застосування тривалого моніторингу ЕЕГ або аЕЕГ/ЕЕГ асоціюється з раннім виявленням судом та ефективнішим їх лікуванням (14,15). Дослідження, проведені у новонароджених з асфіксією, засвідчили користь поєднаного використання аЕЕГ і ближньої інфрачервоної спектроскопії (16,17).



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Переваги

Короткострокові переваги

- Поліпшення оцінки клінічних симптомів, включаючи судоми, та раннє виявлення ураження мозку (2,6,14,18,19).
- Удосконалення клінічної допомоги новонародженим із судомами, включаючи ефективніше лікування та менше застосування протисудомних препаратів (14,15,18–20).
- Раннє прогнозування результатів може сприяти ухваленню медичних вирішень щодо певних утручань або змін стратегії допомоги (5,9,10,21).

Довгострокові переваги

- Поліпшення довгострокових результатів лікування (22–25).
- Підвищення економічної ефективності (26,27).
- Зменшення впливу протисудомних препаратів (15,20).

Компоненти стандарту

Компонент	Класифікація доказів	Індикатор дотримання стандарту
Для батьків і сім'ї		
1. Батьки інформуються медичними працівниками про роль ЕЕГ й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу.	B (висока якість)	Інформаційний листок для пацієнта
Для медичних працівників		
2. Усі медичні працівники дотримуються вимог локального протоколу щодо неврологічного моніторингу, включаючи застосування ЕЕГ й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу. Такого моніторингу потребують: <ul style="list-style-type: none"> • новонароджені, які перенесли асфіксію, включаючи тих, кого лікують з використанням лікувальної гіпотермії (3–5,5,6,16,23,26); • новонароджені із групи ризику, а також ті, хто отримують протисудомну терапію (6,12–15,18–20,22,23,28). 	A (висока якість) B (висока якість)	Аудиторський звіт, локальний протокол
3. Усі відповідальні медичні працівники відвідують спеціальні тренінги щодо ЕЕГ й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу (5,11,14,27,29).	A (помірна якість) B (висока якість)	Тренінгова документація
4. Створюються команди, що включають неонатологів, неврологів, нейрофізіологів, медсестер, радіологів, рентгенологів і фізиків, інтереси яких сфокусовані на ЕЕГ й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу (29,30).	A (висока якість) B (висока якість)	Локальний протокол
Для неонатального відділення		
5. Наявний та регулярно оновлюється локальний протокол щодо впровадження ЕЕГ й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу.	B (висока якість)	Локальний протокол
Для лікарні		
6. Забезпечується проведення тренінгів з використання ЕЕГ й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу	A (помірна якість) B (висока якість)	Локальний протокол

powered by

EFGNI



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



(5,11,14,27,29).		
7. Підтримується функціонування міждисциплінарної команди, яка здійснює неврологічне оцінювання (включаючи EEG й аЕЕГ/ЕЕГ) немовлят високого ризику у ВІТН (14,15).	A (помірна якість)	Аудиторський звіт
8. Створюються умови та можливості для моніторингу й інтерпретації EEG й аЕЕГ/ЕЕГ.	B (висока якість)	Аудиторський звіт
Для системи охорони здоров'я		
9. Немовлят високого ризику переводять у ВІТН з відповідними системами нейромоніторингу та компетенціями (31).	A (висока якість)	Аудиторський звіт, настанова

Напрямки подальшого удосконалення допомоги

Подальший розвиток	Класифікація доказів
Для батьків і сім'ї Не визначено	
Для медичних працівників Не визначено	
Для неонатального відділення	
<ul style="list-style-type: none"> Розробити всеосяжну концепцію нейрокритичного лікування новонароджених, включаючи протоколи і тісну співпрацю з неврологами (13,19,24). 	A (помірна якість)
Для лікарні	
<ul style="list-style-type: none"> Використовувати системи моніторингу, які забезпечують безперервне експертне оцінювання аЕЕГ/ЕЕГ або EEG (24/7), включаючи можливість зовнішньої експертизи. 	A (низька якість)
Для системи охорони здоров'я	
<ul style="list-style-type: none"> Здійснювати моніторинг частоти, лікування і довгострокових наслідків у дітей, які мали судоми в неонатальному періоді Розвивати мультицентрові компетенції шляхом обміну базами даних EEG. 	A (висока якість) B (помірна якість)

Із чого розпочати?

Початкові кроки
Для батьків і сім'ї
<ul style="list-style-type: none"> Медичним працівникам усно інформувати батьків про роль EEG моніторингу.
Для медичних працівників
<ul style="list-style-type: none"> Відвідувати тренінги щодо використання EEG й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу. Визначити провідних медичних працівників, які цікавляться неврологічним оцінюванням і моніторингом новонароджених.
Для неонатального відділення
<ul style="list-style-type: none"> Розробити та впровадити локальний протокол щодо використання EEG й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу. Розробити інформаційні матеріали для батьків щодо EEG й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу, включаючи батьківські перспективи. Забезпечити ресурси для спеціального тренінгу щодо інструментів EEG й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу.
Для лікарні

european standards of
care for newborn healthЄвропейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених

- Підтримувати участь медичних працівників у тренінгах щодо використання ЕЕГ й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу.
- Забезпечити наявність технологій ЕЕГ й аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу.

Для системи охорони здоров'я

- Створити системи для ефективного переведення немовлят високого ризику у ВІТН з відповідними системами нейромоніторингу і компетенціями.

Опис

Електроенцефалографія (ЕЕГ) й амплітудно-інтегрована ЕЕГ (аЕЕГ) для оцінювання функції мозку у немовлят високого ризику.

Більшість несприятливих подій, які порушують функцію мозку у доношених і недоношених немовлят, відбуваються під час пологів або в перший тиждень після народження. До таких подій відносять перинатальну асфіксію, крововиливи в мозок, ішемію, метаболічні порушення й інфекційні стани. Церебральні симптоми можуть бути неспецифічними або взагалі відсутніми, але також можуть свідчити про наявність енцефалопатії і судом. Оцінювання функції мозку з використанням стандартної ЕЕГ або тривалого моніторингу за допомогою аЕЕГ/ЕЕГ дозволяє отримати діагностичну і прогностичну інформацію у доношених та недоношених новонароджених високого ризику. Тривалий відео ЕЕГ моніторинг можна вважати золотим стандартом, проте цей метод недоступний у всіх відділеннях інтенсивної терапії новонароджених і не підходить для рутинного моніторингу великої кількості новонароджених високого ризику. Протягом останніх двох десятиліть у таких немовлят у світі все ширше застосовували ЕЕГ й аЕЕГ/ЕЕГ моніторинг.

Стан новонароджених дітей з порушеною функцією мозку або з ризиком виникнення важких церебральних ускладнень слід контролювати за допомогою ретельного клінічного спостереження і безперервного аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу. Новонароджених дітей, яким здійснюють аЕЕГ/ЕЕГ моніторинг, потрібно додатково обстежувати з використанням стандартної ЕЕГ.

Регулярні оновлення знань та навчання медичних працівників основам реєстрації й оцінювання аЕЕГ/ЕЕГ й ЕЕГ мають першочергове значення. Декілька досліджень продемонстрували, що недостатня підготовка персоналу з питань використання аЕЕГ/ЕЕГ моніторингу пов'язана з меншими точністю й ефективністю останнього. Із цієї причини такий моніторинг слід проводити у співпраці з клінічними нейрофізіологами або неврологами, а більшість новонароджених дітей, яким здійснюють аЕЕГ/ЕЕГ моніторинг, потрібно додатково обстежувати за допомогою стандартної ЕЕГ (13,28–30,32–35).

Декілька досліджень засвідчили, що електрична активність кори мозку є одним з найбільш чутливих вимірювань для раннього оцінювання функції головного мозку і прогнозування результатів лікування новонароджених, які перенесли асфіксію. Отже, щоб оцінити стан новонароджених з асфіксією, рекомендується записувати аЕЕГ/ЕЕГ до початку лікувальної гіпотермії (5,21). У доношених немовлят з асфіксією одночасний моніторинг з використанням аЕЕГ/ЕЕГ та NIRS був також пов'язаний з точнішим прогнозуванням результатів лікування (16,17).

Клінічна ідентифікація підозрюваних судом не є надійною, оскільки більшість судом у новонароджених виявляються лише неспецифічними симптомами або взагалі не супроводжуються клінічною маніфестацією. Моніторинг біоелектричної активності мозку за допомогою аЕЕГ/ЕЕГ й ЕЕГ в новонароджених, які перенесли асфіксію, дозволяє скоріше розпізнати судоми у немовлят з ГІЕ, а також ефективніше їх лікувати, застосовуючи меншу кількість протисудомних препаратів (14,15,18,19,22–25,36).



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



Запис лише одного стисненого тренду аЕЕГ недостатньо чутливий для виявлення судом, тому що у стисненому тренді можна пропустити судоми, особливо якщо вони короткотривалі. Проте, якщо оцінювати обидві, не лише аЕЕГ, але й оригінальну ЕЕГ, можна виявити близько 80-90 % усіх випадків судом, які ідентифікує стандартна багатоканальна ЕЕГ (13,37). Для умов напруженої роботи відділень інтенсивної терапії новонароджених украї потрібним є створення можливості отримувати ефективні автоматичні сигнали тривоги у разі виявлення судом.

Більшість досліджень також показали, що аЕЕГ й ЕЕГ можуть бути чутливими ранніми провісниками результатів надання допомоги недоношеним дітям (1,7,9,10), але клінічний досвід застосування аЕЕГ у значно недоношених немовлят все ще обмежений. Можна очікувати, що рання прогностична точність аЕЕГ й ЕЕГ у передчасно народжених дітей буде нижчою, ніж у доношених, оскільки довгострокові результати виходжування, особливо значно недоношених немовлят, будуть також залежати від пізніших ускладнень, які можуть виникнути протягом госпіталізації.

Концепція нейрокритичної допомоги новонародженим – це нова стратегія, яка тільки опрацюється і передбачає концепцію допомоги, яка ґрунтується на участі спеціально навчених медичних працівників ВІТН та міждисциплінарних команд із залученням неврологів, використанні настанов і протоколів для послідовного надання допомоги новонародженим немовлятам з ризиком неврологічного ураження, застосуванні аЕЕГ/ЕЕГ й ЕЕГ моніторингу у дітей високого ризику, а також на довгостроковому катамнестичному спостереженні (31). Перші повідомлення з ВІТН, які практикують надання нейрокритичної допомоги, демонструють багатообіцяючі результати (15,24,25,27).

Джерела

1. Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev.* 1999 Sep;21(6):361–72.
2. Lamblin MD, Walls EE, André M. The electroencephalogram of the full-term newborn: review of normal features and hypoxic-ischemic encephalopathy patterns. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2013 Dec;43(5–6):267–87.
3. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995 Jan;72(1):F34–38.
4. Shalak LF, Laptok AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics.* 2003 Feb;111(2):351–7.
5. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitudeintegrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics.* 2010 Jul;126(1):e131–139.
6. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology.* 2011 Feb 8;76(6):556–62.
7. Hellström-Westas L, Klette H, Thorngren-Jerneck K, Rosén I. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics.* 2001 Dec;32(6):319–24.
8. Olischar M, Klebermass K, Waldhoer T, Pollak A, Weninger M. Background patterns and sleepwake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2007 Dec;96(12):1743–50.
9. Fogtman EP, Plomgaard AM, Greisen G, Gluud C. Prognostic Accuracy of Electroencephalograms in Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017 Feb;139(2).
10. Jiang C-M, Yang Y-H, Chen L-Q, Shuai X-H, Lu H, Xiang J-H, et al. Early amplitude-integrated EEG monitoring 6 h after birth predicts long-term neurodevelopment of asphyxiated late preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2015 Aug;174(8):1043–52.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



11. Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG Findings in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Predict Outcomes at 2 Years. *Pediatrics*. 2009 Sep 1;124(3):e459–67.
12. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):770–7.
13. Zhang L, Zhou Y-X, Chang L-W, Luo X-P. Diagnostic value of amplitude-integrated electroencephalogram in neonatal seizures. *Neurosci Bull*. 2011 Aug;27(4):251–7.
14. Shellhaas R, Barks A. Impact of amplitude-integrated EEG on the clinical care for neonates with seizures. *Pediatr Neurol*. 2012 Jan;46(1):32–5.
15. Wietstock SO, Bonifacio SL, McCulloch CE, Kuzniewicz MW, Glass HC. Neonatal Neurocritical Care Service Is Associated With Decreased Administration of Seizure Medication. *J Child Neurol*. 2015 Aug;30(9):1135–41.
16. Toet MC, Lemmers PMA, Schelven LJ van, Bel F van. Cerebral Oxygenation and Electrical Activity After Birth Asphyxia: Their Relation to Outcome. *Pediatrics*. 2006 Feb 1;117(2):333–9.
17. Lemmers PMA, Zwanenburg RJ, Benders MJNL, de Vries LS, Groenendaal F, van Bel F, et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res*. 2013 Aug;74(2):180–5.
18. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 May;93(3):F187–191.
19. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr*. 2016 Jul;174:98–103.e1.
20. Hellström-Westas L, Blennow G, Lindroth M, Rosén I, Svenningsen NW. Low risk of seizure recurrence after early withdrawal of antiepileptic treatment in the neonatal period. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995 Mar;72(2):F97–101.
21. Bonifacio SL, deVries LS, Groenendaal F. Impact of hypothermia on predictors of poor outcome: how do we decide to redirect care? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Apr;20(2):122–7.
22. van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):e358–366.
23. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, Murray DM, Murphy BP, Ahearne CE, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Dec;58(12):1242–8.
24. Bashir RA, Espinoza L, Vayaltrikkovil S, Buchhalter J, Irvine L, Bello-Espinosa L, et al. Implementation of a Neurocritical Care Program: Improved Seizure Detection and Decreased Antiseizure Medication at Discharge in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2016 Nov;64:38–43.
25. Harris ML, Malloy KM, Lawson SN, Rose RS, Buss WF, Mietzsch U. Standardized Treatment of Neonatal Status Epilepticus Improves Outcome. *J Child Neurol*. 2016;31(14):1546–54.
26. Gray J, Geva A, Zheng Z, Zupancic JAF. CoolSim: using industrial modeling techniques to examine the impact of selective head cooling in a model of perinatal regionalization. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):28–36.
27. Massaro AN, Murthy K, Zaniletti I, Cook N, DiGeronimo R, Dizon MLV, et al. Intercenter Cost Variation for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:76–83.e1.
28. Zhang D, Liu Y, Hou X, Zhou C, Luo Y, Ye D, et al. Reference Values for Amplitude-Integrated EEGs in Infants From Preterm to 3.5 Months of Age. *Pediatrics*. 2011 May 1;127(5):e1280–7.
29. Griesmaier E, Neubauer V, Ralsler E, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Keller M. Need for quality control for aEEG monitoring of the preterm infant: a 2-year experience. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2011 Aug;100(8):1079–83.
30. Sacco L. Amplitude-Integrated Electroencephalography Interpretation During Therapeutic Hypothermia: An Educational Program and Novel Teaching Tool. *Neonatal Netw NN*. 2016;35(2):78–86.
31. Glass HC, Bonifacio SL, Peloquin S, Shimotake T, Sehring S, Sun Y, et al. Neurocritical care for neonates. *Neurocrit Care*. 2010 Jun;12(3):421–9.



european standards of
care for newborn health

Європейські стандарти
допомоги для забезпечення
здоров'я новонароджених



32. Hellström-Westas L, Rosén I, Vries L, Greisen G. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews*. 2006 Feb 1;7.
33. André M, Lamblin M-D, d'Allest AM, Curzi-Dascalova L, Moussalli-Salefranque F, S Nguyen The T, et al. Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2010 May;40(2):59–124.
34. Lamblin MD, de Villepin-Touzery A. EEG in the neonatal unit. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2015 Mar;45(1):87–95.
35. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2011 Dec;28(6):611–7.
36. Boylan G, Rennie J, Pressler R, Wilson G, Morton M, Binnie C. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002 May;86(3):F165–70.
37. Shellhaas RA, Clancy RR. Characterization of neonatal seizures by conventional EEG and singlechannel EEG. *Clin Neurophysiol*. 2007 Oct 1;118(10):2156–61.

Перше видання, листопад 2018 року

Життєвий цикл

5 років/наступний перегляд: 2023

Рекомендоване цитування

EFCNI, Hellström-Westas L, Zimmermann L, et al. European Standards of Care for Newborn Health: Neurologic monitoring of the high-risk infant: EEG and aEEG. 2018.

**ЄВРОПЕЙСЬКІ СТАНДАРТИ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ЗДОРОВ'Я НОВОНАРОДЖЕНИХ**

*Редагування перекладу українською мовою:
д.мед.н., професор Д.О.Добрянський*

**Європейська фундація підтримки допомоги новонародженим немовлятам (EFCNI),
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»**

Резюме. Медичне лікування та догляд за передчасно народженими та хворими новонародженими дітьми в європейських країнах значною мірою відрізняються. Істотні відмінності не обмежуються лише показниками виживання таких немовлят. У деяких європейських країнах передчасне народження також частіше асоціюється з хронічною руховою і розумовою неповносправністю, ніж в інших. Цей ефект підсилюється тим, що в деяких частинах Європи подальша допомога цим вразливим дітям після виписки з лікарні (катамнестичне спостереження та раннє втручання) не організована структурно або взагалі відсутня. Зважаючи на високий рівень нерівності у наданні медичної допомоги, потрібні узгоджені визначення та чіткі рекомендації щодо інфраструктури, медичних процесів, процедур догляду, а також можливостей персоналу, які необхідні для того, щоб можна було порівнювати та коригувати умови надання медичної допомоги в Європі. Тому існує безумовна потреба забезпечити однакову доступність медичної допомоги високого рівня всюди та для всіх. Європейські стандарти допомоги для забезпечення здоров'я новонароджених, розроблені за ініціативою й у рамках проєкту Європейської фундації підтримки допомоги новонародженим немовлятам (EFCNI), сприятимуть подоланню відмінностей у клінічній практиці, структурі й організації допомоги, а також навчанні медичних працівників. У цій публікації представлено частину стандартів, які стосуються медичної допомоги передчасно народженим і хворим немовлятам.

Ключові слова: новонароджений; здоров'я; медична допомога; Європейські стандарти.

EUROPEAN STANDARDS OF CARE FOR NEWBORN HEALTH

*Editing translation into Ukrainian:
Doctor of Medical Sciences, Professor DO Dobryansky*

**European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI),
Association of Neonatologists of Ukraine**

Summary. Medical treatment and care for preterm and sick newborn babies in European countries varies greatly. Significant differences are not only limited to the survival rates of such infants. In some European countries, preterm birth is also more commonly associated with chronic physical and mental disability than in others. This effect is exacerbated by the fact that in some parts of Europe, further assistance to these vulnerable children after discharge from the hospital (follow-up and early intervention) is not structured or even does not exist at all. Given the high level of inequality in health care delivery, agreed definitions and clear recommendations for infrastructure, medical processes, care procedures, and staffing capabilities are needed to compare and adjust the conditions of care in Europe. Therefore, there is an absolute need to ensure that high-level care is equally available throughout and for everyone. European standards of care for newborn health, developed on the initiative and under the project of the European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI), will help to overcome differences in clinical practice, structure and organization of care, as well as training of healthcare professionals. This publication presents the part of the standards regarding health care for preterm and sick infants.

Key words: Newborn; Health; Medical Care; European Standards.

ЕВРОПЕЙСКИЕ СТАНДАРТЫ ПОМОЩИ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Редакция перевода на украинский язык:
д.мед.н., профессор Д.А. Добрянский*

**Европейский фонд поддержки помощи новорожденным младенцам
Всеукраинская общественная организация «Ассоциация неонатологов Украины»**

Резюме. Медицинское лечение и уход за преждевременно рожденными и больными новорожденными детьми в европейских странах в значительной мере отличаются. Существенные различия не ограничиваются только показателями выживания таких младенцев. В некоторых европейских странах преждевременное рождение также чаще ассоциируется с хронической двигательной и умственной отсталостью, чем в других. Этот эффект усиливается тем, что в некоторых частях Европы дальнейшая помощь этим уязвимым детям после выписки из больницы (катамнестическое наблюдения и раннее вмешательство) не организована структурно или вообще отсутствует. Учитывая высокий уровень неравенства в предоставлении медицинской помощи, нужны согласованные определения и четкие рекомендации относительно инфраструктуры, медицинских процессов, процедур ухода, а также возможностей персонала, которые необходимы для того, чтобы можно было сравнивать и корректировать условия оказания медицинской помощи в Европе. Поэтому существует безусловная потребность обеспечить одинаковую доступность медицинской помощи высокого уровня везде и для всех. Европейские стандарты помощи для обеспечения здоровья новорожденных, разработанные по инициативе и в рамках проекта Европейской фундаии поддержки помощи новорожденным младенцам (EFCNI), будут способствовать преодолению различий в клинической практике, структуре и организации помощи, а также обучению медицинских работников. В этой публикации представлена часть стандартов, касающихся медицинской помощи недоношенным и больным новорожденным.

Ключевые слова: новорождённый; здоровье; медицинская помощь; Европейские стандарты.

**Правління ВГО «Асоціація неонатологів України» висловлює вдячність
Голові Виконавчої ради European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI)
Mrs. Silke Mader за надані дозволи на переклад та публікацію документу
українською мовою і підтримку реалізації Проєкту в Україні**

УДК 616-053.32:615.273

DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2

*Т.К. Знаменська¹, О.В. Воробйова¹,
Ю.Г. Антіпкін¹, І.Е. Кузнецов²,
Т.В. Голота³, В.В. Кривошеєва⁴,
А.В. Кремезна⁵, В.В. Анцупова⁶,
І.В. Ластівка⁶, Л.Г. Кирилова¹,
О.О. Юзва¹, О.В. Каспрук¹*

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ МЕТАБОЛІЧНИХ
ДЕКОМПЕНСОВАНИХ СТАНІВ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ
ЗІ СПАДКОВИМИ ХВОРОБАМИ
ОБМІНУ

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

²Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест» (м. Рубіжне, Україна)

³Перинатальний центр (м. Київ, Україна)

⁴Донецький національний медичний університет (м. Лиман, Україна)

⁵Лисичанська комунальна лікувально-профілактична установа «Центральна міська лікарня імені Титова» (м. Лисичанськ, Україна)

⁶Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна)

Резюме. Спадкові хвороби обміну речовин (СХОР) – група захворювань, які пов'язані з порушенням метаболізму амінокислот, вуглеводів, органічних і жирних кислот та інших речовин, пригніченням енергетичного обміну у мітохондріях. Більшість СХОР маніфестують у неонатальному періоді, мають катастрофічний, швидко прогресуючий прогресивний характер, часто залишаються нерозпізнаними або підтверджуються після смерті дитини. Дуже важливо діагностувати такі порушення до появи метаболічної декомпенсації. З цією метою в країнах західної Європи вже біля 20 років проводиться розширений неонатальний скринінг (РНС). РНС – масове обстеження новонароджених на наявність в їх крові біохімічних маркерів спадкових порушень метаболізму. Практичний досвід країн, в яких проводиться РНС, свідчить, що своєчасно розпочаті профілактичні заходи дозволяють попередити розвиток гострої метаболічної декомпенсації. Успіхи цих країн у зниженні дитячої смертності та інвалідності в значній мірі досягнуті завдяки системі оперативних дій у ранньому неонатальному періоді.

Гостра метаболічна декомпенсація, що обумовлена СХОР, є певною проблемою для неонатологів та лікарів відділень інтенсивної терапії новонароджених. Практика свідчить про високий ризик того, що вже перший епізод метаболічної декомпенсації при СХОР може стати фатальним. Для запобігання розвитку станів, які загрожують життю дитини, дуже важливо, з моменту отримання позитивних результатів РНС із суттєвим відхиленням певних показників від норми, негайно розпочати підтримуючу терапію паралельно з проведенням уточнюючої діагностики. Епізоди гострої метаболічної декомпенсації можуть провокувати навантаження білком або вуглеводами, голодування, низька калорійність раціону, інтеркурентні респіраторні або шлунково-кишкові захворювання, вакцинація, фізичне або психоемоційне навантаження. Ранні ознаки метаболічної декомпенсації включають млявість та гіпотонію, зниження апетиту, дихальні та неврологічні розлади, психомоторні порушення. Пізні виявлення СХОР, з одного боку, пов'язані зі складністю діагностичного процесу, його широким нозологічним спектром та неспецифічною симптоматикою, а з іншого – з низькою поінформованістю та настороженістю лікарів щодо СХОР.

Мета роботи – надання інформації стосовно ранніх клінічних ознак СХОР; ознайомлення з сучасними принципами лікувальної тактики в країнах Західної Європи у разі отримання позитивних результатів РНС та/або маніфестації окремих СХОР.

Матеріали та методи. Окремі розділи статті присвячені основним клінічним проявам та лікувальним заходам при спадкових порушеннях окиснення жирних кислот, органічних ацидеміях/ацидуріях, аміноацидопатіях, порушеннях циклу сечовини та вуглеводного обміну. Незважаючи на певні відмінності у стратегії лікування епізодів гострої метаболічної декомпенсації у дітей при різних СХОР, загальні підходи до ведення таких пацієнтів є вельми подібними. Лікувальні заходи розпочинають з негайного вилучення «токсичних» для хворого нутрієнтів, наприклад, натуральних білків – при порушеннях обміну амінокислот/органічних кислот, жирів – при порушенні окиснення жирних кислот, галактози – при галактоземії. Дієтотерапія включає використання спеціалізованих сумішей залежно від виду СХОР. Ефективним є призначення оптимальної кількості вітамінів і кофакторів в якості сквенджерів та специфічної замісної терапії. Паралельно проводять підтримуючу терапію та детоксикацію, які слід розглядати як проблемні моменти не лише з огляду на потребу у сучасному обладнанні, але й наявності команди досвідчених реаніматологів, підготовлених до ведення новонароджених зі СХОР у стані метаболічної декомпенсації.

Висновки. Незважаючи на деякі особливості надання медичної допомоги при різних СХОР, профілактика та лікування метаболічних кризових станів у новонароджених із порушенням обміну речовин не потребують спеціальних умов і можуть бути проведені у відділенні інтенсивної терапії неонатологічного або педіатричного профілю. Своєчасне виявлення СХОР та призначення специфічної терапії можуть попередити розвиток гострої метаболічної декомпенсації та значно покращити прогноз щодо життя дитини.

Ключові слова: спадкові хвороби обміну речовин; розширений скринінг новонароджених; гостра метаболічна декомпенсація; профілактика та лікування; дитяча смертність та інвалідність.

Спадкові хвороби обміну речовин (СХОР) – група захворювань, які пов’язані з порушенням метаболізму амінокислот, вуглеводів, органічних і жирних кислот та інших речовин, пригніченням енергетичного обміну у мітохондріях. Приблизно у половині випадків СХОР маніфестують у неонатальному періоді та мають катастрофічний, швидко прогресуючий прогресивний перебіг. Маніфестація значної групи СХОР супроводжується епізодами декомпенсації та метаболічним кризом, що часто призводить до смерті новонароджених (табл. 1). Згідно з даними, наведеними у «Щорічній доповіді про стан здоров’я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров’я України за 2016 р.», понад 10% малюків на першому році життя помирають від так званих невизначених станів, суттєву частку яких складають спадкові метаболічні порушення [1]. Ці захворювання розглядаються як одна з провідних причин синдрому раптової дитячої смерті (СРДС). Майже у третині випадків смерть дітей на першому році життя може бути пов’язана з наявністю нерозпізаного, а отже, й такого, що не лікувалося, спадкового метаболічного захворювання [2, 3].

Ідентифікація дітей з уродженими порушеннями обміну речовин є доволі складним питанням з огляду на широкий нозологічний спектр СХОР, неспецифічну симптоматику та різний час маніфестації. Складність діагностичного процесу, низька поінформованість та настороженість лікарів відносно СХОР є причиною несвоєчасного виявлення хворих новонароджених, встановлення діагнозу та відтермінованого початку лікування, коли незворотні пошкодження центральної нервової системи та внутрішніх органів вже відбулися. Гострі форми СХОР часто залишаються нерозпізнаними або підтверджуються після смерті дитини [4].

Мета роботи – надання інформації щодо ранніх клінічних ознак СХОР; ознайомлення з сучасними принципами лікувальної тактики в країнах Західної Європи у разі отримання позитивних результатів РНС та/або маніфестації окремих СХОР.

Матеріали та методи

Важливою стратегією в сфері охорони здоров’я

у більшості розвинутих країн світу є впровадження сучасних скринінгових технологій, які надають можливість знизити рівень малюкової смертності та інвалідності. На жаль, в Україні рівень смертності новонароджених та дітей старшого віку в декілька разів перевищує аналогічний показник у країнах Європейського Союзу, де вже упродовж двох десятиріч впроваджено РНС [5].

Розширений неонатальний скринінг – масове обстеження новонароджених щодо наявності в їх крові маркерів широкого спектру СХОР у ранньому постнатальному періоді, що дозволяє на безсимптомній стадії виявити захворювання, розпочати лікування та попередити незворотне ураження нервової системи та інші важкі наслідки. Впровадження РНС стало можливим завдяки використанню високопродуктивного аналітичного методу – тандемною мас-спектрометрії (ТМС), а також сучасних методів уточнюючої діагностики та молекулярно-генетичних досліджень, що дозволило надійно виявляти декілька десятків СХОР. Аналіз медичних, соціальних та економічних результатів впровадження РНС у розвинутих країнах світу свідчить про його високу ефективність, економічну обґрунтованість та дозволяє розглядати його як ключовий інструмент щодо зниження рівня смертності новонароджених [7].

Практика свідчить, що епізоди гострої метаболічної декомпенсації є певною проблемою для неонатологів та лікарів відділень інтенсивної терапії новонароджених, оскільки відсутність точного діагнозу та неоптимальне лікування часто призводить до фатальних результатів. Рання діагностика, належна підтримуюча терапія та конкретні заходи, спрямовані на подолання метаболічного дисбалансу – складові комплексу дій, які дозволяють досягти сприятливих результатів лікування. З огляду на ризик того, що перший епізод метаболічної декомпенсації може стати останнім, терапію новонароджених слід розпочинати вже при наявності «загрозливих» результатів РНС, до появи перших ознак СХОР, у так званий «світлий проміжок», до отримання результатів уточнюючих лабораторних досліджень [8].

Більшість СХОР маніфестують раптовою метаболічною декомпенсацією з виникненням життєвоzagрозуючих станів (табл. 1).

Таблиця 1

Перелік СХОР, включених до розширеного* скринінгу новонароджених та виникнення некомпенсованих станів, які загрожують життю

№	Спадкові хвороби обміну речовин (СХОР)	Міжнародна абревіатура СХОР	Виникнення некомпенсованих станів
Порушення обміну жирних кислот			
1.	Дефіцит гідрокси-ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом	LCHAD	+
2.	Дефіцит ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом	VLCAD	+
3.	Дефіцит ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга	MCADD	+
4.	Глутарова ацидемія типу II/ Множинна недостатність ацил-КоА дегідрогеназ	GA-2 MADD	+
5.	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I	CPT1	+

Продовження таблиці 1

6.	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II	CPT2	+
7.	Недостатність карнітин-ацилкарнітин транслокази	CACTD	+
8.	Первинний системний дефіцит карнітину	CUD	+
Органічні ацидурії/ацидемії			
9.	Пропіонова ацидемія	PA	+
10.	Метилмалонова ацидурія	MMA	+
11.	Ізовалеріанова ацидурія	IVA	+
12.	3-метилкротонілова ацидурія	3-MCC	
13.	Недостатність синтетази холокарбоксілаз	HCS	
14.	Дефіцит біотинідази	BIOT	+
15.	Глутарова ацидемія типу I	GA-1	+
16.	3-гідрокси-3-метилглутарова ацидурія	3-HMG-CoA-Lyase	+
17.	Дефіцит β-кетотілази	BKT	+
Аміноацидопатії			
18.	Гіперфенілаланінемія Фенілкетонурія	HPA PKU **	
19.	Тирозинемія типу I	TYR-1	+
20.	Тирозинемія типу II	TYR-2	
21.	Гомоцистинурія	HCY	#
22.	Хвороба "кленового сиропу"	MSUD	+
23.	Некетотична гіпергліцинемія	NKH	
24.	Цитрулінемія I типу	CTLN 1	+
25.	Цитрулінемія II типу	CTLN 2	+
26.	Аргінінемія	ARG	#
27.	Аргініносукцинатна ацидурія	ASA	+
Порушення вуглеводного обміну			
28.	Галактоземія	GALT	+
Ендокринні порушення та інші			
29.	Адреногенітальний синдром	CAH **	+
30.	Вроджений гіпотиреоз	CH **	
31.	Муковісцидоз	CF **	

Примітка:

+ - метаболічні кризові стани розвиваються;

– метаболічні кризові стани не відмічаються, характерний поступовий розвиток важких порушень обміну речовин;

* – у рамках «Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні», ініціаторами якої виступають 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;

** – хвороби, включені до державної програми неонатального скринингу в Україні.

Як зазначено в таблиці, біля 92% СХОР можуть проявлятися раптовою метаболічною декомпенсацією, а 8% супроводжуються поступовим розвитком важких порушень обміну речовин. Декомпенсацію можуть провокувати навантаження білком або вуглеводами, епізоди голодування, низька калорійність раціону, інтеркурентні респіраторні або шлунково-кишкові захворювання, вакцинація, фізичне або психоемоційне навантаження. Ранні ознаки метаболічної декомпенсації проявляються, як правило, з народження млявістю та гіпотонією, зниженням апетиту, дихальними, неврологічними розладами та психомоторними порушеннями. З метою запобігання розвитку станів, які загрожують життю дитини, заходи невідкладної терапії та підтримуюча терапія розпочинаються негайно, одночасно з проведенням диференційної діагностики [9, 10].

Основні принципи лікування СХОР у гострому періоді включають корекцію порушень ме-

таболічного статусу, регідратаційну терапію й стабілізацію основних життєвих показників. У першу чергу слід негайно припинити введення «токсичних» нутрієнтів, зокрема натуральних білків (при порушеннях обміну амінокислот/органічних кислот); жирів (при порушенні окиснення жирних кислот); галактози (при галактоземії) та призначити дієтотерапію з використанням спеціалізованих сумішей залежно від виду СХОР. Дезінтоксикаційна терапія включає призначення коферментів та специфічних дефіцитних субстратів з метою стимуляції реакцій порушеного обміну. Рекомендоване якнайшвидше видалення токсичних субстратів (дериватів) шляхом призначення скавенджерів (натрію бензоат, натрію фенолацетат, натрію фенолбутират, карнітин, гліцин та ін.) [11].

Заходи при спадкових порушеннях окиснення жирних кислот

У разі недостатності енергетичних ресурсів

або їх підвищеного використання в умовах метаболічного стресу життєвоважливе значення мають процеси обміну жирних кислот. За наявності генетично детермінованого ферментативного дефекту активація процесів транспорту та окиснення ліпідів призводить до порушення синтезу ацетил-КоА. Внаслідок цього у біологічних рідинах накопичуються проміжні метаболіти (ацилкарнітини), які чинять токсичну дію на тканини головного мозку, серця, печінки, пригнічують ферменти глюконеогенезу та циклу синтезу сечовини і проявляються ознаками гострих енцефалопатій (гіпотонія, млявість, сонливість, летаргія, кома) та нападами блювання. Можуть спостерігатися тонічні або клонічні судоми, ознаки серцевої та печінкової недостатності [12].

Основні принципи лікування станів метаболічної декомпенсації при спадкових дефектах обміну жирних кислот полягають у негайному призначенні інфузійної терапії розчином глюкози у дозі 200 мг/кг (2 мл/кг 10% розчину глюкози або 1 мл/кг 20% розчину глюкози) доведено упродовж декількох хвилин. Одразу після глюкози вводиться фізіологічний (0,9%) розчин NaCl (10-20 мл/кг доведено болюсно). При порушенні мікроциркуляції введення 0,9% розчину NaCl можна повторити (20 мл/кг). До визначення дефіциту рідини продовжують інфузійну терапію 10% розчином глюкози (5 мл/кг/год.). Необхідний об'єм інфузії за дефіцитом рідини розраховується для перших 10 кг у дозі 120 мл/кг, для наступних 10 кг – по 60 мл/кг, потім – по 25 мл/кг, з врахуванням рідини, яка була введена упродовж попередніх 24 год. Якщо рівень глюкози в крові перевищує 8 ммоль/л, слід розпочати інфузію інсуліну (0,05-0,5 ОД/кг); вимірювання глюкози в крові кожні 30 хв. (при потребі), а надалі – щогодини. З урахуванням високої чутливості новонароджених до інсуліну рекомендовано зменшувати швидкість утилізації глюкози без підвищення дози інсуліну. При ацидозі (рН < 7,2, дефіцит основ (BE) > 10 ммоль/л) слід провести корекцію бікарбонатом Na доведено (розрахунок: $[0,15 \times \text{вагу} \times \text{BE} \text{ ммоль/л}]$) протягом 30 хв. (1 мл 8,4% розчину бікарбонату Na містить 1 ммоль Na; при проведенні корекції розвести 1 мл бікарбонату Na у 5 мл 5% розчину глюкози). Спочатку вводиться половина розрахованого об'єму за вище зазначеною формулою, при необхідності проводиться повторне введення. Кожні 24 год. необхідно контролювати рівень електролітів, корекція інфузійної терапії залежить від їхнього дефіциту; розрахований обсяг розчиняється у 10% розчині глюкози. Для посилення зв'язування токсичних метаболітів доведено призначається карнітин (100-200 мг/кг/добу) у вигляді безперервної інфузії або в 3 прийоми. Загальний стан дитини в динаміці оцінюється кожні 4-6 годин, при наявності будь-якого погіршення або відсутності покращення - частіше. Клінічна оцінка свідомості включає шкалу Глазго та визначення рівня артеріального тиску. Серед лабораторних показників необхідно контролювати в динаміці рівень глюкози та сечовини в крові, кислотно-основний стан крові та електроліти, показники загального аналізу крові. У разі прогресування енцефалопатії або погіршення загального стану продовжують

довенну інфузію рідин. При можливості оральної регідратації пацієнта переводять на пероральний прийом рідини [13].

Заходи при органічних ацидеміях/ацидуриях

Більшість катастроф перинатального періоду та випадків раптової смерті пов'язані з важкими метаболічними захворюваннями – органічними ацидеміями/ацидуриями. Метаболічні розлади виникають при ферментативному блоці катаболізму амінокислот, внаслідок чого накопичуються органічні кислоти, основні з яких - ізовалеріанова, пропіонова, метилмалонова та глутарова. У новонароджених перебіг органічних ацидурих може бути як гострий, так і фульмінантний. У зв'язку з накопиченням токсичних нейромедіатів, розвиваються метаболічний кетоацидоз та неврологічні розлади, які супроводжуються ураженням ЦНС, судомами, комою та епізодами гіпоглікемії [14].

Глутарова ацидемія тип 1 (GA-1) обумовлена недостатністю глутарил-КоА-дегідрогенази (GCDH). Дефіцит даного ферменту призводить до накопичення в біологічних рідинах і тканинах глутарової та 3-гідрокси-глутарової кислот, які чинять нейротоксичну дію, переважно на підкіркові структури головного мозку. GA-1, зазвичай, дебютує в ранньому дитячому віці; має місце, як правило, гострий початок. У 75% випадків спостерігається «енцефалітоподібний» варіант захворювання, для якого характерні: раптова лихоманка, часті зригування або безперервне блювання, кишкові розлади, епілептичні напади. Основні принципи лікування спрямовані на мінімізацію накопичення токсичних метаболітів шляхом запобігання розпаду білків та на інтенсивне виведення продуктів розпаду білків із організму за допомогою карнітину. При виникненні енцефалітоподібного кризу рекомендовано: 1) зупинити вживання природного білка (з молочної суміші/їжі); 2) вводити спеціалізовані амінокислотні суміші без лізину та триптофану (Глутаридон, Нутріген) кожні 2 год. цілодобово (0,1 г/кг/добу); 3) екстрене доведене введення розчину глюкози з інсуліном (для швидкого зниження катаболізму амінокислот, жирних кислот); 4) введення карнітину (200 мг/кг/добу в 4 прийоми). Додатковим методом лікування є введення в дієту рибофлавіну (кофактор GCDH) у дозі 100-200 мг/добу та призначення аргініну (обмежує проходження лізину через гематоенцефалічний бар'єр). При гіпертермії рекомендований Ібупрофен (5-10 мг/кг/добу); у 3 прийоми - при температурі тіла вище 38,5°C [15; 16]

Ізовалеріанова ацидурія (IVA) спричиняється дефіцитом ферменту ізовалерил-КоА-дегідрогенази, який каталізує третій етап перетворення лейцину (дегідрогенування ізовалерил-КоА у 3-метил-кротоніл-КоА). У 60-70% хворих IVA маніфестує гостро в неонатальному періоді. Метаболічні кризи проявляються у вигляді енцефалопатії, атаксії, нападів блювоти та тоніко-клонічних судом. Звертає увагу специфічний запах сечі. При підозрі на захворювання лікування слід розпочати негайно. Прогноз щодо життя при своєчасному лікуванні є сприятливим. Терапія до маніфестації захворювання включає низькобілкову

дієту, оральну регідрацію розчинами глюкози та електролітів, гліцин (300 мг/кг/добу в 4 прийоми) та карнітин (100 мг/кг/добу в 4 прийоми) перорально. Початкові заходи невідкладної терапії при гострій метаболічній декомпенсації включають такі ж рекомендації, як і при порушенні обміну жирних кислот [17].

Під час кризи доцільно перевести дитину на часткове ентеральне харчування сумішшю амінокислот без лейцину (24-72 год. від початку лікування). При проведенні повного парентерального харчування - обмежити надходження білка впродовж 24-48 год., по можливості, розпочати ентеральне харчування впродовж 48 год. Якщо ентеральне харчування протягом зазначеного часу не вдається розпочати, до парентерального харчування слід додати інтраліпід (2 г/кг/добу або 0,4 мл/кг/год 20% розчину) під контролем рівня тригліцеридів та тромбоцитів [17].

Метилмалонова і пропіонова ацидурия/ацидемія (ММА/РА) - вроджені порушення метаболізму, які характеризуються накопиченням метилмалонової та пропіонової кислот внаслідок дефіциту метиламоніл-СоА-мутази та пропіоніл-СоА карбоксилази. Маніфестація клінічних проявів розпочинається раптовим погіршенням загального стану, метаболічним ацидозом і гіперамоніємією, або, пізніше, поліморфною клінічною картиною, що призводить до ранньої смерті або важкої неврологічної недостатності внаслідок пізньої діагностики та відтермінованого початку лікування [18].

Вибір терапії при ММА/РА залежить від клінічного статусу пацієнта. Основний чинник, який впливає на прийняття рішення щодо вибору терапії, – можливість дитини толерувати лікарські засоби ентерально. У динаміці проводиться ретельний моніторинг вітальних функцій кожні 4 год.; при раптовому погіршенні загального стану використовуються парентеральні форми лікарських засобів. Мета лікування полягає у зниженні утворення пропіонату, попередниками яких в організмі є амінокислоти (ізолейцин, валін, треонін і метіонін), жирні кислоти з непарним числом атомів вуглецю та холестерин; певна частина пропіонату утворюється у кишечнику в результаті діяльності ендогенної флори. При підозрі на ММА/РА дієтичне лікування необхідно розпочати відразу після взяття аналізів, до отримання їх результатів. Рекомендовано введення спеціалізованого харчування з низьким вмістом білку (0,5–1,0 г/кг/добу) за рахунок обмеження вмісту метіоніну, валіну, треоніну та зниження кількості ізолейцину. Якщо у дитини відсутні блювання та діарея, рекомендовано регулярне часте пиття розчину глюкози та електролітів. Перорально призначаються карнітин (200 мг/кг/добу у 4 прийоми) й метронідазол (7,5 мг/кг кожні 8 год.). Одночасно проводиться лікування закрепів та інфекційних захворювань. Якщо форма ММА вітамін-В12-залежна або форма невідома, стартово вводять гідроксикобаламін (1–2 мг/добу) внутрішньом'язево (в/м)/довенно, а у випадку РА – біотин (10-40 мг/добу).

У випадку погіршення загального стану, початкові заходи невідкладної терапії при ММА/РА аналогічні до таких при порушеннях окиснення жирних кислот. Рекомендоване введення карніти-

ну у навантажувальній дозі (100 мг/кг) впродовж 30 хв., далі – методом безперервної інфузії (4 мг/кг/год.). Одним із найбільш критичних станів при ММА/РА є гостра гіперамоніємія (підвищення рівня NH₃), яка потребує негайного початку терапії [17; 18].

Дефіцит β-кетотіолази – метаболічне захворювання, ферментативний дефект якого призводить до блокування останнього етапу метаболізму ізолейцину та розщеплення ацетоацетату при окисненні жирних кислот із подальшим розвитком енергетичного дефіциту та накопиченням токсичних метаболітів. Клінічна маніфестація характеризується епізодами кетоацидозу, млявістю, сонливістю, відмовою від їжі, м'язовою слабкістю, нападами блювання, судомами. Профілактика первинних проявів спрямована на обмеження споживання білку (1,5-2 г/кг/добу), жирів та підвищеного споживання вуглеводів. Основні принципи лікування метаболічної декомпенсації полягають у внутрішньовенній інфузії розчину глюкози. Для корекції метаболічного кетоацидозу використовують розчини гідрокарбонату натрію, калію хлориду, натрію хлориду під контролем електролітного складу крові при проведенні парентеральної інфузії. Динаміку загального стану необхідно оцінювати кожні 4-6 год. або частіше. При відсутності швидкої позитивної реакції на інтенсивну терапію та збереження кетоацидозу рекомендується розглянути можливість проведення перитонеального діалізу або гемодіалізу [19].

Важливо пам'ятати про ряд медичних препаратів, які категорично протипоказані у дітей з органічними ацидуриями та порушеннями функції мітохондрій. До них належать вальпроати натрію (виснажують запаси карнітину, пригнічують β-окислення та цикл сечовини, викликають апоптоз гепатоцитів, що приводить до фатального токсичного гепатиту), парацетамол та його похідні (є інгібіторами окисного фосфорилування, збільшують кількість вільних радикалів, виснажують запаси глутатіону); нейролептики (інгібують окисне фосфорилування), антибіотики з групи аміноглікозидів (чинять токсичну дію на мітохондрії, порушують трансляцію мітохондріальної ДНК) [14].

Заходи при аміноацидопатіях

Хвороба «кленового сиропу» (MSUD) – захворювання, обумовлене дефіцитом дегідрогенази кетокислот з розгалуженим ланцюгом, внаслідок чого порушується окисне декарбоксилювання амінокислот з розгалуженим ланцюгом (BCAA) - лейцину, ізолейцину та валіну. Стан дитини погіршується незабаром після народження - розвиваються симптоми енцефалопатії внаслідок накопичення BCAA (особливо, лейцину), які є нейротоксичними у високих концентраціях. Відмічається поява незвичного ароматичного запаху («кленового сиропу») сечі. Велику роль в патогенезі відіграють кетоацидоз, гіпонатріємія, набряк та атрофія тканини мозку, вторинна гіперамоніємія, недостатність глюконеогенезу та гіпоглікемія, а також дисфункція мітохондріального дихального ланцюга та окисного фосфорилування. Без лікування метаболічний криз у більшості випадків закінчується летально. При підозрі на захворювання

лікування слід розпочати негайно. Профілактика первинних проявів включає: обмеження споживання харчового білку (1,2-1,3 г на 100 мл відновленого продукту), призначення спеціалізованих сумішей на основі амінокислот (без лейцину, ізoleyцину, валіну) під контролем їх рівня. Рекоменується компенсація дефіциту ізoleyцину і валіну за допомогою монодобавок. З метою діагностики тіамін-залежної форми проводять пробне лікування тіаміном (10 мг/кг/добу) впродовж 2 тиж. При підтвердженні діагнозу переходять на підтримуючу дозу (50-300 мг/добу) препарату. Для посилення зв'язування метаболітів ВСАА призначають карнітин (50-75 мг/кг/добу в 2-3 прийоми) впродовж 3-6 міс. [20; 23].

У період метаболічних кризів впродовж 24-72 год. використовують спеціалізовану суміш амінокислот при одночасному забезпеченні адекватної гідрататії (120 мл/кг/добу). Рекомендовано забезпечити висококалорійне харчування (120-150 ккал/кг/добу) за рахунок 5-10% розчину глюкози (декстрози), глюкозополімерних розчинів (Мальтодекстрин) (10-15 мг/кг/хв), ліпідів (1-2 г/кг/добу) на додаток до спеціалізованої суміші на основі амінокислот. Доцільно використовувати монодобавки ізoleyцину та валіну (200-300 мг/добу кожної; 400 мг/добу, - при діалізі), навіть якщо вони вже знаходяться у межах цільового діапазону лікування. При необхідності можливе введення інсуліну (0,05-0,5 ОД/кг). З метою запобігання проходження переходу лейцину через гематоенцефалічний бар'єр рекомендується додаткове призначення тирозину, аланіну та глютаміну (100-200 мг/кг). З метою корекції метаболічного кетоацидозу використовують розчини гідрокарбонату натрію, калію хлориду та натрію хлориду. Рекомендуються заходи щодо запобігання гіпонатріємії та профілактики/усунення набряку мозку (5-10% гіпертонічний розчин хлориду натрію, 5-10 мекв/кг/добу). При відсутності швидкого позитивного ефекту від інтенсивної терапії, збереженні кетоацидозу та гіперамоніємії рекомендується розглянути можливість проведення перитонеального діалізу або гемодіалізу.

Через 24-72 год. від початку лікування, при наявності позитивної динаміки, рекомендовано поступове введення продуктів, що містять натуральний білок, з розрахунку $\frac{1}{4}$ необхідного добового обсягу в перший день, $\frac{1}{2}$ - на 2-3 день, $\frac{3}{4}$ - на 3-4 день, далі - в повному обсязі, під контролем рівня лейцину, ізoleyцину та валіну крові [21-23].

Тирозинемія 1-го типу (TYR1) або гепаторенальна тирозинемія, це - захворювання, обумовлене мутаціями в гені FAN, який кодує фермент фумарилацетоацетази (фумарилацетогідролазу), що призводить до порушення обміну амінокислоти тирозину, інтоксикації продуктами аномального розпаду (фумарилацетоацетатом і малейлацетоацетатом) та їх кінцевими метаболітами (сукцинілацетоном і сукцинілацетоацетатом). Накопичення цих метаболітів призводить до розвитку печінкової недостатності, цирозу, тубулопатії з формуванням синдрому Фанконі, полінейропатії, кардіоміопатії, важких коагуляційних порушень, а на більш пізній стадії - гепатоцелюлярної карциноми. Окрім того, сукцинілацетон пригнічує дельта-амінолевулінат-дегідратазу, проміж-

ний медіатор порфобіліногену, що призводить до порушення біосинтезу гема та клінічно може проявлятися симптомами гострої переміжної порфірії - болем у животі, артеріальною гіпертензією та нейропатією [24-27].

В якості єдиного специфічного патогенетичного засобу лікування TYR1 використовується нітізінон (Орфадін, Swedish Orphan Biovitrum (Швеція)). Аналогів Орфадіну у світі немає. Нітізінон перешкоджає утворенню кінцевих токсичних метаболітів, рівень тирозину в сироватці крові при цьому підвищується, що є підставою для призначення дієти з обмеженням фенілаланіну (попередник тирозину) та тирозину [25].

До початку терапії нітізіноном в період ймовірного діагнозу, коли є необхідним обмеження білку, але ще не верифіковано TYR1, у дітей перших двох-трьох місяців життя доцільно продовжити грудне вигодовування або призначити адаптовану дитячу суміш з розрахунку 185-550 мг/день фенілаланіну та 95-275 мг/день тирозину. У дітей трьох-п'яти місяців слід обмежити обсяг вигодовування на $\frac{1}{3}$ із заміною на часткове парентеральне харчування (інфузії 10% розчину глюкози у дозі 150 мл/кг/добу). Дітям старше п'яти місяців вводять прикорм, приготовлений на воді (1,4 г білка/100 мл суміші). Калорійна недостатність забезпечується жирами [26-27].

Доза нітізінону підбирається індивідуально залежно від рівня сукцинілацетону (у сечі та крові) і рівня тирозину (у крові). Звичайна терапевтична доза становить 1 мг/кг/добу, початкова доза - 1-1,5 мг/кг/добу, максимальна - 2 мг/кг/добу; призначається одноразово або у два прийоми, якщо рівень тирозину < 600-800 мкмоль/л. Збільшення дози до 2 мг/кг/добу можливе при відсутності ефекту (немає покращення показників коагулограми, рівень сукцинілацетона не знижується впродовж двох тижнів, рівень тирозину > 800 мкмоль/л). Чим вищий рівень тирозину в крові, тим більш жорстким повинне бути обмеження білку в дієті (не більше 1 г/кг). Потреба в інших незамінних амінокислотах задовольняється призначенням лікувального харчування (до 2 г/кг) за спеціальними формулами, що не містить тирозину та фенілаланіну. Це дозволяє досягти нормального росту й розвитку. Доза нітізінону коригується залежно від біохімічних показників і динаміки маси тіла дитини. Близько 10% хворих на терапію нітізіноном не відповідають, що обумовлює необхідність динамічного біохімічного моніторингу (рівень сукцинілацетону в сечі, функціональні проби печінки) та призначення суворого дієтичного лікування. Такі пацієнти - потенційні претенденти на трансплантацію печінки [24-27].

Заходи при спадкових порушеннях циклу сечовини

Спадкові порушення циклу сечовини - це група вроджених захворювань, при яких порушується утворення сечовини, що призводить до гострої або хронічної інтоксикації амонієм. Виражений дефіцит або повна відсутність активності ферментів карбамілфосфатсинтази, орнітинтранскарбамоїлази, аргініносукцинатсинтази, аргініносукцинатліази, аргінази (ARG) або продуцента кофактору N-ацетилглютаматсинтази призводить до накопичення аміаку та інших метаболітів попередників впродовж перших днів життя. Невдо-

взі після народження розвивається набряк головного мозку з ураженням ЦНС. При менш важкому дефіциті цих ферментів і при недостатності ARG пусковим моментом гіперамоніємії (ГА) можуть бути захворювання або стресові ситуації у будь-якому віці [22].

Профілактика первинних проявів захворювання і ГА включає обмеження споживання білку ентерально, призначення спеціальних молочних сумішей і лікарських препаратів, які захоплюють азот (скванджери), а також коферментів і дефіцитних субстратів для стимуляції реакцій орнітинового циклу (аргініну гідрохлорид, цитрулін, орнітин, L-карнітин) за умови збалансованого додаткового вживання незамінних амінокислот.

Незалежно від віку інтенсивна детоксикаційна терапія повинна розпочинатися при рівні амонію >200 мкмоль/л (350 мкг/дл). Лікування гострої ГА полягає в повному обмеженні надходження білку на 24-48 год., у тому числі, ентерального, при одночасному забезпеченні адекватної гідратації з високим вмістом глюкози. Рекомендовано довенне введення 10% розчину глюкози (25-35 мл/кг впродовж 90-120 хв.), в якому містяться скванджери – бензоат натрію (250 мг/кг – 5,5 г/м²) та фенілацетат натрію (250 мг/кг – 5,5 г/м²), з переходом на підтримуючу дозу (500 мг/кг або 11 г/м² на добу). Для стимуляції NAGS, який форсує весь орнітиновий цикл та виведення сечовини, показано застосування аргініну гідрохлориду (за винятком, ARG) 10% розчин (200 мг/кг або 12000 мг/м² за 90 хв., з переходом на підтримуючу дозу 250 мг/кг/добу).

Через 2 год. після початку інфузії слід визначити рівень амонію крові. Якщо рівень нормалізувався, терапію слід продовжити впродовж 24 год. Безперервна інфузія глюкози має проводитися у дозі 8-10 мг/кг/хв. При необхідності можливе введення інсуліну (0,05-0,5 ОД/кг), який володіє анаболічними властивостями, для підтримки рівня глікемії в межах норми. Додатково довенно вводять ліпідні у дозі 1-2 г/кг/добу для забезпечення надходження – по 130-150 ккал/кг/добу.

При зниженні аміаку в крові нижче 100 мкмоль/л, слід розпочати введення білків у стартовій дозі (0,4-0,6 г/кг/добу) з поступовим збільшенням її під контролем рівня амонію.

Показаннями до гемодіалізу у новонароджених є рівень амонію вище 400 мкмоль/л (700 мкг/дл) або відсутність ефекту від медикаментозної терапії впродовж 4 год. [13; 22].

Заходи при спадкових порушеннях вуглеводного обміну

Галактоземія – група спадкових захворювань, обумовлених порушенням вуглеводного обміну, які виникають внаслідок зниження активності ферментів, що беруть участь у ланцюгу реакцій перетворення галактози на глюкозу. До ймовірних тяжких станів при госпіталізації дитини з симптомами важкої галактоземії відносяться: сепсис (найчастіше, зумовлений грамположитивними мікроорганізмами (у 90% випадків – *Escherichia coli*)), кровотеча, порушення функції печінки, набряк мозку, пошкодження нирок, швидке формування катаракти [28].

При отриманні позитивних результатів не-

натального скринінгу та підозрі на захворювання лікування призначається негайно, до отримання результатів уточнюючої діагностики. Негайне і повне видалення галактози з раціону харчування – єдиний спосіб допомоги. Дієтотерапія передбачає довічне виключення продуктів, що містять галактозу і лактозу, повне виключення з раціону будь-якого виду молока (у т.ч., дитячі молочні суміші) та усіх молочних продуктів, а також суворе виключення продуктів, куди вони можуть додаватися. Лікувальними продуктами першочергового вибору для хворих першого року життя є суміші на основі ізоляту соєвого білка, в яких повністю відсутні рослинні галактози. При появі алергічних реакцій на соєвий білок і функціональних закріпів доцільно застосовувати суміші на основі гідролізату казеїну, які містять невелику кількість галактози. Залежно від стану дитини використовують поєднання соєвої суміші та суміші на основі гідролізату казеїну у співвідношенні 1:1. Також рекомендуються казеїнопредомінантні безлактозні молочні суміші. Суміші з переважанням сироваткових білків не слід використовувати в дієтотерапії у дітей грудного віку, оскільки вони можуть містити слідові кількості галактози [29; 31].

При розвитку клінічної картини GALT підтримуюча терапія зазвичай включає стандартні загальноприйняті заходи: довенне введення рідини для боротьби із зневодненням, підтримання рівня глюкози в крові, антибіотикотерапію, корекцію гіпокоагуляції, заміне переливання крові [28-31].

Висновки

Підсумовуючи вище викладене щодо профілактики та лікування метаболічних кризових станів у новонароджених із СХОП, слід зазначити, що їх застосування не потребує спеціальних умов і може бути проведене у відділенні інтенсивної терапії неонатологічного або педіатричного профілю. Незважаючи на певні відмінності у стратегіях лікування епізодів гострої метаболічної декомпенсації у дітей при СХОП, які пов'язані з ендегенною інтоксикацією та дефектами мітохондріального окислення, загальні підходи до ведення пацієнтів є вельми подібними та включають підтримуючу терапію, детоксикацію, введення оптимальної кількості вітамінів і кофакторів, специфічну замісну терапію та дієтотерапію з використанням спеціальних сумішей. Ефективність лікувальних заходів буде залежати від ранньої діагностики патологічного стану, наявності сучасного обладнання та команди досвідчених реаніматологів, які мають відповідну підготовку до ведення новонароджених із СХОП у стані метаболічної декомпенсації. Впровадження РСН надає можливість пресимптоматичної діагностики СХОП. Своєчасне виявлення цих важких патологічних станів та призначення специфічної патогенетичної терапії може значно покращити прогноз щодо розвитку ускладнень та віддалених наслідків патології.

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

Джерела фінансування: Самофінансування.

Література

1. Бережний ВВ, Герман ОБ. Синдром раптової дитячої смерті: епідеміологія, фактори та механізми розвитку, профілактика. *Современная педиатрия*. 2014;1:18-22.
2. Halbower AC, Marcus CL. Sleep disorders in children. *Curr Opin Pulmon Med*. 2003;9(6):471-6.
3. Pinho AP, Aerts D, Nunes ML. Risk factors for sudden infant death syndrome in a developing country. *Rev Saude Publica*. 2008;42(3):396-401. doi: 10.1590/s0034-89102008000300002.
4. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Дженчако О.О. Практичні кроки щодо удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та дітей старшого віку в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(1):5-15.
5. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017;7(4):5-12.
6. Слабкий ГО, Дудник СВ, Качала ЛО. Ретроспективний аналіз малюкової смертності та смертності дітей у віці до п'яти років в Україні. The unit of science [Інтернет]. 2017-2018 [цитовано 2019 Лип 6];3:103-107. Доступно на: file:///C:/Users/Sofia/Downloads/THE%20UNIT%20OF%20SCIENCE_December%202017%20-%20January%202018%20%20(1).pdf
7. Барвінська ОЮ, Ольхович НВ, Горovenko НГ. Встановлення референтних значень рівня амінокислот та ацилкарнітинів у сухих плямах крові новонароджених України. *Вісн Укр тов-ва генетиків і селекціонерів*. 2018;16(1):12-9. doi: <https://doi.org/10.7124/visnyk.utgis.16.1.898>
8. Schwarts IV, de Souza CFM, Guigliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr* [Інтернет]. 2008 [цитовано 2019 Чер 19];4(1):S8-19. Доступно на: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0021-75572008000500003&script=sci_arttext
9. Agana M, Frueh J, Kamboj M, Kanungo S, Patel D.R. Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Ann Trans Med*. 2018;6(24):469. doi: 10.21037/atm.2018.12.34.
10. Мавропуло ТК. Вроджені порушення метаболізму у новонароджених – необхідність скринінгу. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014;4(4):97-102.
11. Mohamed S. Treatment strategies for acute metabolic disorders in neonates. *Suden J Paediatr*. 2011;11(2):6-13.
12. Longo M, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(10):2422-35. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.023.
13. Emergency Regimen for MSUD [Internet]. Bristol: British Inherited Metabolic Diseases Group; 2012 [cited 2019 Aug 30]. Available from: http://www.bimdg.org.uk/store/enbs// Paper_2_MSUD_ER_959896_6_7_2012_812652_07022015.pdf
14. Engel PA, Bagal S, Broback N, Boice J. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *Journal of Rare Disorders*. 2013;1(2):1-15.
15. Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Мірошников ОО, Михайлець ЛП. Без права на помилку: клінічний випадок глутарової ацидурії І типу. *Перинатологія и педиатрия*. 2018;1:125-32.
16. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I (revised recommendations). *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):677-94. doi: 10.1007/s10545-011-9289-5.
17. Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment*. 5th Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. p.660.
18. Baumgarther MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of Methylmalonic and Propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.
19. Abdelkreem E, Otsuka H, Sasai H, Aoyama Y, Hori T, Abd El Aal M, et al. Beta-Ketothiolase Deficiency: Resolving Challenges in Diagnosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2016;4:1-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1177%2F2326409816636644>.
20. Болезнь «кленового сиропа» у детей. Клинические рекомендации МКБ 10: E71.0. Год утверждения: 2018 (пересмотр каждые 3 года) [Інтернет]. Москва: Союз педиатров России; 2018 [цитировано 2019 Авг 29]. Доступно: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ks2018.pdf
21. MSUD Dietetic Management Pathway [Internet]. Bristol: British Inherited Metabolic Diseases Group; 2015 [cited 2019 Aug 30]. 6 p. Available from: http://www.bimdg.org.uk/store/enbs// MSUD_Dietetic_management_pathway_April_2015_660203_12052015.pdf
22. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment*. 6th Edition [Internet]. Berlin: Springer; 2016 [cited 2019 May 14]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-662-49771-5?page=2#toc>
23. Acosta PB, editor. *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Jones and Bartlett: Sudbury, MA; 2010. Chapter 5, Acosta PB, Matalon KM. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism; p.119-74.
24. Баранов АА, Полякова СИ, Байдакова ГВ, Бушуева ТВ, Вашурин ТВ, Потапов АС, и др. Наследственная тирозинемия I типа. Учебное пособие. Москва: Педиатр; 2012. 60 с.
25. Полякова СИ. Эффективность терапии нитизиномом наследственной тирозинемии I типа. *Российский педиатрический журнал*. 2012;6:59-65.
26. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 12];19(12). <https://www.nature.com/articles/gim2017101> doi: 10.1038/gim.2017.101.
27. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:8. doi: 10.1186/1750-1172-8-8.
28. Broomfield A, Brain C, Grunewald S. Galactosaemia: diagnosis, management and long-term outcome. *Paediatrics and Child Health*. 2015;25(3):113-8. doi:10.1016/j.paed.2014.12.007.
29. Kerckhove KV, Diels M, Vanhaesebrouck S, Luyten K, Pyck N, De Meyer A, et al. Consensus on the guidelines for the dietary management of classical galactosemia. *Clinical Nutrition ESPEN* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 12];10(1):e1-e4. Available from: [https://clinicalnutritionespen.com/article/S2212-8263\(14\)00048-7/fulltext](https://clinicalnutritionespen.com/article/S2212-8263(14)00048-7/fulltext) doi: 10.1016/j.clnme.2014.10.001
30. Demirbasa D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018;83:188-96. doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.025.
31. Пічкур НО, Ольхович НВ, Дороніна ЯІ. Класична галактоземія: особливості діагностики та лікування. *Здоров'я ребенка*. 2018;13(1):48-58.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ОБМЕНА

Т.К. Знаменская¹, А.В. Воробьева¹, Ю.Г. Антипкин¹, И.Э. Кузнецов², Т.В. Голота³, В.В. Кривошеева⁴, А.В. Кремежная⁵, В.В. Анципова⁶, И.В. Ластивка⁶, Л.Г. Кириллова¹, О.О. Юзва¹, О.В. Каспрук¹

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

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

³Перинатальный центр (г. Киев, Украина),

⁴Донецкий национальный медицинский университет (г. Лиман, Украина),

⁵Лисичанское коммунальное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная городская больница имени Титова» (г. Лисичанск, Украина),

⁶Высшее государственное учебного учреждения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г.Черновцы, Украина)

Резюме. Наследственные болезни обмена веществ (СХОР) - группа заболеваний, связанных с нарушением метаболизма аминокислот, углеводов, органических и жирных кислот, а также других веществ, угнетением энергетического обмена в митохондриях. Большинство СХОР манифестируют в неонатальном периоде, имеют катастрофический, быстро прогрессирующий прогрессирующий характер, часто остаются нераспознанными или подтверждаются после смерти ребенка. Очень важно диагностировать такие нарушения до появления метаболической декомпенсации. С этой целью в странах Западной Европы уже около 20 лет проводится расширенный неонатальный скрининг (РНС). РНС - массовое обследование новорожденных на наличие в их крови биохимических маркеров наследственных нарушений метаболизма. Практический опыт стран, в которых проводится РНС, свидетельствует, что своевременно начатые профилактические мероприятия позволяют предупредить развитие острой метаболической декомпенсации. Успехи этих стран в снижении детской смертности и инвалидности в значительной степени достигнуты благодаря системе оперативных действий в раннем неонатальном периоде.

Острая метаболическая декомпенсация, обусловленная СХОР, является определенной проблемой для неонатологов и врачей отделений интенсивной терапии новорожденных. Практика свидетельствует о высоком риске того, что уже первый эпизод метаболической декомпенсации при СХОР может стать фатальным. Для предотвращения развития состояний, угрожающих жизни ребенка, очень важно, с момента получения положительных результатов РНС с существенным отклонением определенных показателей от нормы, немедленно начать поддерживающую терапию параллельно с проведением уточняющей диагностики. Эпизоды острой метаболической декомпенсации могут провоцировать нагрузки белком или углеводами, голодание, низкая калорийность рациона, интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные заболевания, вакцинация, физическая или психоэмоциональная нагрузка. Ранние признаки метаболической декомпенсации включают вялость и гипотонию, снижение аппетита, дыхательные и неврологические расстройства, психомоторные нарушения. Позднее выявление СХОР, с одной стороны, связано со сложностью диагностического процесса, его широким нозологическим спектром и неспецифической симптоматикой, а с другой - с низкой

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ACUTE METABOLIC DECOMPENSATED STATES IN NEWBORNS WITH INHERITED METABOLIC DISORDERS

T.K. Znamenska¹, O.V. Vorobiova¹, Yu.G. Antipkin¹, I.E. Kuznecov², T.V. Holota³, V.V. Kryvosheieva⁴, A.V. Kremezna⁵, V.V. Antsupova⁶, I.V. Lastivka⁶, L.G. Kyrylova¹, O.O. Yuzva¹, O.V. Kaspruk¹

¹SI«Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine»

(Kyiv, Ukraine),

²Clinic-Diagnostic Center "Pharmbioest" (Rubizhne, Ukraine),

³Kyiv Perinatal Center (Ukraine),

⁴Donetsk National Medical University, (Lyman, Ukraine),

⁵Lisichansk Central City Hospital named after Titov (Ukraine),

⁶Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Summary. Inherited metabolic disorders (IMDs) is a group of diseases, which are related to defects in metabolism of amino acids, carbohydrates, organic and fatty acids, as well as with impairments of energy production processes in mitochondria. Manifestation of the most of IMDs occurred in the neonatal period. These diseases, being characterized by catastrophic, rapidly progressive and progredient nature, often remain unrecognized or in worst case scenario are confirmed only after the death of the child.

It is absolutely crucial to diagnose such disorders before life-threatening conditions development in children. For this purpose, the Extended newborn screening (ENBS) program has been established in Western European countries about 20 years ago. ENBS is an examination of newborns which main purpose is to establish the presence in their blood (dried blood spots on filter paper) of the molecular markers of inherited metabolic disorders, the accumulation of which precedes the clinical manifestations of IMDs. The practical experience of countries in which the Extended newborn screening has been conducted, gave evidence that early initiated treatment prevented from developing the episodes of acute metabolic decompensation. The success of these countries in reducing infant mortality and disability has largely been achieved due to well-organized system of prompt actions in the early neonatal period.

Acute metabolic decompensation due to IMDs presents certain difficulties and challenges for neonatologists and physicians of newborn intensive care units. Medical practice has shown a high risk of situations in which the first episode of metabolic decompensation, related to the certain IMD, turned out to be a fatal one. In order to prevent the development of the life-threatening conditions in affected children, it is very important to initiate supportive therapy immediately while receiving the positive results of the screening, where the significant deviations of measures from the normal values are demonstrated, and simultaneously conduct confirmatory diagnostics. Episodes of acute metabolic decompensation may be provoked by: diet protein or carbohydrates load, prolonged fasting period, insufficient caloric intake, intercurrent respiratory or gastrointestinal diseases, vaccination, elevated physical or psycho-emotional load. Early signs of metabolic decompensation usually appear in the form of slackness, lethargy and hypotonia (as a rule from birth), loss of appetite, respiratory and neurological abnormalities, psychomotor disorders. Delays in IMDs detection usually occur on the one hand, due to the complexity of the diagnostic process, wide

осведомленностью и остороженностью врачей по СХОР.

Цель работы – предоставление информации о ранних клинических признаках СХОР; ознакомление с современными принципами лечебной тактики в странах Западной Европы в случае получения положительных результатов РНС и/или манифестации отдельных СХОР.

Материалы и методы. Отдельные разделы статьи посвящены основным клиническим проявлениям и лечебным мероприятиям при наследственных нарушениях окисления жирных кислот, органических ацидемия/ацидурия, аминокислотопатиях, нарушениях цикла мочевины и углеводного обмена. Несмотря на определенные различия в стратегии лечения эпизодов острой метаболической декомпенсации у детей при различных СХОР, общие подходы к ведению таких пациентов являются весьма подобными. Лечебные мероприятия начинают с немедленного изъятия «токсичных» для больного нутриентов, например, натуральных белков – при нарушениях обмена аминокислот / органических кислот; жиров – при нарушении окисления жирных кислот, галактозы – при галактоземии. Диетотерапия включает использование специализированных смесей в зависимости от вида СХОР. Эффективным является назначение оптимального количества витаминов и кофакторов в качестве скавенджеров и специфической заместительной терапии. Параллельно проводят поддерживающую терапию и детоксикацию, которые следует рассматривать как проблемные моменты, не только учитывая потребность в современном оборудовании, но и наличие команды опытных реаниматологов, подготовленных к ведению новорожденных с СХОР в состоянии метаболической декомпенсации.

Выводы. Несмотря на некоторые особенности оказания медицинской помощи при различных СХОР, профилактика и лечение метаболических кризисных состояний у новорожденных с нарушением обмена веществ не требуют специальных условий и могут быть проведены в отделении интенсивной терапии неонатологического или педиатрического профиля. Своевременное выявление СХОР и назначение специфической терапии могут предупредить развитие острой метаболической декомпенсации и значительно улучшить прогноз в отношении жизни ребенка.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ; расширенный скрининг новорожденных; острая метаболическая декомпенсация; профилактика и лечение; детская смертность и инвалидность.

nosological spectrum of IMDs and non-specific symptoms, and on the other hand – with insufficiently informed state of physicians and their relatively low awareness in the scope of these rare diseases.

The purpose of this work is to provide brief information regarding the key clinical signs of the IMDs, to introduce physicians with the modern principles of IMDs management, to provide algorithms for treatment measures applied in Western European countries in case of receiving positive results of extended newborn screening or facing IMD manifestation.

Materials. Specific sections of this article are devoted to the main clinical features, manifestations and therapeutic measures for inherited disorders of Fatty acids oxidation, Organic acideмия/acidurias, aminoacidopathies, as well as for Urea cycle and Carbohydrate metabolism impairments.

Although certain differences exist in the strategies for the treatment of episodes of acute metabolic decompensation in children with specific IMDs associated with endogenous intoxication and defects in mitochondrial oxidation, general approaches to patient management are very similar and include: maintenance therapy, detoxification, administration of scavengers, supplementation of optimal amount of vitamins and cofactors, specific substitution therapy and diet therapy using special formulas. Immediate stop feeding with "toxic" nutrients such as natural proteins in case of aminoacids and organic acids metabolism disorders, fats – in case of fatty acids oxidation impairments, lactose (galactose) in case of the Galactosemia. Prescribe diet therapy which is based on specific formulas elaborated for specific IMDs.

Prevention and treatment of metabolic crisis in affected newborns with IMDs does not require special conditions and can be carried out in the usual intensive care unit of a neonatal or pediatric medical institutions. Ability to provide supportive therapy for newborns with life-threatening conditions should be considered as a critical issue while taking into account two points: availability of equipment for artificial lungs ventilation, maintenance of the heart muscle and intravenous infusions, as well as presence of well-trained resuscitation team to provide proper treatment for IMD-affected newborns in metabolic decompensation state.

Conclusions. Undoubtedly, an early detection of IMDs and urgent appointment of specific therapy may prevent the development of acute metabolic decompensation but most importantly improve significantly the prognosis of disease and the quality of child's life.

Key words: Inherited metabolic disorders; Extended newborn screening; Acute metabolic decompensation; Prophylaxis; Treatment; Infant mortality and disability.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувачка відділу неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
Контактна адреса: вул. Платона Майбороди, 8, м.Київ, 04050, Україна
Контактний телефон: +380674038120
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна – Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
Контактный адрес: ул. Платона Майбороды, 4, г. Киев, 04050, Украина.
Контактный телефон: +380674038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

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, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)
Contact address: P. Mayborody str., 8, Kyiv, 01011, Ukraine.
Contact phone: +380674038120
E-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

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

УДК 616. [233 + 616.24] – 007.1 – 036 – 053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.3

**Ю.В. Сороколат, Т.М. Клименко,
О.Ю. Карапетян**

Харківська медична академія
післядипломної освіти
(м. Харків, Україна)

СПОСОБИ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ
БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ
ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ
У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Резюме. Впровадження сучасних технологій виходжування передчасно народжених дітей привели до поліпшення виживання недоношених новонароджених і, разом з тим, до збільшення частоти бронхолегеневої дисплазії (БЛД). Своєчасна діагностика і прогнозування перебігу БЛД дозволяє поліпшити якість життя пацієнта і його сім'ї.

Мета роботи – визначити ефективність прогнозування сценаріїв перебігу БЛД на основі результатів вивчення факторів, що детермінують характер її перебігу у залежності від ремоделювання гемодинаміки, пов'язаної зі станом артеріальної протоки у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією протягом перших 3-х років життя.

Матеріали та методи. Проаналізовані спостереження за 146 дітьми з БЛД з періоду новонародженості до 3-х річного віку. Вивчався характер впливу постнатальних факторів, у тому числі, і стан артеріальної протоки, на динаміку перебігу БЛД у віці 6 місяців, 1-го і 3-х років.

Обговорення. За допомогою непараметричного кореляційного аналізу Спірмана виявлено прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу БЛД у віці 6 місяців життя і необхідністю хірургічного закриття ВАП в періоді новонародженості ($k = 0,19$; $p = 0,022$), а також, між тяжкістю перебігу БЛД у віці 3 років життя і наявністю гемодинамічно незначущої ВАП пізніше періоду новонародженості ($k = 0,18$; $p = 0,031$). За допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна були визначені предиктори повікового перебігу та результатів БЛД та складені алгоритми прогнозування тяжкості перебігу БЛД у віці 6 місяців, 1-го року і 3-х років. Апробація надійності алгоритмів показала, що в кожній з вікових груп правильні діагнози склали 94,3, 91,5 і 90,3 %, невизначені – 4,3, 6,7 і 7,4 %, а помилкові – 1,4, 1,8 і 2,3 % випадків відповідно. при 95 % рівні надійності усіх трьох алгоритмів.

Висновки. На повіковий перебіг та результат БЛД істотно впливає цілий комплекс постнатальних факторів. Алгоритми для визначення перебігу та результату БЛД дозволяють зробити розробку прогностичних сценаріїв, що включають індивідуальні особливості кожної конкретної дитини у різні вікові періоди, що сприяє індивідуалізації катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія; прогнозування перебігу БЛД; відкрита артеріальна протока.

Вступ

Впровадження сучасних технологій виходжування передчасно народжених дітей, а саме використання високотехнологічних і максимально сприятливих методик штучної вентиляції легень (ШВЛ), застосування екзогенного сурфактанта привели до поліпшення показників виживання недоношених новонароджених і, разом з тим, до збільшення частоти бронхолегеневої дисплазії (БЛД) [4, 6, 9]. До основних патогенетичних механізмів формування БЛД відносяться запальні реакції у легневих судинах та альвеолярна гіпоплазія в умовах гострої трансформації гемодинаміки у передчасно народженої дитини [2, 5, 10]. Однак фактори, які детермінують розвиток БЛД, мають значний поліморфізмом і гетерогенність, що вимагає більш глибокої деталізації і вивчення їх взаємного впливу [6, 7]. Своєчасна і рання діагностика БЛД дозволяє значно знизити летальність на 1-му році життя, поліпшити прогноз захворювання і якість життя на 2-3-му роках життя [4, 5]. Без розробки предикторів повікового перебігу та результатів захворювання неможливо

створення ефективної програми катамнестичного спостереження за передчасно народженими дітьми з БЛД і оптимізації надання їм лікувально-профілактичної допомоги. Клініцистам необхідні методики, які дозволяють передбачити перебіг та наслідки БЛД у конкретної дитини і враховують особливості ремоделювання серцево-судинної системи, пов'язані з наявністю відкритої артеріальної протоки (ВАП) у передчасно народжених дітей. Це дозволить фахівцю індивідуалізувати лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на часткову або повну ліквідацію можливості несприятливого результату захворювання, що поліпшить якість життя пацієнта і його сім'ї [2, 4, 5].

Мета роботи - визначити ефективність прогнозування різних сценаріїв перебігу БЛД, розроблених на основі результатів вивчення факторів, що детермінують характер її перебігу, залежної від ремоделювання гемодинаміки, пов'язаної зі станом артеріальної протоки у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією протягом перших 3-х років життя.

Матеріали та методи

Відповідно до поставлених мети та завдань роботи були проаналізовані спостереження за 146 дітьми з БЛД з періоду новонародженості до 3-х річного віку. Для виявлення ролі змін гемодинаміки залежно від стану артеріальної протоки на тяжкість БЛД протягом перших 3-х років у передчасно народжених дітей застосованій непараметричний метод Спірмана [3]. Гемодинамічну значимість ВАП визначали за ехокардіографічними критеріями [8] Допплерехокардіографічне дослідження (ДЕХОКГ) проводилося апаратом "SonolineG40" Siemens (Німеччина) датчиком P8-4 з частотним діапазоном 4,0–8,0 МГц із визначенням показників центральної гемодинаміки і діастолічної функції шлуночків; також вивчався церебральний, нирковий і мезентеріальний кровотоки з визначенням IR в магістральних судинах. ДЕХОКГ проводилося усім недоношеним новонародженим у 1-у та 3-ю добу життя, потім на 5–7, 10–14 і 28–30. Тим дітям, у яких артеріальна протока залишалася відкритою у віці 1 місяця і був виставлений діагноз БЛД, ДЕХОКГ проводили у катамнезі у віці 3-х і 6-ти місяців і далі кожні 6 місяців до досягнення ними 3 річного віку.

Для дослідження характеру впливу постнатальних факторів на динаміку БЛД у віці 6 міс., 1-го і 3-х років у дітей, що знаходилися під наглядом, враховуючи динаміку захворювання були сформовані альтернативні групи: А) сприятливий перебіг (включаючи одужання); Б) торпідний перебіг. У віці 6 міс. група сприятливого перебігу складала 102, а група з торпідним перебігом БЛД – 44 дитини, у віці 1-го року – 115 і 31 дитина, у віці 3-х років – 117 і 29 дітей відповідно.

При проведенні досліджень були враховані основні принципи біоетики згідно рекомендованих загальноприйнятих стандартів.

Результати та їх обговорення

Серед 146 дітей, що знаходилися під наглядом, тільки у 58 (39,7%) артеріальна протока закрилася самостійно у ранньому неонатальному періоді, у 88 (60,3%) артеріальна протока залишалася відкритою. З них гемодинамічно значуща ВАП спостерігалася у 28 (19,2%) дітей, що потребувало його хірургічного закриття. У решті 60 дітей артеріальна протока залишалася відкритою, але гемодинамічно незначущою тривалий час: 4 дитини були прооперовані з приводу ВАП у віці старше 2,5 років, у 46 дітей артеріальна протока закрилася самостійно у віці старше 2-х років, а у 10 дітей – залишалася відкритою у віці 3-х років.

За допомогою непараметричного кореляційного аналізу Спірмана визначався вплив змін гемодинаміки, які викликані наявністю ВАП (гемодинамічно значущої або незначущої), на тяжкість перебігу БЛД у передчасно народжених дітей протягом 3-х років життя. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу БЛД у віці 6 місяців життя і необхідністю хірургічного закриття ВАП в періоді новонародженості ($k = 0,19$; $p = 0,022$), а також між тяжкістю перебігу БЛД у

віці 3 років життя і наявністю гемодинамічно незначущої ВАП пізніше періоду новонародженості ($k = 0,18$; $p = 0,031$). У той час як у віці 1 місяця та 1-го року життя достовірно значущих зв'язків між станом артеріальної протоки і тяжкістю перебігу БЛД у досліджуваних дітей не виявлено. Це свідчить про те, що гемодинамічно значуща ВАП в періоді новонародженості викликає такі гемодинамічні зміни, які суттєво порушують компенсаторні процеси у капілярах малого кола кровообігу і призводять до більш важкого перебігу БЛД як мінімум протягом 1-го півріччя життя. Але своєчасне хірургічне закриття ВАП розриває порочне патофізіологічне коло і до кінця 1-го року життя негативний вплив гемодинамічно значущої ВАП на перебіг БЛД нівелюється. Але навіть гемодинамічно незначуща ВАП викликає зміни гемодинаміки, які за умови тривалого впливу на мале коло кровообігу (у нашому дослідженні протягом 3-х років) здатні погіршити перебіг БЛД у передчасно народжених дітей. Таким чином, ВАП слід розглядати як фактор, здатний посилити тяжкість перебігу БЛД у передчасно народженої дитини на усіх етапах спостереження.

За допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна [1] були визначені предиктори повікового перебігу та результатів БЛД. Перевага даного методу аналізу даних перед іншими полягає у тому, що він універсальний для будь-якої вибірки та форми розподілу. У своїй логічній основі метод близький до лікарського мислення. Процедура забезпечує мінімізацію числа кроків процесу прогнозування і, отже, істотне зменшення числа ознак, необхідних для прогнозу із заданим рівнем надійності, володіє навчальним ефектом, підвищуючи якість звичайної лікарської діагностики [1].

Для визначення предикторів перебігу та результатів БЛД у альтернативних групах усі ознаки розбивалися на градації, для яких визначалися прогностичні коефіцієнти (ПК) і інформативність (І) ознаки в цілому у віці 6 міс., 1-го року і 3-х років. Фактори, що впливають на тяжкість перебігу БЛД, розміщені у шкалі за рівнем зменшення інформативності. Диференціальну діагностику за допомогою алгоритмів здійснюють шляхом алгебраїчного підсумовування ПК до моменту досягнення діагностичного порогу. Для 95 % рівня надійності поріг становить суму $ПК \geq |13,0|$. У разі, якщо після підсумовування ПК усіх показників алгоритму досягнуто діагностичного порогу зі знаком «плюс» – прогнозується сприятливий перебіг БЛД, зі знаком «мінус» – торпідний перебіг БЛД, а якщо діагностичний поріг не досягнуто, прогноз розцінюється як невизначений.

Алгоритми прогнозування тяжкості перебігу БЛД у дітей віком 6 місяців, 1 рік і 3 роки представлені в табл. 1–3 відповідно. Апробація надійності алгоритмів засвідчила, що у кожній з вікових груп правильні діагнози склали 94,3, 91,5 та 90,3%, невизначені – 4,3, 6,7% та 7,4%, а помилкові – 1,4, 1,8 % та 2,3 % випадків відповідно. Ці дані вказують на 95% рівень надійності усіх трьох алгоритмів.

Таблиця 1

Алгоритм прогнозування перебігу БЛД в дітей у віці 6 місяців

Показник	Градація показника	ПК	ї
Частота бронхообструкцій у віці 6-ти міс.	0 – 1 раз на 3 місяці 1 раз на 1–2 місяці ≥ 2 раз на місяць	+10,33 –2,22 –14,26	7,21
Важкість БЛД у віці 1 міс.	I II III	+12,92 +0,44 –12,37	5,68
Стійкі хрипи у легенях у віці 6-міс.	Так Ні	–8,55 +5,94	4,81
Задишка поза загостренням	Так Ні	–4,62 +8,78	3,99
Довжина тіла, см	≤ 38 > 38	–2,14 +8,02	1,85
ШВЛ, нормовентиляція, днів	≤ 21 > 21	+3,79 –4,27	1,69
Загальна тривалість ШВЛ, днів	≤ 30 > 30	+3,46 –3,80	1,43
Оксигенотерапія, днів	≤ 40 > 40	+4,21 –2,85	1,31
Маса тіла при народженні, гр	≤ 1200 > 1200	–1,92 +5,8	1,22
Окружність грудної клітини, см	≤ 22 23–24 25–27 > 27	–2,26 +0,95 +3,93 +4,54	0,77
ШВЛ з жорсткими параметрами, днів	≤ 10 > 10	–0,3 –7,08	0,71
Шлях розродження	Кесарів розтин, абс. Per vias nat., абс.	+2,02 –2,98	0,67
Койко/днів	≤ 40 > 40	+6,4 –0,75	0,54
Термін гестації, тиж.	≤ 29 > 29	–1,21 +3,58	0,49
Стан артеріальної протоки	Закрився самостійно ГНЗ ВАП Хір. закриття ВАП	+0,91 –0,69 –3,09	0,45
ШВЛ ВЧО, днів	≤ 7 > 7	+3,9 –8,41	0,43
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині життя	≤ 4 5–6 > 6	+3,93 –0,89 +0,74	0,34
Перивентрікулярна лейкомаляція	I II III	+0,27 –2,41 –1,65	0,24
Ступінь важкості РДС (при народженні)	I II III	0 +1,27 –1,33	0,19
Введення екзогенного сурфактанту	Так Ні	+1,8 –0,37	0,07
Стать дитини	Чоловіча Жіноча	–0,74 +0,58	0,05

Таблиця 2

Алгоритм прогнозування перебігу БЛД в дітей у віці 1 року

Показник	Градація показника	ПК	ї
Важкість БЛД у віці 6-ти міс.	I	+11,25	8,92
	II	-6,24	
	III	-16,49	
Частота бронхообструкцій у віці 1-го року	0 – 1 раз на 3 місяці	+7,18	7,8
	1 раз на 1–2 місяці	-2,42	
	≥ 2 раз на місяць	-18,25	
Стійкі хрипи у легенях у віці 1-го року	Так	-16,18	7,43
	Ні	+5,3	
Задишка поза загостренням	Так	-6,94	5,84
	Ні	+9,27	
ШВЛ, нормовентиляція, днів	≤ 21	+4,14	1,63
	> 21	-3,80	
Довжина тіла, см	≤ 38	-1,87	1,58
	> 38	+7,83	
Загальна тривалість ШВЛ, днів	≤ 30	+4,14	1,52
	> 30	-3,43	
Оксигенотерапія, днів	≤ 40	-3,43	1,27
	> 40	-2,94	
ШВЛ із жорсткими параметрами, днів	≤ 10	-1,22	1,12
	> 10	-7,91	
Стан артеріальної протоки	Закрився самостійно	+0,61	1,00
	ГНЗ ВАП	-0,38	
	Хір. закриття ВАП	-1,34	
ШВЛ ВЧО, днів	≤ 7	+3,84	0,88
	> 7	-11,71	
Маса тіла при народженні, гр	≤ 1200	-1,56	0,83
	> 1200	+4,82	
Окружність грудної клітини, см	≤ 22	-2,10	0,76
	23–24	+4,59	
	25–27	+0,74	
	> 27	+2,44	
Койко/днів	≤ 40	+7,53	0,63
	> 40	-0,73	
Шлях розродження	Кесарів розтин, абс.	+1,98	0,63
	Per vias nat., абс.	-2,81	
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині життя	≤ 4	+1,90	0,39
	5–6	-0,92	
	> 6	+5,80	
Термін гестації, тиж.	≤ 29	-1,03	0,38
	> 29	+3,23	
Перивентрикулярна лейкомаляція	I	+0,95	0,38
	II	-2,21	
	III	-3,65	
РДС (при народженні)	I	+5,44	0,35
	II	+1,04	
	III	-1,11	
Введення екзогенного сурфактанту	Ні	+1,90	0,08
	Так	-0,37	
Стать дитини	Чоловіча	-0,05	0,00
	Жіноча	+0,07	

Таблиця 3

Алгоритм прогнозування перебігу БЛД в дітей у віці 3 років

Показник	Градація показника	ПК	ї
Частота бронхообструкцій у віці 3-х років	0 – 1 раз на 3 місяці 1 раз на 1–2 місяці ≥ 2 раз на місяць	+5,75 –4,67 –15,09	3,35
Стійкі хрипи у легенях у віці 3-х лет.	Так Ні	–11,80 +0,49	2,88
Важкість БЛД у віці 6 міс.	I II III	+4,08 –3,84 –9,07	2,56
Оксигенотерапія, днів	≤ 40 > 40	+6,18 –3,04	2,00
Довжина тіла, см	≤ 38 > 38	–1,80 +7,46	1,46
Загальна тривалість ШВЛ, днів	≤ 30 > 30	+3,78 –3,16	1,28
ШВЛ, нормовентиляція, днів	≤ 21 > 21	+3,78 –3,16	1,26
Задишка поза загостренням	Так Ні	–5,16 +1,94	1,10
Маса тіла при народженні, гр	≤ 1200 > 1200	–1,70 +5,80	1,09
ШВЛ ВЧО, днів	≤ 7 > 7	+6,73 –10,83	0,94
Перивентрикулярна лейкомаляція	I II III	+1,29 –2,08 –6,73	0,85
ШВЛ із жорсткими параметрами, днів	≤ 10 > 10	+3,24 –4,97	0,66
Інвалідність (ДЦП, порушення слуху, зору)	Так Ні	–3,21 +1,72	0,62
Шлях розродження	Кесарів розтин, абс. Per vias nat., абс.	+2,00 –2,78	0,62
Окружність грудної клітини, см	≤ 22 23–24 25–27 > 27	–1,86 +1,72 +1,54 +5,40	0,56
Термін гестації, тиж.	≤ 29 > 29	–1,17 +3,94	0,52
Стан артеріальної протоки	Закрився самостійно ГНЗ ВАП Хір. закриття ВАП	+1,90 –1,01 –0,42	0,22
РДС (при нароежні)	I II III	+4,73 –0,04 –0,44	0,18
Койко/днів	≤ 40 > 40	+1,96 –0,29	0,07
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині життя	≤ 4 5–6 > 6	+0,38 –0,34 +2,07	0,05
Введення екзогенного сурфактанту	Ні Так	+1,54 –0,31	0,05
Стать дитини	Чоловіча Жіноча	–0,41 +0,70	0,03

Аналіз алгоритмів прогнозу перебігу БЛД у віці 6-и місяців, 1-го і 3-х років показав, що рангове місце і інформативна значущість чинника, що впливає на перебіг БЛД, з віком дитини змінюються, але основні тенденції значущості цих факторів у цілому зберігаються протягом перших трьох років життя.

Таким чином, на повіковий перебіг та результат БЛД істотно впливає цілий комплекс постнатальних факторів, що дозволяє використовувати їх для розробки високонадійних критеріїв прогнозування перебігу БЛД. Встановлення діа-

гностичних порогів для алгоритмів, що визначають характер перебігу і результат БЛД, дозволяє зробити розробку прогностичних сценаріїв, що включають індивідуальні особливості кожної конкретної дитини у різні вікові періоди, що сприяє індивідуалізації катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей.

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

Джерела фінансування: Самофінансування.

Література

1. Гублер ЕВ, Генкин АА. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Львов: Медицина; 1973. 144с.
2. Клименко ТМ, Агашков ВС. Новое в дефиниции патогенеза бронхолегочной дисплазии у новорожденных. Здоровье ребенка. 2011;1(28):115-20.
3. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312с.
4. Сороколат ЮВ, Клименко ТМ, Голубова МА. К вопросу эффективных моделей перинатальных центров. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2012;3:5-7.
5. Сороколат ЮВ. Способы прогноза течения бронхолегочной дисплазии у детей в возрасте года. Scientific Journal «ScienceRise». 2015;12(3):56-9. doi: 10.15587/2313-8416.2015.57089
6. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr. 2017;181:12-28. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082
7. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. J Clin Med. 2017;6(1):4 doi: 10.3390/jcm6010004.
8. Kindler A, Seipolt B, Heilmann A, Range U, Rüdiger M and Hofmann SR. Development of a Diagnostic Clinical Score for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. Front Pediatr. 2017;5:280. doi: 10.3389/fped.2017.00280
9. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. Curr Opin Pediatr. 2013;3:29-37. doi:10.1097/MOP.0b013e3283660a3f6
10. Turnbull A, Balfour-Lynn IM. Recent advances in paediatric respiratory medicine. Arch Dis Child. 2016;101:193-7. doi: 10.1136/archdischild-2014-307212

СПОСОБЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Ю.В.Сороколат, Т.М. Клименко, О.Ю. Карпетян

Харьковская медицинская академия
последипломного образования
(г. Харьков, Украина)

Резюме. Внедрение современных технологий выхаживания недоношенных детей привели к улучшению выживаемости недоношенных новорожденных и, вместе с тем, к увеличению частоты бронхолегочной дисплазии (БЛД). Своевременная диагностика и прогнозирование течения БЛД позволяет улучшить качество жизни пациента и его семьи.

Цель работы – определить эффективность прогнозирования сценариев течения БЛД на основе результатов изучения факторов, детерминирующих характер ее течения в зависимости от ремоделирования гемодинамики, связанной с состоянием артериального протока у недоношенных детей с перинатальной патологией в течение первых 3-х лет жизни.

Материалы и методы. Проанализированы наблюдения за 146 детьми с БЛД с периода новорожденности до 3-х летнего возраста. Изучался характер влияния постнатальных факторов, в том числе, состояние артериального протока, на динамику течения БЛД в возрасте 6 мес., 1-го и 3-х лет.

THE METHODS OF PROGNOSIS OF COURSE OF THE BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA DEPEND ON THE STATUS OF DUCTUS ARTERIOSUS IN CHILDREN AT EARLY AGE

Yu.V. Sorokolat, T.M. Klymenko, O.Yu. Karapetyan

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate
Education
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. The introduction of modern technologies for the care of premature babies has led to an improvement in the survival rate of premature infants and, at the same time, to an increase in the frequency of bronchopulmonary dysplasia (BPD). Timely diagnosis and prognosis of BPD can improve the quality of life of patients and their families.

The aim of work is to determine the effectiveness of forecasting course of the BPD scenarios based on the results of studying the factors determining the nature of its course depending on the remodeling of hemodynamic associated with the state of the ductus arteriosus in premature infants with perinatal pathology during 3 years of life.

Materials and methods. Analyzed observations of 146 children with BPD from the neonatal period up to 3 years of age. Studied the nature of the impact of postnatal factors including the condition of the ductus arteriosus, the dynamics of the flow of BPD at the age of 6 months., 1 and 3 years.

Результаты и их обсуждение. С помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмана выявлена прямая корреляционная связь между тяжестью течения БЛД в возрасте 6 месяцев жизни и необходимостью хирургического закрытия открытого артериального протока (ОАП) в периоде новорожденности ($k = 0,19$; $p = 0,022$), а также, между тяжестью течения БЛД в возрасте 3 лет жизни и наличием гемодинамически незначимого ОАП, сохраняющегося позже периода новорожденности ($k = 0,18$; $p = 0,031$). С помощью неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина были определены предикторы повозрастных ходов и результатов БЛД и составлены алгоритмы прогнозирования тяжести течения БЛД в возрасте 6 мес., 1 года и 3-х лет. Апробация надежности алгоритмов показала, что в каждой из возрастных групп правильные диагнозы составили 94,3, 91,5 и 90,3 %, неопределенные – 4,3, 6,7 % и 7,4 %, а ошибочные – 1,4, 1,8 и 2,3 % случаев соответственно при 95 % уровне надежности всех трех алгоритмов.

Выводы. На повозрастной ход и результат БЛД существенно влияет целый комплекс постнатальных факторов. Алгоритмы определения течения и исхода БЛД позволяют провести разработку прогностических сценариев, включающих индивидуальные особенности каждого конкретного ребенка в разные возрастные периоды, способствует индивидуализации катamnестического наблюдения недоношенных детей.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия; прогнозирование течения БЛД; открытый артериальный проток.

Контактна інформація:

Клименко Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувача кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти (м. Харків, Україна)

Контактна адреса: вул. Амосова, 58, ХМАПО, г. Харків, 61176, Україна

Контактний телефон: +380675703525

E-mail: klimenko57.t@gmail.com; klimenko.t@inbox.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-3698-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6701325386>

Контактная информация:

Клименко Татьяна Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (г. Харьков, Украина)

Контактный адрес: ул. Амосова, 58, ХМАПО, г. Харьков, 61176, Украина

Контактный телефон: +380675703525

E-mail: klimenko57.t@gmail.com; klimenko.t@inbox.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-3698-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6701325386>

Discussions. Using the non-parametric correlation analysis of Spearman, a direct correlation was found between the severity of BPD at the age of 6 months of life and the need for surgical closure of patent ductus arteriosus (PDA) in the neonatal period ($k = 0.19$; $p = 0.022$) and between the severity of BPD at the age of 3 years and the presence of hemodynamically insignificant PDA after the neonatal period ($k = 0.18$; $p = 0.031$). Using a non-uniform Wald-Genkin sequential procedure, predictors of age and age for BPD were determined and algorithms were developed for predicting the severity of BPD at the age of 6 months, 1 year, and 3 years. Testing the reliability of the algorithms showed that in each of the age groups, the correct diagnoses were 94,3 % – 91,5 % – 90,3 %, uncertain – 4,3 % – 6,7 % – 7,4 %, and erroneous – 1,4 % – 1,8 % – 2,3 % of cases, respectively. at 95 % level of reliability of all three algorithms.

Conclusions. The whole complex of postnatal factors significantly influences the age-related course and outcome of BPD. The algorithms for determining the course and outcome of BPD allow the development of prognostic scenarios, including the individual characteristics of each individual child at different age periods, contributes to the individualization of follow-up observation of premature babies.

Key words: Bronchopulmonary Dysplasia; Prognosis of BPD; Patent Ductus Arteriosus.

Contact Information:

Klymenko Tetiana – MD, Professor, Head of Neonatology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkov, Ukraine)

Contact address: Amosov str. 58, КМАРЕ, 61176, Kharkov, Ukraine

Contact Phone: +380675703525

E-mail: klimenko57.t@gmail.com; klimenko.t@inbox.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-3698-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6701325386>

УДК 616.617-002-022-07-085.28-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.4

**В. В. Безрук, Т. О. Безрук,
О. С. Годованець, С. В. Юрнюк,
М. І. Веля, Б. П. Сенюк**

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

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА,
ВІКОВІ, ГЕНДЕРНІ ТА АДМІНІСТРАТИВНО-
ТЕРИТОРІАЛЬНІ ВІДМІННОСТІ
ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ
У ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ
ТА ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ
АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме

Вступ. Інфекція сечових шляхів (ІСШ) зберігає свою актуальність в клінічній медичній практиці через поширеність патології як серед дорослого населення, так і у дітей. Емпіричний вибір антибактеріальної терапії стає дедалі складним, а сам факт призначення антибактеріального препарату не завжди є клінічно виправданим.

Мета дослідження. Вивчити регіональні особливості уропатогенів – збудників ІСШ серед дитячого населення Чернівецької області.

Матеріали та методи дослідження. Вивчено сучасну етіологічну структуру уропатогенів – збудників інфекцій сечових шляхів серед дитячого населення Чернівецької області – впродовж 2009-2016 рр. Проведено бактеріологічне дослідження зразків сечі 3089 дітей (0-18 р. включно) Чернівецької області; визначено регіональний спектр чутливості до антибактеріальних препаратів серед основних груп збудників інфекцій сечових шляхів у дітей; проаналізовано вікові, гендерні та адміністративно-територіальні відмінності у дитячого населення регіону.

Результати дослідження. Виявлені вікові, гендерні та адміністративно-територіальні особливості етіологічної структури збудників інфекцій сечової системи та їхньої антибіотикорезистентності (зниження до препаратів патогенетичної терапії лікування інфекцій сечових шляхів, а саме, до напівсинтетичних пеніцилінів – амоксицилін / клавуланат – $\chi^2=7,694, p < 0,01$; цефалоспоринів II-III покоління: цефуроксим – $\chi^2=4,807, p < 0,01$; цефтазидім – $\chi^2=15,07744, p < 0,01$; цефтриаксон – $\chi^2=5,633, p < 0,01$; цефепім – $\chi^2=12,971, p < 0,01$; цефоксітин – $\chi^2=20,940, p < 0,01$ та препаратів фторхінолонового ряду: офлоксацин – $\chi^2=6,023, p < 0,01$; ципрофлоксацин – $\chi^2=5,876, p < 0,01$; левофлоксацин – $\chi^2=4,338, p < 0,01$) у дитячого населення Чернівецької області повинні враховуватися для покращення якості надання медичної допомоги лікувально-профілактичними закладами всіх рівнів надання медичної допомоги.

Висновки. У дітей з інфекціями сечових шляхів, що проживають у Чернівецькій області, слід виважено підходити до емпіричного вибору патогенетичної терапії – антибіотиків, представників напівсинтетичних пеніцилінів, цефалоспоринів II-III поколінь та препаратів фторхінолонового ряду, як стартової антибактеріальної терапії, у зв'язку із підвищенням регіональної антибіотикорезистентності уропатогенів до цих препаратів. Подальшу корекцію антибактеріальної терапії інфекцій сечових шляхів слід проводити враховуючи дані регіонального моніторингу щодо антибіотикорезистентності основних груп уропатогенів, що циркулюють серед дитячого населення області. При неускладненій інфекції сечових шляхів у дітей доцільно уникати застосування антибіотиків широкого спектра дії і використовувати для лікування і профілактики альтернативні заходи – антибактеріальні препарати рослинного походження або використання спеціалізованих урологічних вакцин.

Ключові слова: інфекція сечових шляхів; антибіотикорезистентність; антибактеріальна терапія.

Вступ

Інфекція сечових шляхів (ІСШ) зберігає свою актуальність в клінічній медичній практиці через поширеність патології: посідає 3–4 місце у структурі загальної захворюваності як серед дорослого населення, так і у дітей [2, 4-6, 8, 9]. Емпіричний вибір антибактеріальної терапії стає дедалі складним через відсутність централізованого моніторингу чутливості уропатогенів в Україні та, взагалі, сам факт призначення антибіотика не завжди є клінічно виправданим [1].

Мета і завдання дослідження

Вивчити регіональні особливості уропатогенів – збудників ІСШ серед дитячого населення Чернівецької області.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено сучасну етіологічну структуру уро-

патогенів – збудників ІСШ серед дитячого населення Чернівецької області – впродовж 2009-2016 рр., проведено клініко-лабораторне обстеження 3089 дітей (0-18 р. включно) Чернівецької області; визначено регіональний спектр чутливості до антибактеріальних препаратів серед основних груп збудників ІСШ у дітей; проаналізовано вікові, гендерні та адміністративно-територіальні відмінності у дитячого населення регіону.

З метою регіонального моніторингу етіологічної структури уропатогенів – збудників ІСШ та їх антибіотикорезистентності серед дитячого населення регіону (перший етап дослідження) впродовж 2009-2013 рр. проведено скринінг зразків сечі 2432 дітей-пацієнтів (0-18 р. включно) лікувальних закладів Чернівецької області, які обстежувалися з метою верифікації ІСШ: 793 (32,61 %) хлопчиків та 1639 (67,39 %) дівчат. Серед обсте-

жених частка дітей раннього віку (до 3 років) складала 25,99 %, дошкільного (4 - 6 років) – 24,84 %, шкільного (7 - 14 років) – 36,47 % і підлітків (15 - 18 років) – 12,70 % відповідно.

Динаміку та оцінку можливих змін у регіональній етіологічній структурі та антибіотикорезистентності основних груп уропатогенів проводили впродовж 2014-2016 рр. – клініко-лабораторне обстеження 657 дітей (другий етап дослідження): 482 (73,36 %) пацієнти дитячого віку з ІСШ – основна група (у т.ч. з гострим тубулоінтерстиціальним (тубулоінтерстиціальним) нефритом (№10) – 262 пацієнти; хронічним тубулоінтерстиціальним (тубулоінтерстиціальним) нефритом (№11) – 161 пацієнт; хронічним обструктивним пієлонефритом (№ 11.1) – 38 пацієнтів; гострим циститом (№ 30.0) – 10 пацієнтів; хронічним циститом (№ 30.1) – 11 пацієнтів) та 175 (26,64 %) пацієнти із неінфекційними захворюваннями сечовидільної системи – група порівняння (№ 00 гострий нефротичний синдром (№ 00) – 52 пацієнти; хронічний нефротичний синдром (№ 03) – 34 пацієнти; нефротичний синдром (№ 04) – 29 пацієнти; інші ниркові тубуло-інтерстиціальні хвороби (№15) – 10 пацієнтів; хронічна ниркова недостатність (№ 18) – 6 пацієнтів; інші розлади сечовивідної системи (№ 39) – 14 пацієнтів; ортостатична протеїнурія, не уточнена (№ 39.2) – 6 пацієнтів; біль, пов'язаний з сечовипусканням (R 30) – 10 пацієнтів; тенезми сечового міхура (R 30.1) – 10 пацієнтів; нетримання сечі не уточнене (R 32) – 4 пацієнти).

Бактеріологічні дослідження зразків сечі – родова та видова ідентифікація виділених штамів здійснювалась загальноприйнятими у клінічній мікробіології методами. Антибіотикочутливість штамів бактерій визначалася згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [3]. Статистичне опрацювання результатів – оцінювання процентних часток за допомогою кутового перетворення Фішера. Від-

мінності частот у групах оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат (χ^2) Пірсона. За вірогідну вважали різницю за $p < 0,05$ [7].

Дослідження проведені зі збереженням принципів біоетики.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів регіонального скринінгу (2009-2013 рр.) виявив гендерні відмінності у видовому складі уропатогенів ІСШ серед дітей Чернівецької області – у дітей дошкільного ($n=105$, t -критерій Стюдента 2,20; $p < 0,05$) та шкільного віку ($n=113$, t -критерій Стюдента 2,36; $p < 0,05$) жіночої статі частіше виділяються представники родини Enterobacteriaceae; у дітей дошкільного віку чоловічої статі – бактерії роду протей ($n=34$, t -критерій Стюдента 2,80; $p < 0,01$). У дітей із хронічним перебігом ІСШ виявлено статистично вірогідне ($61,3 \pm 5,6$ %; $p < 0,01$) зменшення частоти виділення збудників родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) та збільшення частоти виділення протей ($18,7 \pm 4,5$ %; $p < 0,01$) та псевдомонад ($13,3 \pm 3,9$ %; $p < 0,01$) у міських дітей жіночої статі у порівнянні з їх сільськими однолітками ($82,5 \pm 5,04$ %, $12,3 \pm 4,3$ % та $1,85 \pm 1,7$ % відповідно) (табл. 1).

Під час етапу скринінгового дослідження виділено 655 штамів уропатогенів ІСШ. Для обстеження обох статей найвищий відсоток резистентних штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) виявлені у відношенні до пеніцилінів та тетрациклінів; далі, в порядку зниження відсотку резистентних штамів, знаходяться: цефалоспори першого покоління, левоміцетин, канаміцин, фторхінолони, цефалоспори 2-4-го поколінь. Серед штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які виділені від різних за статтю пацієнтів, найбільш суттєвою виявилась різниця в чутливості до пеніцилінів (ампіцилін, амоксилав – 29,8 % чутливість штамів у хлопчиків проти 31,6 % чутливості у дівчат, $p < 0,01$) та цефалоспоринів (цефазолін – 64,4 % проти 40,1 %, $p < 0,001$).

Таблиця 1

Адміністративно-територіальні відмінності виділення уропатогенів у дітей із хронічним перебігом інфекції сечових шляхів

Групи збудників	Діти (0 – 18 р.)			
	Сільське населення		Міське населення	
	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.
Ентеробактерії (за винятком протей)	82,5 ± 5,04	62,5 ± 9,9	61,3 ± 5,6*	54,6 ± 10,6
Протей	12,3 ± 4,3	20,8 ± 8,3	18,7 ± 4,5*	31,8 ± 9,9
Псевдомонади	1,85 ± 1,7	12,5 ± 6,7	13,3 ± 3,9*	9,1 ± 6,1
Грампозитивні коки	3,5 ± 2,4	4,2 ± 4,0	5,3 ± 2,6	не виділено
Гриби	не виділено	не виділено	1,3 ± 1,3	4,6 ± 4,4

Примітка: * - $p < 0,01$.

Антибіотикочутливість бактерій роду протей, як збудника ІСШ, мала свої особливості: у сечі дівчат визначено достовірно нижчий відсоток резистентних штамів протей у порівнянні з іншими ентеробактеріями до: карбеніциліну ($k=259$, $p < 0,05$); амоксилаву ($k=131$, $p < 0,05$);

офлоксацину ($k=378$, $p < 0,01$); ципрофлоксацину ($k=390$, $p < 0,01$); у хлопців встановлено статистично значущу різницю чутливості між протейми та іншими ентеробактеріями для: карбеніциліну ($k=105$, $p < 0,001$); цефоперазону ($k=100$, $p < 0,001$); цефтриаксону ($k=145$, $p < 0,001$); офлок-

сацину (k=134, p<0,05); ципрофлоксацину (k=145, p<0,05); пефлоксацину (k=103, p<0,05); канаміцину (k=102, p<0,01).

В обстежених дітей жіночої статі з хронічним перебігом ІСШ встановлено закономірності щодо набуття антибіотикорезистентності уропатогенів, представників родини Enterobacteriaceae (за виключенням протея): у віці дитини 0-3 роки – реєструється зменшення чутливості до ампіциліну (28,00 ± 8,98 %; p<0,05), карбеніциліну (40,00 ± 12,65 %; p<0,001), амоксицилаву (20,00 ± 8,16 %; p<0,05), надалі, у дітей 4-6 років відбувається зниження чутливості доофлоксацину (k = 61, t-критерій = 3,04, p<0,01); ципрофлоксацину (k = 61, t-критерій = 3,07, p<0,01); пефлоксацину (k = 29, t-критерій = 3,65, p<0,01), а у віці 7-14 років – до наявної антибіотикорезистентності до антибіотиків пеніцилінового та фторхінолонового рядів (офлоксацину - k = 52, t-критерій = 2,13, p<0,05) приєднуються зниження чутливості до цефалоспоринов, із статистичною вірогідністю для цефокситину (k = 24, t-критерій = 3,52, p<0,01).

За результатами другого етапу (2014-2016 рр.) дослідження нами встановлено достовірну різницю в етіологічній структурі уропатогенів серед пацієнтів дитячого віку із ІСШ: грампозитивні коки – n=75 (15 %), p < 0,05; ентеробактерії – n=125 (25 %), p < 0,01; резидентна мікрофлора – n=97 (19 %),

p < 0,01 у порівнянні з виділенням уропатогенів при неінфекційних захворюваннях сечовидільної системи у дітей регіону: грампозитивні коки – n=14 (8 %); ентеробактерії – n=8 (5 %); резидентна мікрофлора – n=120 (69 %) (табл. 2).

Нами також виявлені адміністративно-територіальні відмінності у етіологічній структурі уропатогенів серед пацієнтів дитячого віку із ІСШ – мешканців міських населених пунктів від їх однолітків, що проживають у сільській місцевості (n=138 (39 %), p < 0,01).

Регіональний моніторинг антибіотикочутливості уропатогенів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протея), як провідного етіологічного агента ІСШ у дитячого населення Чернівецької області, засвідчив негативну динаміку змін антибіотикорезистентності до препаратів патогенетичного лікування ІСШ: групи пеніцилінів (p < 0,01), цефалоспоринов II-III поколінь (p < 0,01) та препаратів фторхінолонового ряду (p < 0,01); наші спостереження не дають підстав стверджувати про збільшення резистентності уропатогену до фторхінолонів, за виключенням левофлоксацину (x²=4,338; p<0,01), але спостерігається достовірна різниця чутливості тетрацикліну – x²=7,277; p<0,01 та доксицикліну – x²=5,309; p<0,01; реєструється регіональне збільшення частки штамів уропатогенів, резистентних імпенему – x²=5,594; p<0,01).

Таблиця 2

Етіологічний спектр уропатогенів у дітей (2014-2016 рр.)

Структура етіологічного спектру виділених уропатогенів	Основна група (n=482)		Група порівняння (n=175)		p
	Абс., n	%	Абс., n	%	
Відсутній ріст	183	37	22	13	p<0,01
Грампозитивні коки	75	15	14	8	p<0,05
Ентеробактерії	125	25	8	5	p<0,01
Грамнегативні неферментуючі бактерії	7	2	5	2	-
Мікроскопічні гриби	11	2	6	3	-
Резидентна мікрофлора	97	19	120	69	p<0,01

Динаміка антибіотикорезистентності уропатогенів роду Proteus, як етіологічного чинника ІСШ, свідчила про негативну тенденцію щодо резистентності штамів Proteus до антибіотиків із групи напівсинтетичних пеніцилінів: ампіцилін – x²=3,420116, p<0,01; карбеніцилін – x²=6,039071, p<0,01; збільшення частки штамів уропатогену, резистентних до імпенему – x²=5,584673, p<0,01 та низьку чутливість до тетрацикліну – x²=10,57719, p<0,01 і доксицикліну – x²=7,456842, p<0,01.

Висновки

У дітей із ІСШ, які проживають у Чернівецькій області, слід виважено підходити до емпіричного вибору патогенетичної терапії – антибіотиків, представників напівсинтетичних пеніцилінів, цефалоспоринов II-III поколінь та препаратів фторхінолонового ряду, як стартової антибактеріаль-

ної терапії у зв'язку із підвищенням регіональної антибіотикорезистентності уропатогенів до цих препаратів. Подальшу корекцію антибактеріальної терапії ІСШ слід проводити враховуючи дані регіонального моніторингу щодо антибіотикорезистентності основних груп уропатогенів, що циркулюють серед дитячого населення області. При неускладненій ІСШ у дітей доцільно уникати застосування антибіотиків широкого спектра дії і використовувати, для лікування та профілактики, альтернативні заходи – антибактеріальні препарати рослинного походження або використання спеціалізованих урологічних вакцин.

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

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Буднік ТВ. Питання раціонального використання антибіотиків у лікуванні інфекції сечових шляхів та стратегія управління антибіотикорезистентністю. Семейная медицина. 2019;1(81):19-24.
2. Захарова ИН, Османов ИМ, Мумладзе ЭБ, Мачнева ЕБ, Тамбиева ЕВ, Бекмурзаева ГБ. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда. Медицинский совет. 2017;19:162-7.
3. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 № 167 [Інтернет]. Київ: МОЗ України, 2007 [цитовано 2019 Сер 29]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07>
4. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
5. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology [Internet]. 2015. [cited 2017 Feb 15]. 86p. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf
6. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. Paediatr Child Health. 2014;19(6):315-2. doi: 10.1093/pch/19.6.315.
7. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 7 ed. Cengage Learning; 2010. 888p.
8. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU guidelines. European urology. 2015;67(3):546-58. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.007.
9. Yilmaz Y, Tekkanat Tazegun Z, Aydin E, Dulger M. Bacterial Uropathogens Causing Urinary Tract Infection and Their Resistance Patterns Among Children in Turkey. Iran Red Crescent Med J [Internet]. 2016 [cited 2019 May 2];18(6):e26610. doi: 10.5812/ircmj.26610. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003060/>

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ВОЗРАСТНЫЕ, ГЕНДЕРНЫЕ И АДМИНИСТРАТИВНО-ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ И ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

*В. В. Безрук, Т. А. Безрук, А. С. Годованец,
С. В. Юрнюк, М. И. Веля, Б. П. Сенюк*

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

Резюме

Вступление. Инфекция мочевых путей сохраняет свою актуальность в клинической медицинской практике из-за распространённости патологии как среди взрослого населения, так и детей. Эмпирический выбор антибактериальной терапии становится все более сложным, а сам факт назначения антибактериального препарата не всегда клинически оправданным.

Цель исследования. Изучить региональные особенности уропатогенов – возбудителей инфекции мочевых путей среди детского населения Черновицкой области.

Материалы и методы исследования. Изучена современная этиологическая структура уропатогенов – возбудителей инфекции мочевых путей среди детского населения Черновицкой области (2009-2016 гг.). Проведено бактериологическое исследование образцов мочи 3089 детей (0-18 лет) Черновицкой области; определён региональный спектр чувствительности к антибактериальным препаратам среди основных групп возбудителей ИМП; проанализированы их возрастные, гендерные и административно-территориальные различия среди детского населения региона.

Результаты исследования. Выявленные

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTIC, AGE, GENDER AND ADMINISTRATIVE TERRITORIAL DIFFERENCES OF URINARY INFECTIONS AMONG THE CHILD POPULATION AND CHOICE OF RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY

*V.V. Bezruk, T.A. Bezruk, A.S. Godovanets,
S.V. Yurnyuk, M.I. Velia, B.P. Senyuk*

Higher State Educational
Institution of Ukraine
"Bukovinian State
Medical University",
Chernivtsi, Ukraine

Summary

Urinary tract infection (UTI) remains relevant in clinical medical practice due to the prevalence of pathology, both among adults and children. The empirical choice of antibiotic therapy is becoming increasingly complicated, and the fact of prescribing an antibacterial drug is not always clinically justified.

Objective. To study the regional characteristics of uropathogens - the causative agents of UTI among the children of the Chernivtsi region.

Materials and methods. The modern etiological structure of uropathogens - UTI pathogens among the children of the Chernivtsi region (2009-2016) was studied. A bacteriological study of urine samples was carried out for 3089 children (0-18 years old) in the Chernivtsi region; the regional spectrum of sensitivity to antibacterial drugs was determined among the main groups of UTI pathogens; their age, gender and administrative-territorial differences among the children's population of the region are analyzed.

Results. Identified age, gender and administrative-territorial features of the etiological structure of the causative agents of urinary tract infections and their antibiotic resistance (decrease in semisynthetic penicillins - amoxicillin / clavulanate $\chi^2=7,694$, $p<0,01$; cephalosporins of the II-III generation:

возрастные, гендерные и административно-территориальные особенности этиологической структуры возбудителей инфекций мочевой системы и их антибиотикорезистентности (снижение к полусинтетическим пенициллинам – амоксициллин / клавуланат – $x^2=7,694$, $p < 0,01$; цефалоспорином II-III поколения: цефуроксим – $x^2=4,807$, $p < 0,01$; цефтазидим – $x^2=15,07744$, $p < 0,01$; цефтриаксон – $x^2=5,633$, $p < 0,01$; цефепим – $x^2=12,971$, $p < 0,01$; цефокситин – $x^2=20,940$, $p < 0,01$ и препаратам фторхинолонового ряда: офлоксацин – $x^2=6,023$, $p < 0,01$; ципрофлоксацин – $x^2=5,876$, $p < 0,01$; левофлоксацин – $x^2=4,338$, $p < 0,01$) у детского населения Черновицкой области должны учитываться для улучшения качества оказания медицинской помощи лечебно-профилактическими учреждениями всех уровней оказания медицинской помощи.

Выводы. У детей с инфекцией мочевых путей, проживающих в Черновицкой области, следует взвешенно подходить к эмпирическому выбору патогенетической терапии – антибиотиков, представителей групп полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов II-III поколений и препаратов фторхинолонового ряда, в качестве стартовой антибактериальной терапии в связи с повышением региональной антибиотикорезистентности уропатогенов к этим препаратам. Дальнейшую коррекцию антибактериальной терапии ИМП следует проводить учитывая данные регионального мониторинга антибиотикорезистентности основных групп уропатогенов, циркулирующих среди детского населения области. При неосложнённой ИМП у детей целесообразно избегать применения антибиотиков широкого спектра действия и использовать для лечения и профилактики альтернативные меры – антибактериальные препараты растительного происхождения или использовать специализированные урологические вакцины.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей; антибиотикорезистентность; антибактериальная терапия.

Контактна інформація:

Безрук Володимир Володимирович – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна)
Контактна адреса: вул. Буковинська, буд.4, м. Чернівці, 58022, Україна
Контактний телефон: +380509013635
e-mail: vvladimirbezruk@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

Контактная информация:

Безрук Владимир Владимирович – к.мед.н., доцент, доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).
Контактный адрес: ул. Буковинская, дом 4, г. Черновцы, 58022, Украина
Контактный телефон: +380509013635
e-mail: vvladimirbezruk@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

Contact Information:

Bezruk Volodymyr – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, neonatology and perinatology of medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)
Contact address: Bukovinskaya, 4, Chernivtsi, 58022, Ukraine
e-mail: vvladimirbezruk@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

© В. В. Безрук, Т. О. Безрук, О. С. Годованець, С. В. Юрнюк, М. І. Веля, Б. П. Сенюк, 2019

© V.V. Bezruk, T.A. Bezruk, A.S. Godovanets, S.V. Yurnyuk, M.I. Velia, B.P. Senyuk, 2019

Надійшло до редакції 12.05.2019 р.
 Підписано до друку 11.08.2019 р.

УДК: 617.55-002.3-003.2-053.2-089-07-084
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.5ТЕРМОМЕТРИЧНА ПАНЕЛЬ ПЕРЕДНЬОЇ
ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ ТА ПРОГНОСТИЧНИЙ
АКСИЛЯРНО-АБДОМІНАЛЬНИЙ КОЕФІЦІЄНТ

В.Ф. Рибальченко*, Ю.Г. Демиденко**

Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України*

(м. Київ, Україна)

КЛПЗ «Чернігівська обласна дитяча лікарня»**

(м. Чернігів, Україна)

Резюме. Ускладнення гострого апендициту в дітей – інфільтрати, абсцеси та перитоніт – лишаються актуальними у дитячій хірургії, оскільки їх важко діагностувати та вони мають особливості клінічного перебігу. Врешті вони складають до 75% хворих хірургічних відділень, котрим проводяться ургентні оперативні втручання. На апендикулярний перитоніт припадає до 28% дітей із пізнім зверненням по медичну допомогу.

Крім того, незважаючи на новітні технології, у 20% пацієнтів гострий апендицит не встановлюється вчасно і, як наслідок, – розвиток ускладнень. Апендикулярний інфільтрат діагностується від 0,2% до 14,6% випадків. Периапендикулярний абсцес фіксують у хворих від 1,5% до 12,6%. Гнійне запалення великого сальника при деструктивній формі апендициту діагностується у 30% хворих у віці до 7 років і у 70% пацієнтів старших за 7 років.

На післяопераційні інфільтрати й абсцеси черевної порожнини припадає від 1,1% до 10,5% пацієнтів від загальної кількості з обмеженими формами перитоніту та до 40,3% хворих із загальним перитонітом, як ускладнення післяопераційний інфільтративний оментит виникає у пацієнтів від 0,02% до 4,52%.

У діагностиці важливе значення відводиться локалізації, причинам розвитку інфільтратів, абсцесів черевної порожнини у дітей.

Описуване в керівництвах з хірургії першої половини ХХ століття «розм'якшення» пухлиноподібного утворення на сьогодні практично не зустрічається. Обмацування щільного малорухливого інфільтрату навіть під час операції не дозволяє точно судити про органно-тканинний склад та наявність абсцедування. Традиційні лабораторні дані не є специфічними для діагностики внутрішньочеревних інфільтратів та абсцесів. Вони характеризують наявність запального процесу і деякою мірою інтенсивність запалення.

В останні роки серед систем медичної візуалізації гнійно-септичних вогнищ та контролю перебігу післяопераційного періоду займає своє місце дистанційна інфрачервона термометрія.

Всупереч застосуванню сучасних методів діагностики та лікування спостерігаються стабільні показники летальності – від 0,2 до 0,4%, а при апендикулярному перитоніті на них припадає від 0,7 до 23%.

Таким чином, із наведених вище відомостей випливає, що на сучасному етапі на ранніх стадіях формування інфільтратів та абсцесів черевної порожнини у дітей достовірна верифікація утруднена.

Мета дослідження: удосконалення діагностики та лікування інфільтратів, абсцесів черевної порожнини у дітей.

Матеріали та методи дослідження. В основу роботи покладено аналіз результатів термометрії передньої черевної стінки 33 пацієнтів з інфільтратами та абсцесами черевної порожнини, в яких застосовувалась дистанційна інфрачервона термометрія. До групи порівняння увійшло 70 дітей, які були шпиталізовані в хірургічне відділення з підозрою на гострий апендицит. Вік пацієнтів складав від 5 до 17 років ($10,21 \pm 0,37$ років).

При визначенні температури передньої черевної стінки пацієнти перебували в горизонтальному положенні на ліжку з відкритою черевною стінкою. Після адаптації шкіри до навколишнього мікроклімату протягом 10 хвилин, при температурі навколишнього середовища $19-22^\circ\text{C}$, натцесерце та зі спорожненням сечовим міхуром. За даними наукової літератури, температура передньої черевної стінки, за відсутності осередку запалення, становить $34,2-34,6^\circ\text{C}$.

Локальну температуру передньої черевної стінки вимірювали в 26 точках, розташованих на площині, утворюючій панель передньої черевної стінки, в місцях перетину під прямим кутом 5 вертикальних та 6 горизонтальних ліній, починаючи з верхніх відділів справа на ліво.

Результати. Результати термометрії показали варіабельність температури передньої черевної стінки у дітей – різні показники як при первинних, так і вторинних інфільтратах, абсцесах черевної порожнини.

Середня температура передньої черевної стінки у дітей без хірургічної патології, згідно з даними вимірювання в точках термометричної панелі, становила $34,25 \pm 0,05^\circ\text{C}$. Середня аксилярна температура складала $36,65 \pm 0,01^\circ\text{C}$. Прогностичний аксилярно-абдомінальний коефіцієнт (ПААК) у даній групі пацієнтів був на рівні $2,43 \pm 0,07^\circ\text{C}$.

У пацієнтів з інфільтратами та абсцесами черевної порожнини ПААК мав значення $1,16 \pm 0,06^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ – зсув вліво, у максимальній точці гіпертермії ($39,16 \pm 0,14^\circ\text{C}$) на термометричній панелі передньої черевної стінки. При первинних інфільтратах черевної порожнини – $-0,82 \pm 0,08^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ та $38,9 \pm 0,47^\circ\text{C}$, ПАЧП – $-1,25 \pm 0,05^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ та $39,28 \pm 0,14^\circ\text{C}$. У пацієнтів при розвитку ВІЧП – $-0,5^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ та $37,9^\circ\text{C}$ (одне спостереження), а за умов розвитку ВАЧП – $-1,57 \pm 0,21^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ та $39,45 \pm 0,28^\circ\text{C}$. Даний показник вказує на осередок запалення та визначає межі поширення запального процесу в черевній порожнині.

Висновки. У післяопераційному періоді визначення ПААК надало можливість у 33,3% пацієнтів своєчасно коригувати лікування та запобігти розвитку післяопераційних інфільтратів та абсцесів, при відсутності УЗД ознак осередку запалення.

Ключові слова: термометрична панель; прогностичний аксилярно-абдомінальний коефіцієнт; діти; інфільтрати і абсцеси черевної порожнини.

Вступ

Ускладнення гострого апендициту у дітей – інфільтрати, абсцеси та перитоніт – лишаються актуальними у дитячій хірургії, оскільки їх важко діагностувати та вони мають особливості клінічного перебігу [8]. Врешті, вони складають до 75% хворих хірургічних відділень, яким проводяться ургентні оперативні втручання. На апендикулярний перитоніт припадає до 28% дітей із пізнім зверненням по медичну допомогу [1, 11, 14]. Крім того, незважаючи на розвиток новітніх технологій, у 20% пацієнтів гострий апендицит не встановлюється вчасно, що сприяє розвитку ускладнень [2, 6].

Деструктивні форми гострого апендициту виявляються у 76% випадків, із яких у 43% хворих – перфорації апендикулярного відростка, що призводить до розвитку інфільтратів та абсцесів черевної порожнини. Апендикулярний інфільтрат діагностується, за певними спостереженнями, від 0,2% до 14,6% випадків, інші дослідження вказують на поєднання периапендикулярного абсцесу з вільним гнійним вмістом у черевній порожнині, що складає до 3,2% клінічних випадків. Периапендикулярний абсцес фіксують у 1,5% - 12,6% хворих. Гнійне запалення великого сальника при деструктивній формі апендициту діагностується у 30% хворих у віці до 7 років і у 70% пацієнтів старших за 7 років.

Післяопераційні інфільтрати та абсцеси черевної порожнини діагностуються у 1,1% - 10,5% дітей від загальної кількості пацієнтів з обмеженими формами перитоніту та до 40,3% хворих із загальним перитонітом. Післяопераційний інфільтративний оментит виникає у 0,02% - 4,52% пацієнтів [9].

У діагностиці інфільтратів та абсцесів черевної порожнини у дітей важливе значення відводиться їх локалізації та причинам розвитку [3, 13].

Достовірною діагностичною ознакою «обмеженого» перитоніту вважають визначення під час пальпації запальної пухлини. Однак виявити пухлиноподібне утворення в черевній порожнині в ранні терміни захворювання через м'язевий дефанс неможливо, у зв'язку з чим рекомендують огляд під час медикаментозного сну. Відмічається притуплення перкуторного звуку в ділянці інфільтрату або осумкованого гнійника. При ретроцекальному, міжпетельному і підпечінковому розташуванні запальні утворення найчастіше не пальпуються, а при піддіафрагмальному і тазовому – визначаються через передню черевну стінку тільки при дуже великих розмірах. Для діагностики тазових утворень всі автори рекомендують пальцеве ректальне дослідження [2].

«Розм'якшення» пухлиноподібного утворення, що описується в хірургічних керівництвах першої половини ХХ століття, на сьогодні практично не зустрічається. Пальпація щільного малорухливого інфільтрату навіть під час операції не дозволяє точно судити про органно-тканний склад та наявність абсцедування. Традиційні лабораторні дані не є специфічними для діагностики внутрішньо-черевних інфільтратів та абсцесів. Вони характеризують наявність будь-якого запального процесу і деякою мірою інтенсивність запалення [3].

Одним із методів діагностики інфільтратів та

абсцесів черевної порожнини є ультразвукове дослідження. На даний час думка спеціалістів про ефективність ультразвукового дослідження висловлюється неоднозначно [9, 10]. При визначенні інформативності необхідно враховувати можливість отримання хибнопозитивних і хибнонегативних результатів при УЗД, особливо на ранніх стадіях первинного захворювання та в ранньому післяопераційному періоді. Отже, потрібний ретельний аналіз та оцінка всієї сукупності даних, що отримані у результаті обстеження хворого.

З появою спірального сканування, а потім і багат шарової комп'ютерної томографії (КТ), зросла частота використання комп'ютерної томографії. Технічно метод забезпечив суттєве збільшення діагностичних можливостей, що підвищило точність і діагностичну достовірність КТ. За повідомленнями ряду авторів, діагностична цінність застосування методу рентгенівської КТ у діагностичному алгоритмі інфільтратів та абсцесів черевної порожнини у дітей сягає 95%.

Для діагностики абсцесів та інфільтратів черевної порожнини у дітей було запропоновано багато інших діагностичних методів – електроміографія передньої черевної стінки, контактна теплографія, теплобачення. Жоден з цих методів не отримав повноцінного використання у практичній роботі і не засвідчив істотного впливу на діагностику внутрішньочеревних інфільтратів та абсцесів. В останні роки серед систем медичної візуалізації гнійно-септичних вогнищ та контролю перебігу післяопераційного періоду займає певне місце дистанційна інфрачервона термометрія [4, 5, 7, 12].

Всупереч застосуванню сучасних методів діагностики та лікування спостерігаються стабільні показники летальності – від 0,2 до 0,4%, а при апендикулярному перитоніті – від 0,7 до 23%.

Таким чином, із наведених вище відомостей випливає, що на сучасному етапі на ранніх етапах формування інфільтратів та/чи абсцесів черевної порожнини у дітей достовірна верифікація є утрудненою.

Мета і завдання дослідження

Удосконалення діагностики та лікування інфільтратів та абсцесів черевної порожнини у дітей.

Матеріали та методи дослідження

При визначенні температури передньої черевної стінки пацієнти перебували в горизонтальному положенні на ліжку з відкритою черевною стінкою; після адаптації шкіри до навколишнього мікроклімату протягом 10 хвилин, при температурі навколишнього середовища 19–22°C, натше-серце та зі спорожненим сечовим міхуром. За даними наукової літератури, температура передньої черевної стінки, за відсутності осередку запалення, становить 34,2–34,6°C.

Вимірювання проводили за допомогою серійного дистанційного інфрачервоного термометра СЕМ®-ThermoDiagnostics (2009 р.) ЗАТ «СЕМ Технолоджи» (Росія), IR-805 FLUS компанії Flus Technology (Китай), розташовуючи датчик пристрою в центрі та на 5 см довкола від поверхні обраних орієнтирів. Водночас дотримувались умов

вимірювання локальної температури передньої черевної стінки у дітей, так, оскільки за надто тривалої адаптації передньої черевної стінки або зміни положення тіла можлива втрата «термометричного вікна».

Локальну температуру передньої черевної стінки вимірювали у 26 точках, розташованих на площині, утворюючі панель передньої черевної стінки, в місцях перетину під прямим кутом 5 вертикальних та 6 горизонтальних ліній, починаючи з верхніх відділів справа на ліво. Вертикальні лінії: I лінія розташована з латерального краю правого прямого м'яза живота; II лінія – з медіального краю правого прямого м'яза живота; III лінія – посередній лінії живота; IV лінія – з медіального краю лівого прямого м'яза живота; V лінія – з латерального краю лівого прямого м'яза живота. У подальшому передня черевна стінка розділена на три ділянки: епігастрія (А), мезогастрія (В) і гіпогастрія (С). Кожна з них має по дві горизонтальні лінії виміру температури. Ділянка А (епігастрія) містить лінії I та II. I лінія проходить по краю реберних дуг та має три заміри температури, по

серединній лінії та з медіального краю двох прямих м'язів черевної стінки; II лінія розташована на 3 см нижче реберної дуги та має п'ять замірів температури. Ділянка В (мезогастрія) містить лінії III та IV та має п'ять замірів температури по кожній лінії. III лінія розташована на 3 см вище від пупка, а IV лінія розташована на рівні пупка. Ділянка С (гіпогастрія) містить лінії V та VI та має 8 ділянок вимірювання температури. Так V лінія розташована на 3 см нижче від пупка і має 5 замірів, а VI лінія – на 3 см вище від лона та має три заміри по серединній лінії та з медіального краю двох прямих м'язів живота.

Таким чином, встановлена та відображена температура в 26 ділянках передньої черевної стінки є прообразом рівної термометричної панелі передньої черевної стінки для вимірювання локальної температури у дітей з інфільтратами та абсцесами апендикулярного походження як первинних, так і вторинних. Схематично представлена передня черевна стінка з виділеними ділянками та місцями дослідження місцевої відображеної температури черевної порожнини (рис. 1).

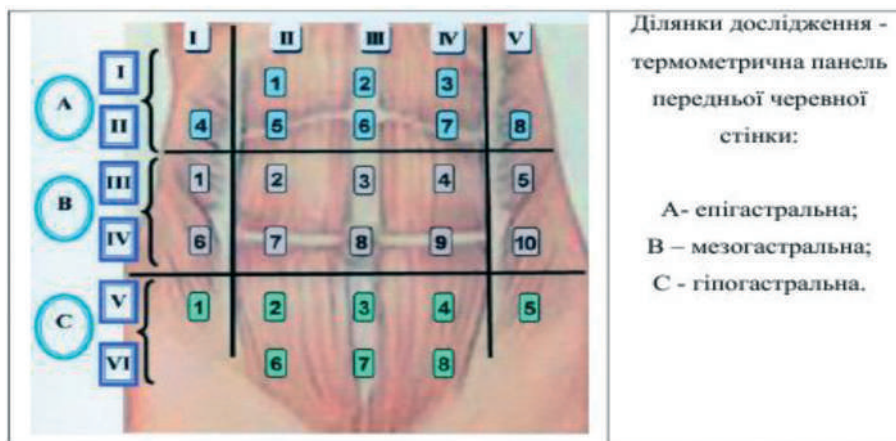


Рис. 1. Розташування проєкції точок на термометричній панелі передньої черевної стінки для вимірювання локальної температури у дітей

Проводячи дослідження, встановили дані середньої загальної температури хворих дітей на апендикулярні ускладнення та локальні дані в проєкції точок на термометричній панелі передньої черевної стінки, що стали основою для порівняння (співвідношення) даних і визначенням так званого прогностичного аксиларно-абдомінального коефіцієнту (ПААК). В основу ПААК входить порівняння середньої аксиларної температури з максимальною та мінімальною температурою в ділянках, визначених на термометричній панелі передньої черевної стінки.

В основу роботи покладено аналіз результатів термометрії передньої черевної стінки 33 пацієнтів з інфільтратами та абсцесами черевної порожнини, в яких застосовувалась дистанційна інфрачервона термометрія, з метою діагностики вогнища запалення та для прогнозування перебігу післяопераційного періоду. До групи порівняння увійшло 70 дітей, які були шпиталізовані в хірургічне відділення з підозрою на гострий апендицит. Вік пацієнтів складав від 5 до 17 років (10,21±0,37 років). За статевими характеристиками, будовою тіла групи були рівнозначні.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їх опікунів).

У роботі використані загальноприйняті методи статистичної обробки даних медико-біологічних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідженнями встановлено, що під час гнійно-запального процесу в черевній порожнині температура підвищується і віддзеркалюється на поверхню тіла – передню черевну стінку. Встановлено, що чим ближче до поверхні розташований патологічний осередок запалення, тим більш виражені локальні температурні зміни. Для діагностики поширення гнійного вмісту по фланках та карманах черевної порожнини є також інформативним методом. У цьому випадку встановлено підвищення температури в декількох точках на термометричній панелі. Встановлено під час дослідження, що локальна гіпертермія є першим

інформативним джерельцем негараздів у черевній порожнині, вона випереджає інші інформативні методи, як УЗД черевної порожнини. Локально підвищена температура з відображенням на передній черевній стінці за неадекватної санації спостерігалась від першого дня операції у тих хворих, які в подальшому мали вторинні (післяопераційні) інфільтрати та абсцеси.

Під час перебігу гнійно-запального процесу черевної порожнини поряд з підвищенням локальної абдомінальної температури, як правило, підвищується і загальна температура тіла. Загальновідомим постулатом є дані, що аксилярна (підпахвова) температура праворуч та ліворуч є різною. Таким чином, за літературними та нашими дослідженнями, середня аксилярна температура

складала $36,65 \pm 0,01^\circ\text{C}$.

Результати термометрії показали варіабельність температури передньої черевної стінки у дітей – різні показники як при первинних, так і вторинних інфільтратах, абсцесах черевної порожнини.

Середня температура передньої черевної стінки у дітей без хірургічної патології, згідно з даними вимірювання в точках термометричної панелі, становила $34,25 \pm 0,05^\circ\text{C}$. Середня аксилярна температура складала $36,65 \pm 0,01^\circ\text{C}$. Прогностичний аксилярно-абдомінальний коефіцієнт у даній групі пацієнтів був на рівні $2,43 \pm 0,07^\circ\text{C}$. Показники ПААК в різних відділах передньої черевної стінки у дітей без патології органів черевної порожнини наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Показники прогностичного аксилярно-абдомінального коефіцієнту в різних відділах передньої черевної стінки у дітей без патології органів черевної порожнини

Верхній відділ передньої черевної стінки		Середній відділ передньої черевної стінки		Нижній відділ передньої черевної стінки
Мінімальна температура	Максимальна температура	Мінімальна температура	Максимальна температура	Мінімальна температура
$2,32 \pm 0,07$	$2,81 \pm 0,06$	$2,07 \pm 0,07$	$2,92 \pm 0,07$	$1,83 \pm 0,06$

За даними наших досліджень ПААК у дітей без патології органів черевної порожнини коливався в межах від $1,83 \pm 0,06^\circ\text{C}$ до $2,92 \pm 0,06^\circ\text{C}$.

Під час дослідження визначали межі коливання температур, порівнюючи локальну температуру передньої черевної стінки в симетричних точках згідно з термометричною панеллю у вертикальній (зверху вниз) та горизонтальній площинах (справа наліво). Межі коливання температури складали від 0 до 1°C . Середні величини температурних коливань склали: в межах вертикальної площини – $0,4 \pm 0,02^\circ\text{C}$, а в межах горизонтальної площини – $0,37 \pm 0,02^\circ\text{C}$.

Середні величини температурних коливань на передній черевній стінці у дітей без патології органів черевної стінки склали 1°C . Менші та рівні 1°C коливання температури в симетричних точках вказують на відсутність запалення.

Встановлено, що у дітей без патології органів черевної порожнини різниця між аксилярною та температурою передньої черевної стінки мала значення $2 \pm 0,02^\circ\text{C}$, вказуючи на відсутність запалення.

За розвитку інфільтрату чи абсцесу черевної порожнини апендикулярного генезу аксилярна температура коливалась в межах від $36,6^\circ\text{C}$ до $40,0^\circ\text{C}$ ($38 \pm 0,14^\circ\text{C}$). Встановлено, що при первинних інфільтратах черевної порожнини (ПІЧП) температура передньої черевної стінки була $37,46 \pm 0,41^\circ\text{C}$, а при первинних абсцесах черевної порожнини (ПАЧП) температура передньої черевної стінки доходила до $37,71 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Встановлено, що при вторинних (післяопераційних) інфільтратах черевної порожнини (ВІЧП) температура передньої черевної стінки була $36,4^\circ\text{C}$, а при вторинних (післяопераційних) абсцесах черевної порожнини (ВАЧП) температура передньої черевної стінки – $38,09 \pm 0,05^\circ\text{C}$. Середня температура передньої черевної стінки в цій групі, згідно з даними вимірювання в точках термометричної пане-

лі, складала $37,65 \pm 0,12^\circ\text{C}$, що на $3,4 \pm 0,04^\circ\text{C}$ більше від нормативної ($p < 0,05$). Відмічено, що різниця між аксилярною та температурою передньої черевної стінки мала значення $0,35 \pm 0,06^\circ\text{C}$ – зсув вліво відносно нормативного показника ($2 \pm 0,02^\circ\text{C}$), тобто наближення показників температурних коливань до 0°C .

У групі пацієнтів з інфільтратами та абсцесами черевної порожнини ПААК мав значення $-1,16 \pm 0,06^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ – зсув вліво, в максимальній точці гіпертермії ($39,16 \pm 0,14^\circ\text{C}$) на термометричній панелі передньої черевної стінки. При первинних інфільтратах черевної порожнини – $-0,82 \pm 0,08^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ та $38,9 \pm 0,47^\circ\text{C}$, ПАЧП – $-1,25 \pm 0,05^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ та $39,28 \pm 0,14^\circ\text{C}$. У пацієнтів при розвитку ВІЧП – $-0,5^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ та $37,9^\circ\text{C}$ (одне спостереження), а за умов розвитку ВАЧП – $-1,57 \pm 0,21^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ та $39,45 \pm 0,28^\circ\text{C}$. Даний показник вказує на осередок запалення та визначає межі поширення запального процесу в черевній порожнині.

Прогностичний аксилярно-абдомінальний коефіцієнт у зоні первинного апендикулярного абсцесу мав значення справа над лоном – $-1,2^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$. При абсцесах черевної порожнини ПААК має значення менше за $-1^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$. ПААК у лівій здухвинній ділянці – $-0,3^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$ вказував на запальні зміни в черевній порожнині, які не були виявлені під час проведення УЗД черевної порожнини. У прилеглих до осередку запалення ділянках показники ПААК зміщуються вліво, від 0°C до $0,2^\circ\text{C}$, вказуючи на кордони осередку запалення (рис. 3).

Прогностичний аксилярно-абдомінальний коефіцієнт, мав значення $-0,5^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$, в зоні вторинного (післяопераційного) інфільтрату по правому фланку на рівні пупкової лінії. При інфільтратах черевної порожнини ПААК мав значення $-1^\circ\text{C} \leq 0^\circ\text{C}$. Значення ПААК по правому фланку на лінії, розташованій на 3 см вище від пупка $-0,1^\circ\text{C} < 0^\circ\text{C}$, вказує

напрямок розповсюдження запалення. В прилеглих до осередку запалення ділянках показники ПААК

зміщувались вліво, від $0,1^{\circ}\text{C}$ до $0,7^{\circ}\text{C}$, вказуючи на кордони осередку запалення (рис. 4).

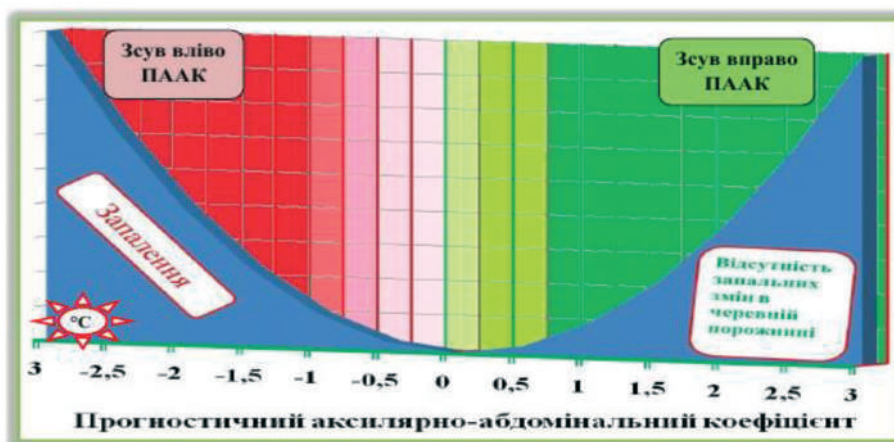
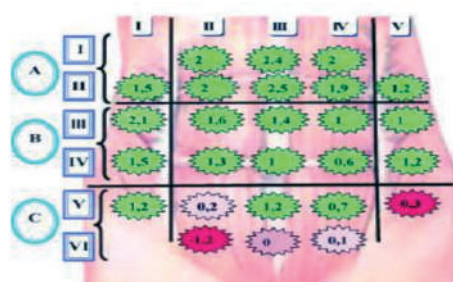
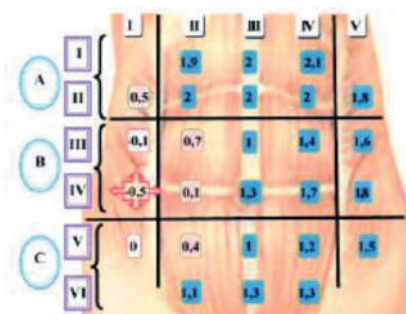


Рис. 2. Шкала коливань прогностичного аксиллярно-абдомінального коефіцієнту



Результати дослідження:
Від $0,6^{\circ}\text{C}$ до $2,5^{\circ}\text{C}$ нормальна фізіологічна температура.
Від 0°C до $0,2^{\circ}\text{C}$ межі запального процесу.
 $-0,3^{\circ}\text{C}$ – поширення гнійного процесу.
 $-1,2^{\circ}\text{C}$ – центр запального процесу – Апендикулярний абсцес.

Рис. 3. Показники прогностичного аксиллярно-абдомінального коефіцієнту при абсцесі черевної порожнини (апендикулярний відросток розташований в тазу)



Результати дослідження:
Від 1°C до $2,1^{\circ}\text{C}$ нормальна фізіологічна температура.
Від 0°C до $0,1^{\circ}\text{C}$ межі запального процесу.
 $-0,5^{\circ}\text{C}$ – центр запального процесу – Вторинний (післяопераційний) інфільтрат.

Рис. 4. Показники прогностичного аксиллярно-абдомінального коефіцієнту при вторинному (післяопераційному) інфільтраті черевної порожнини (апендикулярний відросток був розташований ретроцекально)

При віддаленні від максимальної точки гіпертермії (осередку запалення) ПААК зсувається вправо, набуває значень більших за 0°C . Це свідчить про зменшення запального процесу та його відсутність. Кордони запалення визначаються на межі зсуву прогностичного аксиллярно-абдомінального коефіцієнту.

Визначали межі коливання температури у дітей з інфільтратами та абсцесами черевної порожнини, порівнюючи локальну температуру передньої черевної стінки в симетричних точках згідно з термометричною панеллю у вертикальній (зверху вниз) та горизонтальній площинах (справа наліво). Середні величини температурних коливань у порівнянні з максимальною точкою гіпертермії складала: в межах вертикальної площини – $1,3 \pm 0,06^{\circ}\text{C}$, а в межах горизонтальної площини

– $1,15 \pm 0,07^{\circ}\text{C}$. Ці показники мають тенденцію до зменшення при віддаленні від вогнища запалення та вказують напрямком поширення запального процесу. Межа запального процесу проходить по нижньому краю площини різниці температур рівної 1°C . Отже, якщо різниця коливань температур в симетричних точках термометричної панелі більше 1°C – це ознака запального процесу в черевній порожнині.

У післяопераційному періоді визначення прогностичного аксиллярно-абдомінального коефіцієнту починали від 2 доби. Зсув вліво терміном до 3 діб був показом до корекції лікування та застосування променевих методів дослідження для виявлення гнійно-септичного вогнища. Чинниками збереження стійкої температури в локальній точці на термометричній панелі передньої черевної

стілки з тенденцією до збільшення, починаючи від 2 доби ($2,81 \pm 0,23$ доби), дозволили у 33,3% пацієнтів своєчасно коригувати лікування та запобігти розвитку післяопераційних інфільтратів та абсцесів, при відсутності УЗД ознак осередку запалення. Після корекції лікування прогностичний аксілярно-абдомінальний коефіцієнт мав тенденцію до зсуву вправо, що в цілому підтверджується поліпшенням стану пацієнта, нормалізацією гемограми та позитивною динамікою при проведенні променевиx методів дослідження.

Висновки

Дистанційна інфрачервона термометрія – малоінвазивний, безпечний та інформативний метод визначення температури тіла у дітей. Цими показниками визначена її актуальність для діагностики, моніторингу і контролю ефективності та адекватності проведеної санації під час хірургічного лікування не тільки первинних, а і вторинних інфільтратів та абсцесів черевної порожнини у дітей.

Вивчення температурних змін у дітей з інфільтратами та абсцесами апендикулярного походження лягли в основу розробки термометричної

панелі передньої черевної стінки, а проведення співвідношення з аксілярною температурою стало підґрунтям розробки прогностичного аксілярно-абдомінального коефіцієнту.

Визначення прогностичного аксілярно-абдомінального коефіцієнта із застосуванням термометричної панелі передньої черевної стінки надає можливість спрогнозувати перебіг захворювання та запобігти розвитку ускладнень.

Перспективи подальших досліджень

Накопичення досвіду застосування дистанційної інфрачервоної термометрії, термометричної панелі передньої черевної стінки з визначенням прогностичного аксілярно-абдомінального коефіцієнту при різних видах гострої хірургічної патології з метою поліпшення діагностики та результатів лікування.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, пов'язаного з дослідженням.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Аверин ВИ, Гринь АИ, Севковский ИА. Лечение аппендикулярного перитонита у детей на современном этапе. Хирургия. Восточная Европа. 2015;3:82-6.
2. Безродний БГ, Колосович ІВ, Лебедева КО. Гострий апендицит. Київ: Валрус Дизайн; 2013. 180 с.
3. Беляева ОА, Розинов ВМ, Золотарева АВ. Чрескожные навигационные вмешательства у детей с абсцессами брюшной полости. Український журнал хірургії. 2012;4:28-33.
4. Демиденко ЮГ. Профілактика, діагностика, лікування абсцесів та інфільтратів черевної порожнини у дітей [автореферат]. Київ; 2017. 20 с.
5. Красильникова СВ, Туш ЕВ, Бабаев СЮ, Халецкая АИ, Попов КС, Новожилов АА, и др. Эндоназальная инфракрасная термометрия в диагностике аллергического воспаления слизистой оболочки полости носа у пациентов с бронхиальной астмой. Современные технологии в медицине. 2017;9(4):201-8. doi:10.17691/stm2017.9.4.25.
6. Лебедева КО. Діагностика та хірургічне лікування хворих на гострий апендицит з атипичним перебігом [автореферат]. Київ; 2018. 20 с.
7. Лисенко РБ, Драбовський ВС, Микитченко ВВ. Метод інфрачервоної дистанційної термометрії в оцінюванні перебігу раннього післяопераційного періоду при пластично-реконструктивних операціях на передній черевній стінці. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(2):123-5.
8. Рибальченко ВФ, Демиденко ЮГ. Лікування інфільтратів та абсцесів апендикулярного генезу у дітей. American Journal of Fundamental, Applied and Experimental Research. 2019;1(12):68-73.
9. Рибальченко ВФ, Демиденко ЮГ. Діагностика та лікування інфільтратів черевної порожнини в дітей. Здоров'я ребенка. 2016;7:143-8.
10. Соколов МЭ, Гусейнов АЗ, Гусейнов ТА, Шляхова МА. Современная диагностика острого аппендицита. Вестник новых медицинских технологий. 2017;24(4):219-30.
11. Сушко ВИ, Кривченя ДЮ, редактор. Хирургия детского возраста: базовый учебник. Киев: Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина»; 2015. 568 с.
12. Шейко ЕА, Козель ЮЮ, Триандафилиди ЕИ, Шихлярова АИ. Дистанционная инфракрасная термография как вспомогательный метод в диагностике и лечении гемангиом у детей до года. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;9(2):302-4.
13. Slusher J, Bates CA, Johnson C, Williams C, Dasgupta R, von Allmen D. Standardization and improvement of care for pediatric patients with perforated appendicitis. Pediatric Surgery. 2014;49(6):1020-4. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.01.045
14. Nielsen JW, Boomer L, Kurtovic K, Lee E, Kupzyk K, Mallory R, Adler B, et al. Reducing computed tomography scans for appendicitis by introduction of a standardized and validated ultrasonography report template. J Pediatr Surg. 2015;50(1):144-8. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.10.033

**ТЕРМОМЕТРИЧЕСКАЯ ПАНЕЛЬ ПЕРЕДНЕЙ
БРЮШНОЙ СТЕНКИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ
АКСИЛЯРНО-АБДОМИНАЛЬНЫЙ
КОЭФФИЦИЕНТ**

В.Ф. Рыбальченко¹, Ю.Г. Демиденко²

¹Национальная медицинская академия
последипломного образования имени
П.Л. Шупика МЗ Украины*

(г. Киев, Украина),

²КЛПЗ «Черниговская областная детская больница»
(г. Чернигов, Украина)

Резюме. Осложнения острого аппендицита у детей – инфильтраты, абсцессы и перитонит – остаются актуальными в детской хирургии, поскольку их трудно диагностировать и они имеют особенности клинического течения. Наконец, они составляют до 75% больных хирургических отделений, которым проводятся urgentные оперативные вмешательства. На аппендикулярный перитонит приходится до 28% детей с поздним обращением за медицинской помощью.

Кроме того, несмотря на новейшие технологии, у 20% пациентов острый аппендицит не устанавливается вовремя, как следствие, - развитие осложнений. Аппендикулярный инфильтрат диагностируется от 0,2% до 14,6% случаев. Периаппендикулярный абсцесс фиксируют у больных от 1,5% до 12,6%. Гнойное воспаление большого сальника при деструктивной форме аппендицита диагностируется у 30% больных в возрасте до 7 лет и у 70% пациентов старше 7 лет.

На послеоперационные инфильтраты и абсцессы брюшной полости приходится от 1,1% до 10,5% пациентов от общего количества с ограниченными формами перитонита и до 40,3% больных с общим перитонитом, как осложнение послеоперационный инфильтративный оментит возникает у пациентов от 0,02% до 4,52%.

В диагностике важное значение отводится локализации, причинам развития инфильтратов, абсцессов брюшной полости у детей.

Описываемое в руководствах по хирургии первой половины XX века «размягчение» опухолевидного образования на сегодняшний день практически не встречается. Ощупывания плотного малоподвижного инфильтрата даже во время операции не позволяет точно судить о органно-тканевом составе и наличии абсцедирования. Традиционные лабораторные данные не являются специфическими для диагностики внутрибрюшных инфильтратов и абсцессов. Они характеризуют наличие воспалительного процесса и в определенной степени интенсивность воспаления.

В последние годы среди систем медицинской визуализации гнойно-септических очагов и контроля течения послеоперационного периода занимает свое место полная инфракрасная термометрия.

Вопреки применению современных методов диагностики и лечения наблюдаются стабильные показатели летальности – от 0,2 до 0,4%, а при аппендикулярном перитоните на них приходится от 0,7 до 23%.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, на современном этапе на ранних этапах формирования инфильтратов и абсцессов брюшной полости у детей достоверная верификация затруднена.

**THERMOMETRIC PANEL OF THE ANTERIOR
ABDOMINAL WALL AND PROGNOSTIC
AXILLARY-ABDOMINAL
COEFFICIENT**

Rybalchenko V.F.¹, Demidenko Yu.G.²

¹Shupyk National
Medical Academy
of Postgraduate Education
(Kyiv, Ukraine)

²Chernihiv regional child's hospital
(Chernihiv, Ukraine)

Summary. Complications of acute appendicitis in children, infiltrates, abscesses and peritonitis remain relevant in pediatric surgery because they are difficult to diagnose and they have clinical features. Finally, they make up 75% of the patients in the surgical departments which carried out urgent surgical intervention. On appendicular peritonitis accounts for up to 28% of children with delays in seeking medical help.

In addition, despite the latest technology, 20% of patients with acute appendicitis is not installed on time and, as a consequence, the development of complications. Appendicular infiltrate is diagnosed from 0.2% to 14.6% of cases. Periappendicular abscess record in patients from 1.5% to 12.6%. Purulent inflammation of the greater omentum in the form of destructive appendicitis was diagnosed in 30% of patients under the age of 7 years and 70% of patients older than 7 years.

On postoperative infiltrates and abscesses of an abdominal cavity has from 1.1% to 10.5% of patients of the total number of limited forms of peritonitis and to 40.3% of the patients with General peritonitis, as a complication of postoperative infiltrative omentum occurs in patients from 0.02% to 4.52%.

In the diagnosis of important localization, reasons for the development of infiltrates, abscesses of abdominal cavity in children.

Described in the guidelines for surgery in the first half of the twentieth century "softening" tumoroids for today practically does not occur. Feeling dense sedentary infiltration even during the operation makes it impossible to judge about the organ and tissue structure and the presence of abecedarian. Traditional laboratory data are not specific for the diagnosis of intra-abdominal infiltrates and abscesses. They characterize the presence of the inflammatory process and to some extent the intensity of inflammation.

In recent years, among medical imaging systems septic foci and control of the postoperative period, takes its place remote infrared thermometry.

Despite the use of modern methods of diagnosis and treatment, there is a stable mortality rate from 0.2 to 0.4%, while appendicular peritonitis, they account for between 0.7 and 23%.

Thus, from the above information it follows that at the present stage in the early stages of the formation of infiltrates and abscesses of abdominal cavity in children reliable verification difficult.

Materials and methods. The work is based on the analysis of the results of thermometry of the anterior abdominal wall of 33 patients with appendicular infiltrates and abscesses of the abdominal cavity, who

Цель исследования: совершенствование диагностики и лечения инфильтратов, абсцессов брюшной полости у детей.

Материалы и методы исследования. В основе работы анализ результатов термометрии передней брюшной стенки 33 пациентов с аппендикулярными инфильтратами и абсцессами брюшной полости, у которых применялась дистанционная инфракрасная термометрия. В группу сравнения вошло 70 детей, которые были госпитализированы в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит. Возраст пациентов составлял от 5 до 17 лет ($10,21 \pm 0,37$ лет).

При определении температуры передней брюшной стенки пациенты находились в горизонтальном положении на кровати с открытой брюшной стенкой. После адаптации кожи к окружающей микроклиматом в течение 10 минут при температуре окружающей среды $19-22^{\circ}\text{C}$, натощак и с опорожненным мочевым пузырем. По данным научной литературы, температура передней брюшной стенки, при отсутствии очага воспаления, составляет $34,2-34,6^{\circ}\text{C}$.

Локальную температуру передней брюшной стенки измеряли в 26 точках, расположенных на плоскости, образуя панель передней брюшной стенки, в местах пересечения под прямым углом 5 вертикальных и 6 горизонтальных линий, начиная с верхних отделов справа налево.

Результаты. Показали термометрии указывают на вариабельность температуры передней брюшной стенки у детей – различные показатели как при первичных, так и вторичных инфильтратах, абсцессах брюшной полости.

Средняя температура передней брюшной стенки у детей без хирургической патологии, по данным измерения в точках термометрической панели, составляла $34,25 \pm 0,05^{\circ}\text{C}$. Средняя подмышечная температура составляла $36,65 \pm 0,01^{\circ}\text{C}$. Прогностический аксиллярно-абдоминальный коэффициент (ПААК) в данной группе пациентов был на уровне $2,43 \pm 0,07^{\circ}\text{C}$.

У пациентов с инфильтратами и абсцессами брюшной полости ПААК имел значение $-1,16 \pm 0,06^{\circ}\text{C} < 0^{\circ}\text{C}$ – сдвиг влево, в максимальной точке гипертермии ($39,16 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$) на термометрической панели передней брюшной стенки. При первичных инфильтратах брюшной полости $-0,82 \pm 0,08^{\circ}\text{C} < 0^{\circ}\text{C}$ и $38,9 \pm 0,47^{\circ}\text{C}$, ПАБП $-1,25 \pm 0,05^{\circ}\text{C} < 0^{\circ}\text{C}$ и $39,28 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$. У пациентов при развитии ВИБП $-0,5^{\circ}\text{C} < 0^{\circ}\text{C}$ и $37,9^{\circ}\text{C}$ (одно наблюдение), а в условиях развития ВАБП – $-1,57 \pm 0,21^{\circ}\text{C} < 0^{\circ}\text{C}$ и $39,45 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$. Данный показатель указывает на очаг воспаления и определяет границы распространения воспалительного процесса в брюшной полости.

Выводы. В послеоперационном периоде определение ПААК позволило в 33,3% пациентов своевременно корректировать лечение и предотвратить развитие послеоперационных инфильтратов и абсцессов, при отсутствии УЗИ признаков очага воспаления.

Ключевые слова: термометрическая панель; прогностический аксиллярно-абдоминальный коэффициент; дети; инфильтраты и абсцессы брюшной полости.

used remote infrared thermometry. The comparison group included 70 children who were hospitalized in the surgical department with suspected acute appendicitis. The age of patients ranged from 5 to 17 years ($10,21 \pm 0,37$ years).

When determining the temperature of the anterior abdominal wall, patients were in a horizontal position on the bed with an open abdominal wall. After adapting the skin to the microclimate for 10 minutes, at an ambient temperature of $19-22^{\circ}\text{C}$, on an empty stomach and with an empty bladder. According to the scientific literature, the temperature of the anterior abdominal wall, in the absence of an inflammatory focus, is $34.2-34.6^{\circ}\text{C}$.

The local temperature of the anterior abdominal wall was measured at 26 points, located on a plane forming the panel of the anterior abdominal wall, at the intersection at right angles of 5 vertical and 6 horizontal lines, starting from the upper divisions from right to left.

Results. Thermometry has been shown to indicate the variability of the temperature of the anterior abdominal wall in children - various indicators for both primary and secondary infiltrates, abscesses of the abdominal cavity.

The average temperature of the anterior abdominal wall in children without surgical pathology, according to measurements at the points of the thermometric panel, was $34,25 \pm 0,05^{\circ}\text{C}$. The average axillary temperature was $36,65 \pm 0,01^{\circ}\text{C}$. The prognostic axillary-abdominal coefficient (PAAC) in this group of patients was at the level of $2,43 \pm 0,07^{\circ}\text{C}$.

In patients with infiltrates and abscesses of the abdominal cavity, PAAC had a value of $-1,16 \pm 0,06^{\circ}\text{C} < 0^{\circ}\text{C}$ – left shift, at the maximum point of hyperthermia ($39,16 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$) on the thermometric panel of the anterior abdominal wall. With primary abdominal infiltrates $-0,82 \pm 0,08^{\circ}\text{C} < 0^{\circ}\text{C}$ and $38,9 \pm 0,47^{\circ}\text{C}$, PAA $-1,25 \pm 0,05^{\circ}\text{C} < 0^{\circ}\text{C}$ and $39,28 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$. In patients with a SAI development of $-0,5^{\circ}\text{C} < 0^{\circ}\text{C}$ and $37,9^{\circ}\text{C}$ (one observation), and in the conditions of the development of SAA $-1,57 \pm 0,21^{\circ}\text{C} < 0^{\circ}\text{C}$ and $39,45 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$. This indicator indicates the focus of inflammation and determines the boundaries of the spread of the inflammatory process in the abdominal cavity.

Conclusions. In the postoperative period, the determination of PAAC allowed in 33.3% of patients to promptly correct the treatment and prevent the development of postoperative infiltrates and abscesses, in the absence of ultrasound signs of inflammation.

Key words: Thermometric panel; Predictive axillary-abdominal coefficient; Children; Intraabdominal infiltrates and abscesses.

Контактна інформація:

Рибальченко Василь Федорович - доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ, Україна).

Контакта адреса: вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна.

Контактний телефон: (044) 412-04-87

E-mail: pedsurgery_ua@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2549-4548>

Демиденко Юрій Григорович – кандидат медичних наук, лікар-хірург, КЛПЗ «Чернігівська обласна дитяча лікарня» (м. Чернігів, Україна).

Контакта адреса: вул. Пирогова, 16, м. Чернігів, 14000, Україна.

Контактний телефон: (0462) 678-131

E-mail: 18164@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5029-5781>

© В.Ф. Рибальченко, Ю.Г. Демиденко, 2019

Контактная информация:

Рыбальченко Василий Федорович - доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МОЗ Украины (г. Киев, Украина).

Контактный адрес: ул. Дорогожичская, 9, г. Киев, 04112, Украина.

Контактный телефон: (044) 412-04-87

E-mail: pedsurgery_ua@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2549-4548>

Демиденко Юрий Григорьевич – кандидат медицинских наук, врач-хирург, КЛПЗ «Черниговская областная детская больница» (г. Чернигов, Украина).

Контактный адрес: ул. Пирогова, 16, г. Чернигов, 14000, Украина.

Контактный телефон: (0462) 678-131

E-mail: 18164@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5029-5781>

© V.F. Rybalchenko, Yu.G. Demidenko, 2019

Contact Information:

Vasil Rybalchenko - Doctor of Medical Sciences, Professor of Pediatric Surgery Department, National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupika Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

Contact Address: 9, Dorogozhitskaya str., Kyiv, 04112, Ukraine.

Phone: (044) 412-04-87

E-mail: pedsurgery_ua@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2549-4548>

Yuriy Demidenko - PhD, doctor surgeon, Clinical Hospital "Chernihiv Regional Children's Hospital" (Chernihiv, Ukraine). Contact Address: 16, Pirogov Str., Chernihiv, 14000, Ukraine.

Phone: (0462) 678-131

E-mail: 18164@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5029-5781>

Надійшло до редакції 05.04.2019 р.
Підписано до друку 11.08.2019 р.

УДК: 617–089.163/168.1–089.5–031.81–053.37/81
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.6

КОМПЛЕКСНЕ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПОНЕНТІВ АДАПТОВАНОЇ ПРОГРАМИ ПРИСКОРЕННОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ У ДІТЕЙ В ХІРУРГІЇ ОРТОПЕДИЧНОГО ПРОФІЛЮ

*І.В. Кисельова, О.Р. Пилипчук**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1*
(м. Київ, Україна)

Резюме. Сучасна концепція прискореного відновлення після хірургічних втручань знайшла широке застосування у дорослих пацієнтів, але недостатньо вивчена у дітей.

Мета. Визначити ефективність комплексного застосування програми прискореного відновлення після хірургічних втручань у дітей в хірургії ортопедичного профілю.

Матеріали і методи. До проспективного рандомізованого дослідження увійшло 47 пацієнтів віком від 1 до 17 років. У дослідній групі 22 пацієнтам застосовували програму прискореного відновлення після хірургічних втручань, яка складалась з наступних компонентів: інформування пацієнтів та їх батьків, відмова від рутинної підготовки кишечника перед операцією, повноцінне харчування увечорі напередодні втручання, прийом прозорого вуглеводного напою за 2 години до операції, мінімізація хірургічного втручання, використання технік регіонарної анестезії, профілактика післяопераційної нудоти і блювання та уникання зайвого введення опіоїдів як під час втручання так і в післяопераційному періоді, еуволемічна інфузійна стратегія, нормотермія, ранній початок харчування, рання вертикалізація та мобілізація в першу добу після операції, уникання дренажів та катетерів, визначення критеріїв безпечної виписки зі стаціонару. У контрольній групі 25 пацієнтам весь комплекс вищевказаних заходів цілеспрямовано не застосовувався, але дотримувались сучасних рекомендацій щодо періопераційного голодування, інтраопераційної інфузійної терапії, профілактики післяопераційної нудоти та блювання, і також застосовувалась хірургічна тактика меншої інвазивності. Порівнювали тривалість перебування пацієнта в стаціонарі після операції до досягнення критеріїв виписки – як основний результат, і як вторинні результати – толерантність до вертикалізації і мобілізації в першу добу післяопераційного періоду та загальне самопочуття пацієнтів на ранок наступного після операції дня.

Результати. Час до досягнення критеріїв виписки менше у дослідній групі ($5,6 \pm 3,4$ проти $8,9 \pm 3,5$, $p=0,002$). Всі пацієнти (100%) дослідної групи та 19 (76%) пацієнтів контрольної групи успішно могли знаходитись у вертикальному положенні в першу добу післяопераційного періоду ($p=0,02$). Самопочуття пацієнтів на ранок наступного після операції дня оцінено за 10-бальною шкалою як $7,86 \pm 1,61$ балів у дослідній групі та $6,52 \pm 1,81$ балів у контрольній групі ($p=0,01$).

Висновки. Результати дослідження показують, що комплексне застосування програми прискореного відновлення після хірургічних втручань позитивно впливає на самопочуття і активність в ранньому післяопераційному періоді та знижує тривалість лікування в стаціонарі у педіатричних пацієнтів ортопедичного профілю.

Ключові слова: прискорене відновлення після хірургічних втручань; післяопераційний період; дитяча хірургія; ортопедія; анестезіологія.

Вступ

Хірургічні методи лікування являють собою агресивне втручання у фізіологічні процеси організму, що призводить до так званої хірургічної стрес-відповіді, яка реалізується через нейроендокринну реакцію і виявляється в складному поєднанні гормональних і метаболічних змін унаслідок одночасної дії декількох чинників: порушення цілісності тканин, біль, страх, крововтрата, маніпуляції на органах, порушення рідинного балансу, голодування, обмеження рухової активності. Розуміння періопераційної патофізіології та вивчення факторів, які зменшують стресову відповідь організму на хірургічне втручання, призвели наприкінці минулого століття до формування цілої концепції прискореного відновлення стану після хірургічних втручань. В англійській літературі дана концепція має назву «fast-track surgery», швидкий шлях в хірургії, або натеппер більш широко використовується термін «enhanced recovery after surgery» (ERAS) – прискорене відновлення після хірургічних втручань – який передбачає

комплексну програму заходів, спрямованих на зменшення дії чинників хірургічного стресу [1, 2].

Застосування цих заходів починається в період підготовки пацієнта до операції і продовжується протягом хірургічного втручання та надалі у післяопераційному періоді. Основні компоненти програми включають: інформування та навчання пацієнта, оптимізацію загального стану, відмову від алкоголю та куріння, відмову від рутинної премедикації та рутинної підготовки кишечника, підтримку нутритивного та рідинного балансу, антибіотикопрофілактику та тромбопрофілактику – перед хірургічним втручанням; застосування малоінвазивних хірургічних методик, технік регіонарної анестезії, уникання надлишкового введення опіоїдів, уникання дренажів, нормоволемічну стратегію інфузійної терапії, нормотермію – інтраопераційно; профілактику післяопераційної нудоти та блювання (ПНБ), мультимодальну неопіоїдну аналгезію, раннє видалення назогастрального зонду та уретрального катетеру, ранню мобілізацію, ранній початок харчування,

уникання великих об'ємів інфузійної терапії – в післяопераційному періоді. Залежно від нозології та виду хірургічного втручання загальна кількість компонентів варіює від 18 до 24. Товариством з вивчення прискореного відновлення після хірургічних втручань (ERAS Society) запропоновано більш 20 протоколів для ведення дорослих пацієнтів у різних галузях хірургії, які представлені у вільному доступі в мережі інтернет (www.erasociety.org).

Проте, аналогічних протоколів для педіатричних хірургічних пацієнтів не існує. Засновник концепції «швидкого шляху в хірургії», датський хірург і вчений Henrik Kehlet впевнений, що протоколи ERAS повинні працювати у всіх пацієнтів, незалежно від їх преморбідного стану, статі та віку. Але автори, які спеціалізуються в педіатричній практиці, вважають, що було б некоректним просто транслювати ці протоколи на дитячу популяцію, і потрібно спочатку вивчити кожний з компонентів програми, а також стратифікувати їх за віком та за типом хірургічного втручання [3].

У опублікованій в 2016 році систематичний огляд увійшло лише 5 досліджень з 109 щодо імплементації принципів ERAS в педіатричну практику, і хоча ці дослідження задовольняли критеріям пошуку, вони мають низку обмежень, і жодне з них не було рандомізованим. Автори огляду роблять висновок, що підходи ERAS, які рекомендовані для дорослих, здаються привабливими і в педіатрії, але, вірогідніше за все, вони потребують модифікації для більш успішної адаптації у дітей [4]. Роком пізніше Pearson K.L. and Hall N.J. представили другий огляд, до якого увійшли 9 досліджень за період 2003-2014 рр. В даних дослідженнях застосовували не всі компоненти протоколів ERAS, а лише декілька найважливіших, таких, як ранній початок харчування і рання мобілізація після втручання, зменшення використання дренажів і уретрального катетеру, мінімальне використання опіоїдів для анальгезії. На думку авторів, застосування всього комплексу програми ERAS у дітей поки що залишається обмеженим, але воно може бути корисним [5].

На сучасному рівні в педіатричній практиці вже вивчаються такі окремі компоненти, як вживання вуглеводних напоїв за 2 години до початку операції [6], оптимізація інтраопераційної інфузійної терапії, яка на відміну від дорослих, у дітей має свою специфіку [7]. Доказаний позитивний ефект і зв'язок з прискоренням післяопераційного відновлення регіонарної анестезії та анальгезії у періопераційному періоді у дітей [8].

Поряд з тим, досліджень з комплексного застосування всіх компонентів ERAS у дітей на сьогоднішній день в доступній літературі немає. З одного боку, імплементація ERAS підходів в педіатричну практику утруднена за рахунок розподілу дитячої популяції на вікові категорії, які відрізняються між собою з точки зору фізіології організму, з іншого боку, залишаються ще недостатньо вивченими особливості патофізіології стресової відповіді на хірургічне втручання у дітей, особливо молодшого віку. Rove K.O. зі співавторами підкреслюють необхідність у майбутньому комплексного вивчення імунологічної і стресової відповіді та їх вплив на перебіг післяопераційного

відновлення і на органічні функції [9].

Мета і завдання дослідження

Вивчити ефективність комплексного застосування компонентів адаптованої програми прискореного відновлення після хірургічних втручань протягом періопераційного періоду у дітей ортопедичного хірургічного профілю шляхом визначення впливу застосування даного комплексу на тривалість досягнення критеріїв виписки зі стаціонару, загальне самопочуття та активність пацієнтів.

Матеріали і методи

Дослідження було ухвалено етичним комітетом Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика і проводилось на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1, відділень анестезіології з ліжками інтенсивної терапії та травматології і ортопедії, в період з січня по липень 2018 року. Після отримання згоди батьків до дослідження було залучено 47 дітей віком від 1 до 17 років, яким проводились планові та ургентно-відстрочені хірургічні втручання ортопедичного профілю.

Пацієнти були рандомізовані методом запечатаних конвертів у дві групи. Три пацієнта було виключено у зв'язку з відміною операції у день дослідження. В дослідній групі (n=22) пацієнтам протягом періопераційного періоду застосовували адаптовані до дитячого віку компоненти програми прискореного відновлення цілим комплексом (рис.1). В контрольній групі (n=25) комплекс заходів програми прискореного відновлення цілеспрямовано не проводився, але з метою безпеки пацієнтів дотримувались сучасних рекомендацій щодо передопераційного голодування [10], інтраопераційної інфузійної терапії [7], підтримки нормотермії, післяопераційного знеболення та профілактики синдрому післяопераційної нудоти і блювоти (ПНБ) [11].

ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНО
1. Інформування пацієнтів та їх батьків
2. Відмова від вечірнього голодування та очищення кишечнику напередодні операції
3. Вживання вуглеводного напою (Мальтодекстрин 25%) в день операції за 2 години до індукції анестезії

ІНТРАОПЕРАЦІЙНО
1. Мінімізація травматичності хірургічного втручання
2. Еуволемічна інфузійна підтримка (7-10 мл/кг/год)
3. Регіонарні техніки анестезії (якщо застосовується)
4. Уникання надлишкового введення опіоїдів
5. Медикаментозна профілактика синдрому післяопераційної нудоти та блювоти
6. Підтримка нормотермії

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНО
1. Мультиmodalьна анальгезія та уникання опіоїдів
2. Ранній початок харчування
3. Рання вертикалізація та мобілізація
4. Уникання дренажів та зондів (якщо застосовується)
5. Визначення критеріїв безпечної виписки пацієнтів зі стаціонару

Рис 1. Компоненти програми прискореного відновлення стану після хірургічних втручань, адаптовані до дитячого віку

Напередодні операції всі пацієнти були оглянуті анестезіологом. Визначався клас фізичного стану за класифікацією Американського товариства анестезіологів (ASA). Інформування пацієнтів у дослідній групі полягало у поясненні батькам та дітям старшого віку плану передопераційної підготовки і післяопераційних заходів, таких як мотивація ранньої рухової активності та раннього прийому рідини та їжі в першу добу після хірургічного втручання. Дітям дослідної групи зранку у день операції за дві години до надходження до операційної призначався вуглеводний напій, який містив харчовий мальтодекстрин (25 г мальтодекстрину на 100 мл питної води).

Рутинна премедикація не призначалась в обох групах. Індукцію анестезії проводили внутрішньовенним введенням пропофолу та фентанілу у рекомендованих вікових дозах. Міорелаксацію перед інтубацією трахеї проводили введенням рокуронія броміду, а у разі, якщо дитині планувалась блокада периферичних нервів за допомогою нейростимулятора, з міорелаксантів використовували сукцинілхолін через його коротку дію. Дітям дослідної групи після інтубації трахеї проводилась регіонарна анестезія: при хірургічному втручанні на двох нижніх кінцівках – каудальна анестезія 0,2% розчином ропівакаїну в дозі 2 мг/кг, при хірургічному втручанні на одній з кінцівок – периферична блокада нервів відповідної кінцівки розчином ропівакаїну 0,375% в дозі 2 мг/кг, із застосуванням техніки нейростимуляції для підтвердження точності підведення місцевого анестетику до нервових структур. Підтримка анестезії проводилась інфузією пропофолу, фракційними болюсними введеннями фентанілу, міорелаксанти використовували за потреби. Респіраторна підтримка протягом анестезіологічного забезпечення проводилась шляхом штучної вентиляції легень з параметрами вентиляції відповідно віку дитини, з капнографічним контролем і моніторингом показників газового складу крові. Базова рідинна терапія забезпечувалась інфузією кристалоїдних розчинів (розчин Рингера лактатний з додаванням 5% розчину глюкози).

В післяопераційному періоді проводилось знеболення згідно стандартним рекомендаціям, із застосуванням ненаркотичних анальгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів, і за потреби – опіоїдів. Пацієнтам контрольної групи

було запропоновано починати пити і харчуватись за бажанням, а пацієнтам дослідної групи – починати пити через 1 годину після хірургічного втручання і протягом перших трьох часів після операції починати харчування легкою їжею. Критерії виписки пацієнта із стаціонару включали в себе: задовільне самопочуття дитини, нормальна температура тіла, відсутність потреби у антибіотиках та знеболюючих препаратах, задовільне загоєння післяопераційної рани, відсутність потреби у перев'язках або можливість забезпечити їх в амбулаторних умовах.

Порівнювали: основний результат – тривалість знаходження пацієнта у стаціонарі до досягнення критеріїв виписки; вторинні результати – успішна вертикалізація та рухова активність дитини в першу добу (спроможність ходити по палаті, а для пацієнтів після втручань на нижніх кінцівках – спроможність комфортно сидіти у ліжку з вертикальним положенням тулуба), загальний рівень самопочуття за 10-бальною шкалою, який визначався шляхом опитування пацієнтів або їх батьків.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійних програм Microsoft Excel 15.31 для Mac та StatPlus:mac 6.2.6.1. (AnalystSoftInc, 2017). При нормальному розподілі даних за критерієм Шапіро-Уїлка для порівняння середніх кількісних величин застосовували t-критерій Стьюдента, при аномальному розподілі – непараметричний критерій Манна-Уїтні. Для порівняння номінативних даних – критерій χ^2 з поправкою Йетса і точний критерій Фішера. Різниця між показниками в групах вважалась значущою при $\alpha < 5\%$ ($p < 0,05$). Дані представлені як середні значення \pm стандартне відхилення і абсолютна та відносна кількість n (%).

Результати та їх обговорення

До проспективного рандомізованого дослідження увійшло 47 пацієнтів дитячого віку, які задовольняли критеріям відбору: вік старше одного року, фізичний стан за класифікацією ASA I та II класу, хірургічні втручання на кінцівках в плановому або ургентно-відстроченому порядку, можливість проведення регіонарної анестезії, відсутність захворювань з боку шлунково-кишкового тракту, згода батьків на залучення дитини до дослідження. Пацієнти були порівнянні за антропологічними показниками та фізичним станом (табл. 1).

Таблиця 1

Основні антропологічні показники пацієнтів у дослідженні

Показники	Дослідна група, n=22	Контрольна група, n=25
Вік, роки	9,73 \pm 5,0	9,76 \pm 4,26
Маса тіла, кг	38,34 \pm 19,6	34,76 \pm 16,45
Стать, абс (%)		
Хлопчики	13 (59%)	18 (72%)
Дівчинки	9 (41%)	7 (28%)
Фізичний клас за класифікацією ASA, абс (%)		
I	17 (77%)	15 (60%)
II	5 (23%)	10 (40%)

Основні інтраопераційні характеристики наведені у табл. 2. Хірургічні втручання проводились на верхніх та нижніх кінцівках і були порівнянні-

ми за рівнем травматичності втручання, об'ємом крововтрати, а також за об'ємом і складом інтраопераційної інфузійної терапії в обох групах.

Таблиця 2

Основні інтраопераційні характеристики.

Показники	Дослідна група, n=22	Контрольна група, n=25	p
Операції на верхніх кінцівках, абс (%)	9 (41%)	7 (28%)	0,53
Операції на нижніх кінцівках, абс (%)	13 (59%)	18 (72%)	
Тривалість операції, хв	87,5 ± 33,83	98,2 ± 46,77	0,54
Тривалість анестезії, хв	124,55 ± 39,49	130,8 ± 48,98	0,99
Сумарна довжина розтину шкіри, см	5,47 ± 3,89	5,18 ± 2,74	0,86
Крововтрата, мл/кг	1,25 ± 0,94	1,9 ± 1,7	0,18
Кристаліди, загальний інтраопераційний об'єм, мл/кг	8,8 ± 3,42	8,54 ± 3,74	0,51
Відсоток глюкози у загальному інтраопераційному об'ємі кристалідів, %	1,04 ± 0,28	0,92 ± 0,39	0,16

Головним результатом, що відповідає меті дослідження, є скорочення тривалості перебування пацієнта в стаціонарі. У дослідній групі пацієнти швидше досягли критеріїв виписки, ніж в контрольній (5,5 ± 3,39 проти 8,8 ± 3,51, p=0,002).

Всі пацієнти (100%) дослідної групи та 19 (76%) пацієнтів контрольної групи успішно могли знаходитись у вертикальному положенні в першу добу післяопераційного періоду (p=0,02). При цьому не відмічалось скарг на запаморочення або загальну слабкість. Самопочуття пацієнтів на ранок наступного після операції дня було оцінено шляхом простого опитування дорослих дітей і батьків дітей молодшого віку за 10-бальною шкалою. Пацієнти і їх батьки оцінили рівень самопочуття на 7,86 ± 1,61 балів у дослідній групі та на 6,52 ± 1,81 балів у контрольній групі (p=0,01). Оцінка була суб'єктивною, а у дітей молодшого віку оцінку надавали їх батьки, орієнтуючись на загальний стан, ступінь активності та апетит своєї дитини.

На тривалість перебування пацієнтів на лікарняному ліжку після хірургічних втручань крім множинних факторів впливає перебіг післяопераційного періоду, який, в свою чергу, залежить як від хірургічної тактики, так і від анестезіологічних методів. Відповідно до концепції ERAS, ключовими факторами, що впливають на перебіг післяопераційного періоду, є хірургічна стресова відповідь, управління рідинним та нутритивним балансом та болем [12].

Післяопераційний біль залишається розповсюдженою проблемою і являє собою одну з основних причин обмеження рухової активності протягом певного часу після операції. Пацієнтам дослідної групи інтраопераційно виконували техніки регіонарної анестезії із застосуванням місцевого анестетика подовженої дії (ропівакаїн). Тривалість дії ропівакаїну у дітей складає від 6 до 10 годин, залежно від концентрації та засобу введення. У дослідженні ми спостерігали такий феномен, як раптово виникаючий сильний біль в

кінцівці після закінчення дії ропівакаїну. Тому в подальшому було запропоновано попередньо призначати анальгетики парентерально приблизно в той час, коли передбачався кінець дії місцевого анестетика. Разом з тим, відсутність болювого синдрому в перші години після хірургічного втручання сприяло більш комфортним умовам для ранньої активізації та вертикалізації дитини. Крім того, зменшення загальної кількості опіоїдів за рахунок регіонарної анестезії та призначення анальгетиків неопіоїдного ряду знижує ризик розвитку післяопераційної нудоти і блювання.

Нутритивна підтримка пацієнтів дослідної групи починалась ще з вечора напередодні хірургічного втручання, і додатково пацієнти отримували перорально напій, збагачений вуглеводами. Мальтодекстрин є продуктом неповного гідролізу крохмалю, який складається з молекул глюкози, об'єднаних у ланцюжки різної довжини. В своїй структурі він містить мальтозу (дісахарид) і декстрин (полісахарид), які розщеплюються у травному тракті до молекул глюкози, а вони у свою чергу проникають у кров'яне русло. Мальтодекстрин є безпечною речовиною, широко використовується в хлібобулочній та кондитерській промисловості, входить до складу спортивного, клінічного, дитячого харчування та застосовується у фармацевтичній продукції [13]. Вуглеводне навантаження перед хірургічним втручанням сприяє покращенню метаболічного профілю організму, що призводить до зменшення прояв хірургічної стресової відповіді, а також запобігає продукції кетонів тіл в період періопераційного голодування [6,14]. Це в свою чергу також забезпечує задовільне самопочуття у дитини і зберігає її апетит, що дозволяє вже в перші години після операції (при відсутності хірургічних протипоказань) вживати їжу.

Волемічний стан має велике значення у дітей, особливо негативно впливає гіповолемія. При достатньому інтраопераційному надходженні рідини, ранній початок харчування і пиття природним

шляхом в післяопераційному періоді скасовує необхідність призначення інфузійної терапії для підтримки рідинного балансу.

Таким чином, впливаючи на патофізіологічні процеси, які виникають при хірургічних втручаннях, шляхом комплексного застосування компонентів програми прискороного відновлення, можна підвищити результати лікування та покращити загальну якість життя пацієнтів хірургічного профілю, в тому числі і дитячого віку. Залишається нез'ясованим, які саме компоненти програми мають найбільш вагомий вплив у дітей, особливо у різних вікових групах. Подальше вивчення питань хірургічної стресової відповіді в дитячому віці допоможе лікарям обрати відповідну тактику як з боку хірургічного втручання, так і з боку анестезіологічного забезпечення і післяопераційного ведення педіатричних пацієнтів.

Висновки

Комплексне застосування програми прискоро-

Література

1. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002;183(6):630-41. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00866-8.
2. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg.* 2008;248(2):189-98. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a.
3. George JA, Koka R, Gan TJ, Jelin E, Boss EF, Strockbine V, et al. Review of the enhanced recovery pathway for children: perioperative anesthetic considerations. *Can J Anaesth.* 2018;65(5):569-77. doi: 10.1007/s12630-017-1042-6.
4. Shinnick JK, Short HL, Heiss KF, Santore MT, Blakely ML, Raval MV. Enhancing recovery in pediatric surgery: a review of the literature. *J Surg Res.* 2016;202(1):165-76. doi: 10.1016/j.jss.2015.12.051.
5. Pearson KL, Hall NJ. What is the role of enhanced recovery after surgery in children? A scoping review. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(1):43-51. doi: 10.1007/s00383-016-3986-y.
6. Gawecka A, Mierzewska-Schmidt M. Tolerance of, and metabolic effects of, preoperative oral carbohydrate administration in children - a preliminary report. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(2):61-4. doi: 10.5603/AIT.2014.0013.
7. Sumpelmann R, Becke K, Brenner S, Breschan C, Eich C, Hohne C, et al. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(1):10-8. doi: 10.1111/pan.13007.
8. Loftus PD, Elder CT, Russell KW, Spanos SP, Barnhart DC, Scaife ER, et al. Paravertebral regional blocks decrease length of stay following surgery for pectus excavatum in children. *J Pediatr Surg.* 2016;51(1):149-53. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.037.
9. Rove KO, Edney JC, Brockel MA. Enhanced recovery after surgery in children: Promising, evidence-based multidisciplinary care. *Paediatr Anaesth.* 2018;28(6):482-92. doi: 10.1111/pan.13380.
10. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Soreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(8):556-69. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283495ba1.
11. Vittinghoff M, Lonnqvist PA, Mossetti V, Heschl S, Simic D, Colovic V, et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatr Anaesth.* 2018;28(6):493-506. doi: 10.1111/pan.13373.
12. Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(5):585-90. doi: 10.1007/s00423-011-0790-y.
13. Hofman DL, van Buul VJ, Brouns FJ. Nutrition, Health, and Regulatory Aspects of Digestible Maltodextrins. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(12):2091-100. doi: 10.1080/10408398.2014.940415.
14. Кисельова ІВ, Біляев АВ. Ефективність вживання вуглеводного напою перед ортопедичними хірургічними втручаннями у дітей. *Клінічна хірургія.* 2018;85(11):74-7. doi: 10.26779/2522-1396.2018.11.74

КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ АДАПТИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ДЕТЕЙ В ХИРУРГИИ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

*И.В. Киселева, О.Р. Пилипчук**

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киевская городская детская клиническая
больница № 1*
(Киев, Украина)

Резюме. Современная концепция ускоренного восстановления после хирургических вмешательств нашла широкое применение у взрослых пациентов, но недостаточно изучена у детей.

реного відновлення після хірургічних втручань (ERAS) позитивно впливає на самопочуття та активність в ранньому післяопераційному періоді і знижує тривалість лікування в стаціонарі у педіатричних пацієнтів ортопедичного профілю.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальший пошук шляхів адаптації програми прискороного відновлення після хірургічних втручань для пацієнтів дитячого віку, стратифікація компонентів адаптованої програми за віком пацієнтів та видом хірургічних втручань та вивчення впливу їх комплексного застосування на окремі патофізіологічні ланки хірургічної стрес-відповіді у дітей.

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

Джерела фінансування: Самофінансування.

COMPLEX APPLICATION OF THE ADAPTED ENHANCE RECOVERY AFTER SURGERY PROGRAMME IN CHILDREN UNDERGOING ORTHOPAEDIC SURGERY

I. Kyselova, O. Pylypchuk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate
Education,
Kyiv Municipal Childrens
Hospital №1*
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The current concept of Enhance Recovery After Surgery (ERAS) is widely used in adults, but it still remains unexplored in children.

Goal of the study. To evaluate the efficacy of the

Цель. Определить эффективность комплексного применения программы ускоренного восстановления после хирургических вмешательств у детей в хирургии ортопедического профиля.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование вошло 47 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет. В исследуемую группу 22 пациентам применяли программу ускоренного восстановления после хирургических вмешательств, которая состояла из следующих компонентов: информирование пациентов и их родителей, отказ от рутинной подготовки кишечника перед операцией, полноценное питание вечером накануне вмешательства, прием прозрачного углеводного напитка за 2 часа до индукции анестезии, минимизация хирургического вмешательства, использование техники регионарной анестезии, профилактика послеоперационной тошноты и рвоты, избегание излишнего введения опиоидов как во время операции, так и в послеоперационном периоде, эвolemическая инфузионная стратегия, нормотермия, раннее начало кормления, ранняя вертикализация и мобилизация пациента в первые сутки после операции, избегание дренажей и катетеров, определение критериев безопасной выписки из стационара. В контрольной группе 25 пациентам весь комплекс вышеуказанных мероприятий не применяли, однако придерживались современных рекомендаций касательно предоперационного голодания, интраоперационной инфузионной терапии, профилактики послеоперационной тошноты и рвоты, а также проводилась хирургическая тактика меньшей инвазивности. Сравнивали длительность нахождения пациента в стационаре после операции до достижения критериев выписки – как основной результат, и как вторичные результаты – толерантность к вертикализации и мобилизации в первые сутки послеоперационного периода и общее самочувствие пациентов на утро следующего после операции дня.

Результаты исследования. Время до достижения критериев выписки из стационара в исследуемой группе меньше ($5,6 \pm 3,4$ против $8,9 \pm 3,5$, $p=0,002$). Все пациенты (100%) исследуемой группы и 19 (76%) пациентов контрольной группы успешно могли находиться в вертикальном положении в первые сутки послеоперационного периода ($p=0,02$). Самочувствие пациентов на утро следующего после операции дня оценено по 10-балльной шкале как $7,86 \pm 1,61$ баллов в исследуемой группе и $6,52 \pm 1,81$ баллов в контрольной группе ($p=0,01$).

Выводы. Результаты исследования показывают, что комплексное применение программы ускоренного восстановления после хирургических вмешательств позитивно влияет на самочувствие и активность в раннем послеоперационном периоде и снижает длительность лечения в стационаре у педиатрических пациентов ортопедического профиля.

Ключевые слова: ускоренное восстановление после хирургических вмешательств, послеоперационный период, детская хирургия, ортопедия, анестезиология.

complex application of ERAS programme in children undergoing orthopaedic surgery.

Materials and methods. This is a prospective randomized study included 47 patients aged 1-17 years old. The ERAS programme was applied to 22 patients in the study group and it consisted of the following pathways: informing of patients and their parents, avoiding bowel preparation before the surgery, full feeding on the day before surgery and administration of clear carbohydrate drink 2 hours prior induction of anaesthesia, minimization of surgery, regional anaesthesia techniques, postoperative nausea and vomiting (PNV) prophylactics, avoiding opioids perioperatively, euolemic infusion strategy, normothermia, early postoperative feeding, early postoperative verticalization and mobilization in the 1st postoperative day, no drains and catheters, determining of criteria for safe discharge. Patients in control group ($n=25$) we did not apply the whole complex of ERAS pathways, but managed them in according to the current recommendations for preoperative fasting, PNV prophylactics, intraoperative fluid therapy, and surgery was also minimized. The primary outcome was the length of stay (LOS) in the hospital up to achieving of discharge criteria. Secondary outcomes were orthostatic tolerance and activity in the 1st postoperative day and patients' wellbeing (10-point scale) next morning after surgery.

Results of the study. LOS was significantly low in the study group ($5,6 \pm 3,4$ vs. $8,9 \pm 3,5$, $p=0,002$). All patients (100%) in the study group and 19 patients in the control group successfully took a vertical position on the 1st day after surgery. Patients' wellbeing in the morning of the next day after surgery was rated as $7,86 \pm 1,61$ in the study group and $6,52 \pm 1,81$ in the control group ($p=0,01$).

Conclusions. The results of the study suggests the positive impact of the complex application of ERAS programme on wellbeing and activity of patients and reduced LOS in children in orthopaedic surgery.

Keywords: Enhanced Recovery after Surgery; Postoperative Period; Paediatric Surgery; Orthopaedics; Anaesthesiology.

Контактна інформація:

Кисельова Ірина Володимирівна – асистент кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ, Україна)

Контактна адреса: вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна.

Контактний телефон: +38050-612-39-05; +38044-201-32-24 (паб.)

e-mail: iv30@urk.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9083-8223>

ScopusAuthor ID: 57193986489

Контактная информация:

Киселева Ирина Владимировна – ассистент кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика (г. Киев, Украина)

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

E-mail: iv30@urk.net

Контактный телефон: +38050-612-39-05; +38044-201-32-24 (паб.)

e-mail: iv30@urk.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9083-8223>

ScopusAuthor ID: 57193986489

Contact Information:

Iryna Kyselova - Assistant, Department of Child Anesthesiology and Intensive Care Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine).

Contact address: Dorohozhytska Str., 9, Kyiv, 04112 Ukraine.

Contact phone: +38 044 201 32 24

e-mail: iv30@urk.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9083-8223>

ScopusAuthor ID: 57193986489

УДК: 618.39:618.33]-091
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.7

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНІЙ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА

*А.М.Громова, Т.Ю.Ляховська,
О.М.Кетова, Н.І.Мітюніна*

Українська медична стоматологічна академія
(м. Полтава, Україна)

Резюме. Частота плацентарної недостатності у вагітних з вірусною або бактеріальною інфекцією досягає 50-60%. У разі антенатальної загибелі плоду послід стає одним з основних джерел діагностики інфекції та визначення причин його смерті.

Мета дослідження. Вивчення особливостей морфологічної будови плаценти при антенатальній загибелі плода.

Матеріал і методи дослідження. Нами було проведено аналіз морфологічних характеристик і мікробіологічних висновків 30 послідів жінок з антенатальною загибеллю плода (основна група) і 25 послідів жінок, які народили живих дітей (контрольна група).

Результати дослідження. У жінок основної групи товщина плацент була на 15,1%, обсяг – на 22,5%, а площа – на 19,6% більше, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Плацентарно-плодовий індекс при внутрішньоутробній загибелі плоду перевищував показники в контрольній групі (нормативні значення) у 1,7 разів ($p < 0,05$). При вивченні морфологічної будови плацент жінок обстежених груп компенсаторно-приспосувальні реакції були вираженими у 18 (72%) плацентах жінок контрольної і в 1-ій плаценті (3,3%) у жінки основної групи ($p < 0,05$), інволютивно-дистрофічні зміни були виявлені по 3 випадки в основній і контрольній групах, що склало 10% і 12%, відповідно ($p > 0,05$), інфекційно-запальні зміни при мікроскопічному дослідженні посліду виявлені в 26 (86,7%) випадках у жінок основної та у 4 (16%) осіб контрольної груп ($p < 0,05$).

Висновки. Запальні зміни в плаценті можуть стати причиною формування плацентарної недостатності і приводити до антенатальної загибелі плоду.

Ключові слов: морфологія плаценти; антенатальна загибель плода.

Вступ

За останнє десятиріччя, у зв'язку з стрімким розвитком перинатології, у всьому світі відбулося значне зниження рівня інтранатальної та неонатальної смертності, проте рівень антенатальної загибелі плода (АЗП) залишається високим і становить майже 50% в структурі перинатальних втрат [1,2].

Не дивлячись на використання сучасних методів у діагностиці причин загибелі плоду, виявлення основної причини залишається складним завданням у 60% випадків мертво народження [3,4]. Однією з найбільш частих причин антенатальних втрат є внутрішньоутробне інфікування плода, розповсюдженість якого досягає 65,5%. Антенатальна загибель плоду на тлі дії інфекційного агента може бути обумовлена декількома механізмами. По-перше, материнська інфекція може протікати у важкій формі з розвитком лихоманки, респіраторного дистрес-синдрому, що призводить до смерті плоду. При цьому відсутнє проникнення інфекційного агента трансплацентарно до плода. По-друге, інфекційний агент може уразити плаценту без проникнення до плода з розвитком плацентарної недостатності (ПН). Частота ПН у вагітних з вірусною і/або бактерійною інфекцією досягає 50-60% [2,3,5,6].

Характер морфологічних змін в плаценті при інфекційній патології залежить від часу і шляхів зараження, виду збудника, терміну вагітності при інфікуванні. Слід зазначити, що твердження про трансплацентарну передачу інфекції плоду без пошкодження структур посліду, що стійко існували в науковій літературі протягом багатьох років, не розкривають ймовірних варіантів взаємодії

збудників із структурами плаценти. Тому велику практичну цінність являє морфологічне дослідження плаценти, яке дозволяє визначити можливий шлях проникнення інфекції в порожнину матки і інфікування плода, оптимізувати лікування новонароджених і запобігти розвитку важких перинатальних ускладнень [4,7-9].

Все це доводить необхідність широкого комплексного вивчення посліду, оскільки його результати можуть не тільки виявити інфекцію у матері і підказати шляхи лікування та профілактики при майбутній вагітності, але і прогнозувати подальший розвиток плоду, сформувати групи ризику по виникненню даної патології.

Мета дослідження

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей морфологічної будови плаценти при антенатальній загибелі плоду.

Матеріал і методи дослідження

Нами проведений аналіз морфологічних характеристик і мікробіологічних заключень 30 послідів (плацента, оболонки, пуповина) жінок АЗП, яка настала від 26 до 42 тижнів вагітності (основна група), і 25 послідів жінок, які народили здорових дітей (контрольна група). Всі вагітні знаходились на стаціонарному лікуванні і були розроджені в Полтавському міському клінічному пологовому будинку за період з 2013 по 2016 роки. У 4 випадках внутрішньоутробна загибель плодів наступала в другому, а в 26 – у третьому триместрі вагітності. Були використані такі методи дослідження, як: макроскопічний – візуальне вивчення стану посліду, морфометричний – ви-

значення маси і розмірів плаценти, гістологічний – забарвлення парафінових зрізів гематоксилін-еозином, пікрофуксином по Ван Гізону. Тканина посліду фіксувалася в 10% нейтральному формаліні з фосфатним буфером, оброблялася на апараті гістологічної проводки тканин («Pool Scientific Instruments», Швейцарія) і заливалася парафіном. Далі готувалися серійні парафінові зрізи товщиною 4 – 5 мікрон. На предметні скельця, покриті адгезивом, фіксували зрізи із наступною інкубацією в термостаті впродовж 12 годин при температурі 37°C. Далі зрізи депарафінували, зневоднювали і забарвлювали гематоксиліном і еозином. Мікроскопічне дослідження посліду проводили на мікроскопі Axioskop 40 ("Zeiss"). Одержані в процесі дослідження показники обробляли методами математичної статистики використанням програм "Microsoft Excel 2003" та "SPSS for Windows. Release13.0".

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у жінок основної групи в 36,6% випадків внутрішньоутробна загибель плодів настала з 22 до 36 тижня вагітності, а 63,4% антенатальних втрат відбулися після 37 тижнів вагітності. Середній термін настання загибелі плодів становив $34,9 \pm 3,2$ тижні. Високий відсоток внутрішньоутробної загибелі плоду при доношеній вагітності вимагає ретельного спостереження за даною категорією жінок.

Макроскопічно всі плаценти в групі жінок з АЗП були переважно овальної чи округлої форми, в одному випадку діагностовано додаткову дольку. Материнська поверхня нерівномірної товщини, губчастої консистенції, середньодольчата, борозни різної глибини. У 21 (70%) випадку спостерігалось повнокров'я, у 9 (30%) плацентах кровонаповнення було рівномірним. У 7 (23,3%) плацентах виявлені зони ішемічних інфарктів, пе-

реважно на материнській поверхні, які розмішувались у крайовій ділянці, консистенція їх була еластичною. У 5 (16,7%) плацентах у центральній і парацентральної ділянках визначались невеликі кісти, заповнені кров'ю, розмірами 1–2,5 см в діаметрі. У 4 (13,3%) плацентах визначалися виражені фіброзні відкладення і кальцинати.

Плодова поверхня у більшості випадків (17, 56,7%) була гладкою, сіруватого кольору з добре контурованим малюнком судин пуповини. В інших випадках поверхня плаценти була шорсткою, сіро-зеленого кольору, набрякла. Плодові оболонки потовщені, каламутні, місцями містили кров, незначно набрякли. У двох випадках визначалися хибні вузли пуповини.

У групі жінок, які народили живих дітей при макроскопічному дослідженні форма плацент такою була в основному округла або овальна. Материнська поверхня губчастої консистенції, середньодольчата, однорідна. Кровонаповнення плацент однорідне в 20 (80%) випадків і тільки в 5 (20%) визначалося повнокров'я. Плодова поверхня всіх плацент гладка, блискуча, сіруватого кольору з добре контурованим малюнком судин пуповини. Плодові оболонки тонкі, прозорі, не набрякли.

Плацентарно-плодовий індекс у другій половині вагітності при внутрішньоутробній загибелі плоду перевищував нормативні значення з високою значимістю статистичної достовірності: в 22-25 тижнів в 1,6 рази, в 26-30 тижнів – в 1,8 рази, в 31-36 тижнів – в 1,7 рази, в 37-41 тижнів – в 1,7 рази ($p < 0,05$). Даний факт може бути обумовлений субкомпенсацією пристосувальних функцій плаценти при хронічному внутрішньоутробному стражданні плода, які недостатні для подальшого розвитку плода.

Порівняльний аналіз маси, товщини, об'єму, площі плацент у випадках АЗП при доношеній вагітності ми проводили відносно контрольної групи. Дані показники наведені табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка величини плацент при доношеній вагітності у жінок обстежуваних груп

Показники	Основна група (n= 18)	Контрольна група (n= 25)	Рівень достовірності
Маса плаценти (г)	526,3±32,	497,8±39,7	p>0,05
Товщина плаценти (см)	3,25±0,73	2,76±0,52	p<0,05
Об'єм плаценти (см ³)	663,8±24,5	514,6±21,4	p<0,05
Площа плаценти (см ²)	292,1±17,9	234,7±12,3	p<0,05

Як видно з табл. 1, середні показники маси плацент жінок з АЗП хоча й були більшими, ніж у контрольній групі, проте статистично ці відмінності були недостовірними. При порівнянні товщини, об'єму, площі плацент була виявлена статистично достовірна різниця. Так, у жінок основної групи товщина плацент була на 15,1%, об'єм – на 22,5%, а площа – на 19,6% більше, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Хоча достовірними ознаками плацентарної недостатності є переважно зменшення маси плаценти і плацентарно-плодового індексу, отримані дані можуть свідчити про наявність запальних змін в плаценті,

обумовлених набряком, запальною інфільтрацією, розпушенням сполучної тканини. У зв'язку з цим під час проведення мікроскопічного дослідження послідів ми звернули увагу на їх інфекційно-запальні зміни

При вивченні морфологічної будови плацент жінок обстежених груп інволютивно-дистрофічні зміни виявлені по 3 випадки в основній і контрольній групах, що склало 10% і 12%, відповідно ($p > 0,05$). Мікроскопічно у всіх плацентах жінок основної групи відзначалися інфаркти, петрифікати, ділянки некрозу і передчасного відшарування плаценти. У контрольній групі в плацентах

число ворсин з явищами фібринозного некрозу визначалося в межах $2,0 \pm 0,16\%$, а при АЗП в середньому становило $7,81 \pm 0,96\%$, тобто в 3,9 рази частіше ($p < 0,05$). В результаті мікроскопічного дослідження материнської поверхні плаценти відзначається, що в базальних пластинах плаценти у жінок з АЗП виявлено значно більшу кількість фібриноїдних утворень, у порівнянні з групою контролю. Фібриноїд виявляли навколо і всередині ворсин, представляв собою острівці або смужки, розташовані частіше навколо судин у вигляді функціональної волокнистої структури, що при АЗП веде до зменшення поверхні обміну і сприяє порушенню матково-плацентарного кровообігу. У препаратах фібриноїд представляє собою однорідну структурну масу, яка при АЗП більш інтенсивно фарбувалася гематоксилін-еозином.

Компенсаторно-приспосувальні реакції були вираженими у 18 (72%) плацентах жінок контрольної і в одній плаценті (3,3%) у жінки основної групи. Гістологічно вони проявляються в компенсаторній гіперплазії капілярів (ангіоматоз, гіперваскуляризація ворсин), компенсаторному збільшенні кількості ворсин, утворенні молодих (юних) ворсин, що нагадують ворсини ранніх термінів вагітності, збільшення кількості синцитіальних вузликів з ознаками проліферативної активності. Відсутність виражених патологічних процесів в плаценті при ФЗП обумовлена тим, що в цьому випадку загибель плода настала в результаті тугого двократного обвиття пуповини навколо ший плода.

Згідно отриманих нами даних, інфекційно-запальні зміни при мікроскопічному дослідженні посліду виявлені в 26 (86,7%) випадках у жінок основної та 4 (16%) у осіб контрольної груп ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у всіх плацентах жінок основної групи мікроскопічно визначалися запальні зміни окремих частин плаценти. Запальна реакція у всіх шарах плаценти (плацентит) відзначена в 4 (15,4%) випадків. У 5 (19,2%) випадках було виражено запалення пупкового канатика (фунікуліт) і плодових оболонок (мембраніт). Одержані нами результати співзвучні даним літератури про взаємозв'язок між інфекційними плацентитами та несприятливими перинатальними наслідками [8,10,11].

Локалізація уражень, що виникають у посліді, переважно залежить від шляхів інфікування, часу, виду збудника, терміну вагітності при інфікуванні. При цьому, вивчення локалізації та інтенсивності запального процесу в тканинах посліду дозволяє визначити можливий шлях проникнення інфекції в порожнину матки і інфікування плода. Згідно отриманих нами даних, прояви маркерів висхідного шляху інфікування (хоріонамніоніт і децидуїт) виявлені з високою частотою (23,1% і 38,4%). Наші дані співзвучні думці ряду дослідників, які вважають, що етіологія даного шляху інфікування є переважно бактеріальною, проте авторами не виключається можливість розвитку інфікування й іншими збудниками: патогенними грибами, хламідіями, мікоплазмами, вірусами, найпростішими. При цьому відзначаються запальна інфільтрація, набряк, розпушення, розплавлення сполучної тканини, дистрофія, некроз амніального епітелію. Пізніше запальна інфільтрація поширюється на хоріальну пластинку, виникають

ендоваскуліт великих судин хоріальної пластинки, пупкового канатика і лейкоцитарна інфільтрація вартонового студню – розвивається фунікуліт. Спостерігаються зміни з боку судин децидуальної оболонки. Там виникають васкуліт і дистрофічні зміни стінок [10,12].

У разі поширення збудника в інтервільозний простір розвивається віллузит, який може бути вогнищевим з ураженням окремих ізольованих ворсин або дисемінованим. Крім цього, при гематогенному інфікуванні посліду відбувається ураження судин материнської і плодової частин плаценти з редуцією кровообігу, а також екстраплацентарних [12,13].

Таким чином, при інфекційних ураженнях плаценти, при яких настала АЗП, визначались деякі компенсаторно-приспосувальні реакції, проте їх вираженість виявилась недостатньою для забезпечення життєздатності плода.

Висновки

1. У жінок основної групи товщина плацент була на 15,1%, об'єм – на 22,5%, а площа – на 19,6% більшими, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Плацентарно-плодовий індекс при внутрішньоутробній загибелі плода перевищував показники у контрольній групі (нормативні значення) 1,7 рази ($p < 0,05$). Отримані дані можуть свідчити про наявність запальних змін в плаценті, обумовлених набряком, запальною інфільтрацією, розпушенням сполучної тканини.

2. При вивченні морфологічної будови плацент жінок обстежених груп компенсаторно-приспосувальні реакції були вираженими у 18 (72%) плацентах жінок контрольної і в 1-ій плаценті (3,3%) - у жінки основної групи ($p < 0,05$), інволютивно-дистрофічні зміни виявлені по 3 випадки в основній і контрольній групах, що склало 10% і 12%, відповідно ($p > 0,05$), інфекційно-запальні зміни при мікроскопічному дослідженні посліду виявлені в 26 (86,7%) випадках у жінок основної і 4 (16%) – у осіб контрольної груп ($p < 0,05$).

3. У всіх плацентах жінок основної групи мікроскопічно визначалися запальні зміни окремих частин плаценти. Запальна реакція у всіх шарах плаценти (плацентит) відзначена в 4 (15,4%) випадках. У 5 (19,2%) випадках було виражено запалення пупкового канатика (фунікуліт), в 4 (15,4%) плодових оболонок (мембраніт).

4. Прояв маркерів висхідного шляху інфікування (хоріонамніоніт і децидуїт) виявлений у 61,5% випадків. Про гематогенний шлях інфікування плаценти свідчило ураження ворсинчатого хоріону (віллузіт і інтервіллузіт), яке зареєстровано в 38,5% випадків.

Перспектива подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є розробка патогенетично обґрунтованих методів попередження антенатальної загибелі плода на основі комплексного дослідження мікробного біоценозу піхви, запальних змін плаценти, матково-плацентарного кровотоку.

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

Джерела фінансування: Самофінансування.

Література

1. Баринава ИВ, Котов ЮБ, Кондриков НИ. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода. Российский вестник акушер-гинеколога. 2013;13(3):14-9.
2. Goldberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(3):861-73.
3. Трошина ИН, Полянчикова ОЛ. Состояние фетоплацентарной системы при беременности, осложненной внутриутробной инфекцией. В: Материалы XII Всероссийского научного форума Мать и дитя; 2011 Сен 27-30; Москва. Москва; 2011. с.290-1.
4. Марковский ВД, Куприянова ЛС, Ткачев АЭ, Несмиян НВ. Морфофункциональные изменения в системе мать-плацента-плод при плацентарной дисфункции. Вісник проблем біології і медицини. 2014;4(4). 247-514.
5. Громова АМ, Дауи Мохамед Анвар, Ляховская ТЮ, Кетова ЕН. Состояние биоценоза влагалища беременных при антенатальной гибели плода. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;2(20):36-9.
6. Redline RW. The clinical implications of placental diagnoses. Semin Perinatol. 2015;39(1):2-8. doi: 10.1053/j.semper.2014.10.002.
7. Колобов АВ, Цинзерлинг ЕФ, Смирнова ЕА, Рошупкина ИА. Плацента человека. Мофофункциональные основы. Санкт-Петербург: ЭЛБИ – СПб; 2011. 92с.
8. Веропотвелян НП, Веропотвелян ПН, Цехмистеренко ИС, Бондаренко АА, Усенко ТВ. Морфологическая классификация повреждений плаценты. Здоровье женщины. 2016;8:63-71.
9. Shchegolev AI. Current morphological classification of damages to the placenta. Obstetrics and gynecology. 2016;4:16-23. doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23.
10. Kim CJ, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Kim M, Park SS, et al. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(2):496-500. doi: 10.1067/mob.2001.116689.
11. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. Hum Pathol. 2007;38(10):1439-46. doi: 10.1016/j.humpath.2007.05.025.
12. Rabe H, Jewison A, Alvarez RF, Crook D, Stilton D, Bradley R, et al. Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2011;117(2):205-11. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181fe46ff.
13. Liao X, Leon-Garsia SM, Pizzo DP, Parast M. Maternal obesity exacerbates the extent and severity of chronic villitis in the term placenta. In: Society for Pediatric Pathology Spring Meeting, Boston, Massachusetts, 2015 Mar 21–22. Pediatr Dev Pathol. 2015;18:e1-e24. doi: 10.2350/15-02-1606-MISC.1.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

*А.М.Громова, Т.Ю.Ляховская, Е.Н.Кетова,
Н.И.Митюнина*

Украинская медицинская
стоматологическая академия
(г. Полтава, Украина)

Резюме. Частота плацентарной недостаточности у беременных с вирусной или бактериальной инфекцией достигает 50-60%. В случае антенатальной гибели плода послед становится одним из основных источников диагностики инфекции и определения причин его смерти.

Цель работы. Изучение морфологического строения плаценты при антенатальной гибели плода.

Материал и методы исследования. Нами был проведен анализ морфологических характеристик и микробиологических заключений 30 последов женщин с антенатальной гибелью плода (основная группа) и 25 последов женщин, родивших живых детей (контрольная группа).

Результаты исследования. У женщин основной группы толщина плацент была на 15,1%, объем – на 22,5%, а площадь – на 19,6% больше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,05$). Плацентарно-плодовый индекс при внутриутробной гибели плода превышал показатели в контрольной группе (нормативные значения) 1,7 раза ($< 0,05$). При изучении морфологического строения плацент женщин обследованных групп компенсаторно-приспособительные реакции были выражены у 18 (72%) плацентах женщин контрольной и в 1-ой плаценте (3,3%) у женщины

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF PLACENTA AT ANTENATAL DEATH OF THE FETUS

*A.M. Gromova, T.I. Liakhovska, E.N. Siatina,
N.I. Mitiunina*

Ukrainian Medical
Stomatological Academy
(Poltava, Ukraine)

Summary. The frequency of placental insufficiency in pregnant women with viral or bacterial infection reaches 50-60%. In case of antenatal fetal death, the afterbirth becomes one of the main sources for diagnosing the infection and determining the causes of its death.

Aim of study. Study of the morphological structure of the placenta with antenatal fetal death.

Materials and methods. We analyzed the morphological characteristics and microbiological findings of 30 afterbirths of women with antenatal fetal death (main group) and 25 afterbirths of women who gave birth to children alive (control group). Results. In women of the main group, the placental thickness was by 15,1%, the volume - by 22,5%, and the area - by 19,6% more than in the control group ($p < 0,05$). The placental-fetal index during intrauterine fetal demise exceeded the indicators in the control group (standard values) by 1.7 times ($< 0,05$). The study of the morphological structure of the placenta in women of the examined groups showed, that the compensatory-adaptive reactions were pronounced in 18 (72%) placentas of the control group and in the 1 placenta (3,3%) in the main group ($p < 0,05$), involutive-dystrophic changes identified in 3 cases in the main and control groups, which amounted to

основной группы ($p < 0,05$), инволютивно-дистрофические изменения выявлены по 3 случая в основной и контрольной группах, что составило 10% и 12%, соответственно ($p > 0,05$), инфекционно-воспалительные изменения при микроскопическом исследовании последа выявлены в 26 (86,7%) случаях у женщин основной и 4 (16%) у лиц контрольной групп ($p < 0,05$).

Выводы. Воспалительные изменения в плаценте могут явиться причиной формирования плацентарной недостаточности и приводить к антенатальной гибели плода.

Ключевые слова: морфология плаценты; антенатальная гибель плода.

Контактна інформація:

Громова Антоніна Макарівна - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології №1 Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава, Україна)

Контактна адреса: вул. Шевченко, 23, м. Полтава, 36011, Україна.

Контактний телефон: +380956624730

e-mail: gromova.a.m@gmail.com

Контактная информация:

Громова Антонина Макаровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава, Украина)

Контактный адрес: вул. Шевченко, 23, м. Полтава, 36011, Україна.

Контактный телефон: +380956624730

e-mail: gromova.a.m@gmail.com

10% and 12%, respectively ($p > 0.05$); infectious-inflammatory changes in microscopic examination of the afterbirth found in 26 (86,7%) cases in women of the main and 4 (16%) in control groups ($p < 0,05$).

Conclusion. Inflammatory changes in the placenta can cause the formation of placental insufficiency and lead to antenatal death of the fetus.

Key words: placental morphology, antenatal fetal death

Contact Information:

Antonina Gromova - Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1.

Contact address: 23 Shevchenko Str., Poltava, 36011, Ukraine.

Contact phone: +380956624730

e-mail: gromova.a.m@gmail.com

УДК: 575.191:577.21:616-056.7-053.1:616.899.3
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.8КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА
СИНДРОМУ ФЕЛАН-МАКДЕРМІДА
У ДІТЕЙ**В.О.Галаган, М.А.Циганкова,
О.В.Радзіховська, Ш.А.Кульбалаєва,
В.В.Куракова, О.Р.Оліфір***Національна дитяча спеціалізована лікарня
(НДСЛ) «ОХМАТДИТ», Спеціалізований
Медико-генетичний центр (СМГЦ);
Національний медичний університет імені
О.О.Богомольця*
(м. Київ, Україна)

Резюме. У роботі представлено аналіз клініко-лабораторних даних однієї з рідкісних хромосомних патологій – синдрому Фелан-МакДерміда. В основі синдрому полягає наявність мікроделеції довгого плеча хромосоми 22 (*del(22)(q13)*), а також кільцева хромосома 22. Медико-генетичне консультування проводилось на базі СМГЦ НДСЛ «ОХМАТДИТ» МЗ України у трьох дітей у віці 1,5 міс., 7,5 міс., 1 рік 6 міс., з діагнозом при надходженні затримка психо-речового розвитку.

Використані генетичні (клініко-генеалогічний, цитологічний, у т.ч. молекулярно-цитогенетичний (FISH), біохімічний і інструментальні методи обстеження. У статті представлено алгоритм роботи лікаря-генетика і лаборанта-генетика під час синдромологічної діагностики. Клінічні прояви синдрому не є специфічними і можуть бути виражені у вигляді м'язевої гіпотонії (починаючи з неонатального періоду), затримки статокінетичного і психо-речового розвитку, а також лицевими дизморфіями. Дані ознаки служать показанням для медико-генетичного консультування і цитогенетичного обстеження з використанням FISH-методу (визначення мікроделеції довгого плеча хромосоми 22, локусу ARSA). При відсутності синдрому необхідно застосовувати диференційну діагностику з іншою незбалансованою хромосомною патологією (синдром Прадера-Віллі, Ангельмана, Сміта-Магеніса, велокардіофасціальний синдром), а також з синдромами генного характеру (Мартін-Белл, Оліца-Каведжжі тощо).

Ключові слова: синдром Фелан-МакДерміда; медико-генетичне консультування; каріотипування; FISH-метод.

Вступ

Синдром Фелан-МакДермід (СФМД) - мікроделеційний синдром, відомий в літературі під назвою Phelan McDermid syndrome (PMS), який характеризується неонатальною гіпотонією, затримкою психо-моторного (ЗПМР), розумового розвитку, лицевими дизморфіями та відсутністю або грубими розладами експресивної мови. Перший випадок моносомії дистального відділу хромосоми 22 був описаний у 1985 році у 14-річного хлопчика з грубим інтелектуальним дефіцитом, відсутністю мови, нормальним зростом і лицевими дизморфіями [1]. Незважаючи на рідку частоту в популяції (описано біля 1500 випадків) [2], слід відзначити, що у більшості випадків такі діти є інвалідами з дитинства і потребують витрат для проведення лікувально-реабілітаційних заходів.

Синдром виникає в результаті нової мутації у вигляді делеції дистального сегменту довгого плеча хромосоми 22q13.3 (75-80%) або кільцевої хромосоми 22. Розмір делеції варіює від 50kb до 9Mb і при цьому залучається SHANK3 - ген асоційований із деякими нейро-психіатричними захворюваннями, включаючи розумову відсталість, аутизм та шизофренію [3].

Ген SHANK3 кодує однойменний білок Shank3, який відіграє найбільш важливу роль у діяльності центральної нервової системі, оскільки з нього складається постсинаптична мембрана глутаматергічного NMDA-рецептора. Глутамат – один із основних збуджувачих нейромедіаторів; глутаматергічні зв'язки беруть участь в процесах навчан-

ня і пам'яті. Ген SHANK3 починає експресуватися до народження і бере участь в процесах синаптогенезу. При порушенні структури білка Shank3 в процесі синаптогенезу нейрони гіпокампа і мозочка не утворюють достатньої кількості дендритних шипиків, що, відповідно, знижує щільність нейронних зв'язків. Після відкриття гена SHANK3 його визнали причиною виникнення аутизму, адже СФМД супроводжується поведінкою аутистичного характеру. Проте подальші дослідження спростували таке твердження. Виявилось, що лише 0,7% всіх пацієнтів з встановленим аутизмом несуть мікроделецію 22q13.3[4]

Варто зазначити, що в літературі описані інтерстиціальні делеції в 22q13, які не включали SHANK3 за умови чітких клінічних проявів СФМД.[5]. Отже можна вказати про наявність в сегменті 22q13.3 регуляторних некодуючих ділянок (загалом 108 генів, що розміщені в межах ділянки з 22q13.2 до 22q13.3), які беруть участь в експресії SHANK3, або інших ключових генів, відповідальних за розвиток синдрому [6].

Слід зазначити, що на сьогодні лабораторна діагностика СФМД проводиться з використанням сучасних молекулярно-цитогенетичних (FISH) та молекулярно-генетичних методів, таких як: цитогенетичний – виключення збалансованих та незбалансованих хромосомних перебудов хромосом, кільцевої хромосоми 22; FISH-методом - виключення мікроделеції 22q13.3(ARSA-); мікроагау аналіз хромосом регіону 22q13.3 (олігонуклеотидний агау або дослідження SNP-агау); а також

метод секвенування гену SHANK3 [4].

У зв'язку із труднощами в постановці діагнозу на первинному етапі роботи лікаря-генетика виникає потреба у вивченні клінічних проявів СФМД у дітей різного віку та аналізу лабораторних обстежень, з метою розробки клініко-лабораторного алгоритму діагностики при проведенні медико-генетичного консультування (МГК).

Мета роботи полягала у вивченні клініко-лабораторних характеристик СФМД у дітей, яким надавна МГК в Спеціалізованому генетичному закладі.

Завдання роботи:

- вивчення фенотипових характеристик у дітей з підозрою на СФМД;
- визначення цитогенетичних варіантів у дітей з СФМД з використанням стандартного цитогенетичного та FISH-методу;
- визначення алгоритму при проведенні МГК у дітей з СФМД;
- диференційна діагностика СФМД з іншою синдромальною патологією.

Матеріали та методи

Робота виконувалась на базі СМГЦ НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України за період 2017-2018 рр. МГК проводилося 42 дітям з підозрою на СФМД, підтверджено діагноз у трьох дітей віком: 1,5 міс., 7,5 міс. та 1 рік 6 міс., з різних регіонів України, діагноз при зверненні у яких був у вигляді затримки стато-кінетичного та психомовного розвитку. Діти були оглянуті суміжними фахівцями: неврологом, офтальмологом, кардіологом, отоларингологом.

Методи дослідження: клініко-генеалогічний; біохімічний, у т.ч. тандем-мас-спектрометрія крові (ТМС); цитогенетичні, у т.ч. FISH-метод; параклінічні та інструментальні.

Результати та їх обговорення

При проведенні МГК дітей з СФМД був визначений алгоритм у роботі лікаря-генетика та цитогенетика. При первинному МГК лікарем-генетиком визначалася діагностична програма, яка необхідна у виявленні синдромальної, у т.ч. хромосомної патології у дітей з ЗПМР: аналіз сечі по скринінгу; біохімічні дослідження крові (ТМС - для виключення патології обміну амінокислот та ацилкарнітинів); вміст лактату та аміаку; вміст креатинфосфокінази (КФК) та загальноклінічні методи. З інструментальних обстежень враховували результати електроміографічного дослідження, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини і нирок, ехокардіографічного обстеження, магнітно-резонансної томографії головного мозку.

На другому етапі роботи лікаря-генетика проводилося консультування з урахуванням результатів цитогенетичного обстеження пробанда з використанням FISH-методу для підтвердження діагнозу. На третьому етапі МГК продилися розрахунок генетичного ризику для сім'ї пробанда.

Після виявлення мікрделеції FISH-методом ish 22q13.3(ARSA-) у пробанда проводилося повторне МГК, у т.ч. членів його родини. З метою розрахунку генетичного ризику батькам пробанда проводилося клінічне та цитогенетичне обстеження.

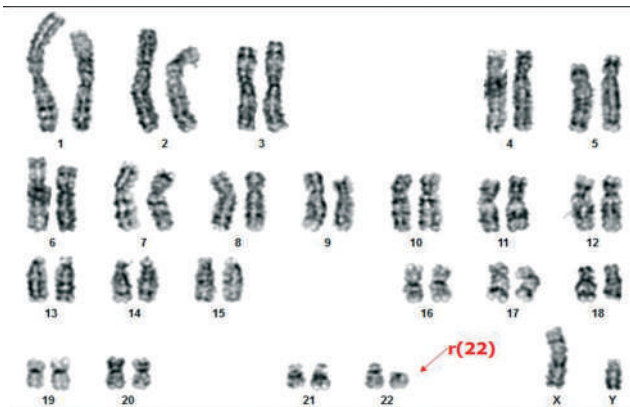


Рис.1. Кариограма лімфоцитів крові з кільцевою хромосомою 22; x1000

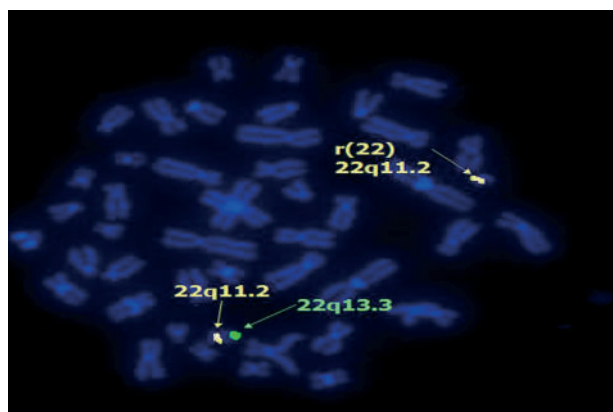


Рис.2. Ілюстрація метафазної FISH лімфоцитів крові; відповідними до кольору зонду стрілками вказані на локуси 22q11.2 та 22q13.3; x1000

Результати клініко-лабораторного обстеження у дітей з СФМД наведені у табл.1.

Аналіз наведених в табл.1 клініко-лабораторних даних показав, що діти народилися від нормальної вагітності, фізіологічних пологів; вік батьків яких на момент звернення був різний і знаходився в межах 20-42 років.

Основними клінічними проявами СФМД були:

- лицеві дизморфії у вигляді плаского обличчя, великих вушних раковин, вузьких очних щілин, очного гіпертелоризму;
- гіпоплазія нігтів, високі подушечки на пальцях рук, лімфедема рук і стоп;
- ЗПМР;
- антропометричні показники відповідно до віку;
- аутична поведінка та регрес набутих навичок.

Оцінюючи допоміжні клінічні прояви у дітей з СФМД слід зазначити наявність неврологічної симптоматики та офтальмологічних порушень різного характеру.

Таким чином, вище наведені клінічні прояви у пробанда не є специфічними для постановки клінічного діагнозу, але враховуючи наявність м'язової гіпотонії, починаючи з раннього віку та ЗПМР на фоні нормального фізичного розвитку, дітям рекомендовано проведення МГК із наступним цитогенетичним та FISH-методу обстеження.

У всіх клінічних випадках при проведенні аналізу родоводу не було виявлено у родичів пробанда спадкової патології, вроджених вад розвитку та хромосомних перебудов.

Таблиця 1

Клініка –лабораторна характеристика СФМД (2017-2018рр)

пробанд	стать	Вік про-банда при I МГК	Акушер-ський анамнез	Оцінка при наро-дженні			фенотип		Каріотип пробанда та батьків	Вік при II МГК	Вік при III МГК
				Вага, г	Зріст, см	Апгар, (бали)	Основні клі-нічні прояви	Допоміжні клі-нічні прояви			
I	дів	7,5 міс	Вагітність I, пологи I, 39-40 тиж; Вік батьків – мати – 26 років батьку- 27 років	3360	54	7-7	м'язева гіпотонія; вузькі очні щілини, очний гіпертелоризм, глибо посаджені очі, пласке обличчя, великі вуха, готичне піднебіння, гі-поплазія нігтів, високі подушечки пальців, ЗПМР (мова відсутня), затримка фізичного (не сидить, не ходить) труднощі при годуванні у зв'язку з порушенням ковтан-ня. Аутистична поведінка, регрес набутих навичок	збіжна косоо-кість, епікант, пупкова грижа, тетрапарез, слух та зір не порушені. ВВС - відкри-те овальне вікно, відкрита аортальна про-тока, При УЗД - тазо-стегнового суглоба - під-вивих.	46, XX, ish del(22) (q13.3) (ARSA-); Мати - 46,XX; Батько- 46,XY	1,8 років	16 років
II	хл	1 рік 6 міс	Вагітність I, пологи I, 39-40 тиж; Вік батьків – мати – 20 років батьку - 24 років	3070	52	6-6	ЗПМР; м'язева гіпотонія, плас-ке обличчя, очний гіперте-лоризм, широке пере-нісся, товсті губи, великі вушні раковини, акромегалія, гіпоплазія нігтів на стопах, лімфедема стоп, чоти-рипальцева складка на руках, конусовидні пальці, високі подушечки пальців рук,	Птоз, частко-вий блефароп-тоз, МРТ: вентри-куломегалія, арахноїдальна кіста. вроджений стридор; частковий парез лице-вого нерва. гіпогонадизм, крипторхізм.	46, XY, ish del(22) (q13.3) (ARSA-) (IMГК) Мати - 46,XX; Батько- 46,XY	1,8 років	2 роки
II	хл	1,5 міс	Вагітність II, пологи I, 39-40 тиж Вік батьків – мати – 42 років батьку - 39 років	3300	57	8-9	ЗПМР, м'язева гіпотонія, пласке об-личчя, очний гіпертелоризм.	Спостерігалася тенденція до регресу стато-кінетичних навичок; на шкірі - дві пігментні плями кольору "кави з моло-ком"; синдактилія II і III пальців стоп, гіпермо-більність гоміл-ково-ступневих суглобів Зір та слух не порушені.	46, XY, r(22) (p11.2q13.2).ish 22q11.2q13.2(HIRA+, ARSA-). Мати - 46,XX; Батько- 46,XY	1рік 7міс	2 роки4 міс

Диференційна діагностика синдрому СФМД наведена в табл.2.

Таблиця 2

Диференційна діагностика Синдром Фелан-МакДермід [2]

Назва синдрому	етіологія	Спільні симптоми зі СФМД	Відмінні симптоми
Синдром Прадера-Віллі	мікрделеція 15q11-q13 батьківського походження, материнська UPD, точкові мутації в гені SNRPN	неонатальна гіпотонія, труднощі при ковтанні, інтелектуальний дефіцит, косоокість, розумова відсталість	підвищений апетит та ожиріння; доліхоцефалія, вузький бітемпоральний діаметр, мигдалевидний розріз очних щілин, вузька верхня губа, направлені вниз кутики рота, акромікрія, гіпогонадізм
Синдром Ангельмана	Мікрделеція 15q11-q13 материнського походження, точкові мутації в гені UBE3A батьківська UPD	гіпотонія у ранньому віці, затримка розумового розвитку, відсутність мови, малі дизморфії обличчя.	мікроцефалія, пласка потилиця, атаксія, пароксизми сміху
Велокардіофасціальний синдром	мікрделеція 22q 11.2	м'язева гіпотонія, епікант, вузькі очні щілини, широке надперенісся, ЗПРР, ниркові аномалії.	вроджені серцеві вади, розщеплення губи і/або твердого та м'якого піднебіння, імунодефіцит, гіпокальціємія
Синдром Сміта-Магеніса	Інтерстеційна делеція 17p11.2	м'язева гіпотонія, ЗПРР, пласке обличчя, зниження чутливості до болю	дефіцит уваги і гіперактивність, поведінкові розлади у вигляді аутоагресії, порушення «цикадних» ритмів, стереотипні рухи.
Синдром Мартіна-Белла	FMR1	м'язева гіпотонія, інтелектуальний дефіцит, ЗПРР, аутична поведінка, гастроінтестинальний рефлюкс	макроцефалія, довге оличчя, виступаючий лоб, макрогнатія, гіпермобільність суглобів, макроорхідизм
FG синдром (синдром Опіца-Каведжіа)	NSD1	м'язева гіпотонія, інтелектуальний дефіцит, ЗПРР, аутична поведінка, гастроінтестинальний рефлюкс	анальна атрезія, хронічні запори, коротка статура, аномалії хребта, деформовані низько посажені вуха. поведінкові особливості: балакучість, імпульсивність

Аналізуючи літературні дані щодо диференційної діагностики СФМД з іншою синдромальною патологією слід зазначити, що основними клінічними проявами були: м'язева гіпотонія, затримка психо-мовного та розумового розвитку, поведінка аутистичного характеру.

Висновки:

1. Показанням до медико-генетичного консультування та цитогенетичного обстеження з використанням молекулярно-цитогенетичного методу є затримка психо-мовного та розумового розвитку в поєднанні з м'язевою гіпотонією у дітей різного віку.

2. Для підтвердження діагнозу Синдром Фелан-МакДермід рекомендовано провести молекулярно-цитогенетичне обстеження для виявлення

мікрделеції 22q13.3 та кільцевої хромосоми 22.

3. Відсутність специфічних клінічних ознак у пробанда з Синдром Фелан-МакДермід потребує розробки мінімальної діагностичної програми у вигляді відповідного алгоритму в роботі лікаря-генетика з метою синдромальної діагностики.

4. При відсутності у пробанда Синдром Фелан-МакДермід є необхідність у проведенні диференціальної діагностики з іншою синдромальною - як генною, так і хромосомною патологією, що є необхідним також для розрахунку генетичного ризику в сім'ї.

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

Фінансування: Самофінансування.

Література

1. Watt JL, Olson IA, Johnston AW, Ross HS, Couzin DA, Stephen GS. A familial pericentric inversion of chromosome 22 with a recombinant subject illustrating a 'pure' partial monosomy syndrome. *J Med Genet.* 1985;22(4):283-7. doi: 10.1136/jmg.22.4.283.
2. Mitz AR, Philyaw TJ, Boccutto L, Shcheglovitov A, Sarasua SM, Kaufmann WE, et al. Identification of 22q13 genes most likely to contribute to Phelan McDermid syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(3):293-302. doi: 10.1038/s41431-017-0042-x
3. Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Molecular Syndromology.* 2012;2(3-5):186-201. doi: 000334260.
4. Phelan MC, Rogers RC, Saul RA, Stapleton GA, Sweet K, McDermid H, et al. 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;101(2):91-9. doi: 10.1002/1096-8628(20010615)101:2<91::aid-ajmg1340>3.0.co;2-c.
5. Nesslering NJ, Gorski JL, Kurczynski TW, Shapira SK, Siegel-Bartelt J, Dumanski JP, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of seven patients with deletions of chromosome 22q13.3. *Am J Hum Genet.* 1994;54(3):464-72.
6. Sarasua SM, Boccutto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen CF, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet.* 2014;133(7):847-59. doi: 10.1007/s00439-014-1423-7.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ФЕЛАН-МАКДЕРМИДА У ДЕТЕЙ

*В.А.Галаган, М.А.Циганкова, Е.В.Радзіховська,
Ш.А.Кульбалаева, В.В.Куракова, А.Р.Олифир**

Национальная детская специализированная
больница (НДСБ) «ОХМАТДЕТ»,
Специализированный Медико-генетический центр;
Национальный медицинский университет
имени А.А.Богомольца*
(г. Киев, Украина)

Резюме. В работе представлен анализ клинико-лабораторных данных одной из редко встречающейся хромосомной патологии у детей – синдрома Фелан-МакДермида. В основе синдрома лежит наличие микроделеции длинного плеча хромосомы 22 (del(22)(q13)), а также кольцевая хромосома 22. Медико-генетическая консультация проводилась на базе СМГЦ НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины у троих детей в возрасте 1,5 мес., 7,5 мес., 1 год 6 мес., с диагнозом при поступлении задержки психо-речевого развития.

Использованы генетические (клинико-генеалогический, цитогенетический, в т.ч. молекулярно-цитогенетический (FISH), биохимический и инструментальные методы обследования. В статье представлен алгоритм работы врача-генетика и лаборанта-генетика во время синдромологической диагностики. Клинические проявления синдрома не являются специфическими и могут выражаться в виде мышечной гипотонии (начиная с неонатального периода), задержки стато-кинетического и психо-речевого развития, а также лицевыми дисморфиями. Данные признаки являются показанием для медико-генетического консультирования и цитогенетического обследования с использованием FISH-метода (определение микроделеции длинного плеча хромосомы 22, локуса ARSA). При отсутствии синдрома необходимо проводить дифференциальную диагностику с другой несбалансированной хромосомной патологией (синдром Прадера-Вилли, Ангельмана, Смита-Магениса и велокардиофациального синдрома), а также с синдромами генного характера (Мартин-Белл, Опица-Каведжи и др.).

Ключевые слова: синдром Фелан-МакДермид; медико-генетическая консультация; кариотипирование; FISH-метод.

Контактна інформація:

Галаган Віра Олександрівна - д.мед.н., професор, завідувач СМГЦ НДСБ «ОХМАТ-ДИТ» МОЗ України (м. Київ, Україна)
Контактна адреса: вул.Чорновола 28/1, м. Київ, 01135, Україна
Контактний телефон: (044) 236-31-06.
e-mail: GalaganVA@ukr.net

Контактная информация:

Галаган Вера Алексеевна – д.мед.н., профессор, заведующая СМГЦ НДСБ «ОХМАТДИТ» МОЗ Украины (г. Киев, Украина)
Контактный адрес: ул.Чорновола 28/1, г. Киев, 01135, Украина
Контактный телефон: (044) 236-31-06.
e-mail: GalaganVA@ukr.net

Contact Information:

Vira Halagan - Doctor of Medicine, Professor, Head of the Center of Medical Genetic of National children hospital "OKHMATDYT", Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
Contact address: 28/1 Chornovolova St., Kyiv, 01135, Ukraine
Contact phone: (044) 236-31-06.
e-mail: GalaganVA@ukr.net

CLINICAL AND LABORATORY RESEARCH THE PHELAN-MACDERMID SYNDROME IN CHILDREN

*V. Galagan, M. Tsyhankova, O Radzyhova's'ka,
Sh. Kulbalaieva, V. Kurakova, O Olifir **

National children hospital "OKHMATDYT",
The Center of Medical Genetic;
Bogomolets National
Medical University
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The paper presents the analysis of clinical and laboratory research of one of the rarely chromosomal pathology, which occur in children - Phelan-MacDermid syndrome. The microdeletion of the long arm of chromosome 22 (del(22)(q13)) and the ring chromosome 22 is the main reason of this syndrome. Genetic counselling was conducted in The Center of medical genetic children hospital "OKHMATDYT". Three children were examined - 1.5, 7.5, and 18 months, with a diagnosis on admission - mental retardation.

Genetic (clinical and genealogical, cytogenetic, including molecular cytogenetic (FISH), biochemical and instrumental examination methods were used. The article presents the sample of teamwork, which consists of a clinical and laboratory part of a syndromological diagnosis. Clinical manifestations of the syndrome are not specific. The most frequent of them is muscular hypotonia, (starting from the neonatal period), stato-kinetic and psycho-speech developmental delay and facial dysmorphism. These signs are needs for medical genetic counselling holding and cytogenetic laboratory diagnostic using the FISH-method (determination of the microdeletion of the long arm of chromosome 22, the ARSA locus). In the absence of the syndrome, it is necessary to differential diagnostics with another unbalanced chromosomal pathology (Prader-Willi syndrome, Angelman, Smith-Magenis and velocardiofacial syndrome) and another genetic syndrome (FraX, Smith Lemli Opitz etc.).

Key words: Phelan-MacDermid Syndrome; Genetic Counselling; Chromosome Analysis; FISH.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ З ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION INTO THE PRACTICE OF NEONATOLOGY

УДК 612.79-053.31-003.96
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.9

ПОСТНАТАЛЬНА АДАПТАЦІЯ ШКІРИ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук’янової
Національної академії медичних наук України”
(м. Київ, Україна)

Резюме. Перші дні після народження – дуже відповідальний період активної функціональної перебудови і фізіологічної адаптації шкіри дитини до позаматкового середовища. Шкіра як зовнішній орган наділена безліччю функцій, таких як захист, секреція, абсорбція і терморегуляція. Народження дитини стимулює дозрівання епідермального бар'єру і підкислення поверхні шкіри, особливо у передчасно народжених дітей. Доношені новонароджені більш морфо-функціонально зрілі, у них розвинений роговий шар, що виконує компетентну бар'єрну функцію, на відміну від недоношених. Повне бар'єрне дозрівання у недоношених дітей досягається через 2-4 тижні постнатального життя, у недоношених з гестаційним віком 23-25 тижнів цей процес займає більше часу.

Шкіра новонароджених швидко пристосовується до складних умов навколишнього середовища після пологів. Однак деякі функції, наприклад, мікроциркуляція, продовжують розвиватися навіть після періоду новонародженості, тобто аж до віку 14-20 тижнів. Різні чинники навколишнього середовища (наприклад, сухе і холодне повітря, підгузки і процедури косметичного догляду) впливають на постнатальний розвиток функціональних параметрів шкіри, таких як гідратація рогового шару і бар'єр проникності, особливо у недоношених дітей.

Мета даної статті є аналіз окремих сучасних знань про фізіологію шкіри у новонароджених і немовлят з практичним підходом і обговоренням можливих клінічних наслідків. Дуже важливим є якісний і повноцінний догляд за шкірою новонародженої дитини для ефективної профілактики подразнень та пелюшкового дерматиту, а батьки потребують підтвердженої інформації щодо заходів якісного догляду за шкірою дитини та алгоритму допомоги дитині. Саме компанія JOHNSON'S® забезпечує повну ланку засобів для догляду за шкірою дитини з доведеними якістю та ефективністю.

Ключові слова: новонароджені; шкіра; адаптація; догляд.

Шкіра (лат. Cutis) - зовнішній покрив тіла тварини та людини – багатофункціональний орган. У біології - зовнішній покрив хребетних тварин. Шкіра захищає тіло від широкого спектра зовнішніх впливів, бере участь в диханні, терморегуляції, обмінних і багатьох інших процесах. Крім того, шкіра являє масивне рецептивне поле різних видів поверхневої чутливості (болю, тиску, температури і ін.). Шкіра є найбільшим за площею органом. Площа шкіри у дорослої людини досягає 1,5-2,3 м, маса 4-6%, а разом з гіподермою 16-17% від загальної маси тіла. Непошкоджена шкіра виконує грамотну функцію всередині і поза межами внутрішньої сторони з найдавніших стадій життя людини [1,2]. Крім захисту від «земного» середовища, шкіра відповідає за терморегуляцію і гідратацію тіла, гормональний синтез і чуттєве сприйняття як біосенсор, як для власної функції, так і для всього організму.

Відразу після народження дитини починається процес адаптації від теплого, вологого внутрішньоутробного життя до відносно сухого і холодного, газоподібного середовища [3]. Постнатальні зміни стану шкіри людини оцінюються найбільш важливими параметрами, а саме: трансепідермальна втрата води (ТЕВВ), гідратація рогового

шару (РШ) і поверхневий рН.

Метою статті є аналіз окремих сучасних даних з фізіології шкіри, деяких аспектів формування мікробіому шкіряного покриву у новонароджених та немовлят з практичним підходом та обговоренням можливих клінічних наслідків. Системний пошук літератури з глибиною аналізу до 10 років був проведений за допомогою пошукової системи PubMed-Medline, EMBASE та Google Scholar. Розглянемо кожен з представлених параметрів і їх динаміку впродовж постнатальної адаптації шкіри дитини відразу після народження.

Трансепідермальна втрата води (ТЕВВ). Вимірювання ТЕВВ - це надійний маркер для об'єктивної оцінки функції епідермального бар'єру, особливо для внутрішньо- та позаутробного бар'єру [5]. Оцінка ТЕВВ корисна при вивченні дозрівання епідермального бар'єру як функції гестаційного віку (ГВ) і постнатального віку (ПНВ) [6-8]. При клінічному дослідженні стану шкіри новонароджених і немовлят впроваджені різні методики вимірювання параметрів ТЕВВ, такі як гравіметричні методи, метаболічні камери (що охоплюють все тіло), невентильовані і вентильовані камери, що застосовуються до локалізованої шкірної області [4]. Однак більшість

досліджень використовують метод відкритої камери, що вимірює градієнти тиску водяної пари.

Функція шкірного бар'єру майже повністю здійснюється в роговому шарі (РШ) [9]. Незрілий РШ призводить до ускладненої бар'єрної функції, що відображається високими показниками ТЕВВ [8]. У доношених новонароджених сформований СК майже повністю забезпечує компетентну функцію бар'єру шкіри [10]. Рівень ТЕВВ у дітей, народжених у термін 38-41 тиждень, становить нижче 10 г

/ м² / год, що схоже з показником здорових дорослих [11]. Поодинокі звіти продемонстрували базальні значення ТЕВВ > 10г / м²/год. по відношенню до конкретного анатомічного місця або більш широкої дисперсії в температурі навколишнього середовища [11, 12]. У немовлят ТЕВВ істотно не відрізняється від дорослих [12]. Різні зміни впливають на бар'єрні функції шкіри і ТЕВВ. У табл. 1 показано вплив різних суб'єктивних і екологічних змін на параметри фізіології шкіри [1].

Таблиця 1

Чинники, що впливають на параметри фізіології шкіри (гестаційний вік, постнатальний вік, анатомічне розташування, стать та стани навколишнього середовища)

	Параметри					
	ТЕВВ	Гідратація РШ	Поверхневий рН	Ліпіди поверхні шкіри	Потовиділення	Мікроциркуляція
Гестаційний вік	+	+	-	Немає даних	+	±
Постнатальний вік	+*	+	+	+	+	+
Стать	-	-	±	-	немає даних	Немає даних
Анатомічна локація	+	+	+	+	+	+
Температура навколишнього середовища	+	+	Немає даних	Немає даних	+	+
Вологість навколишнього повітря	+	+	Немає даних	Немає даних	+	Немає даних

Примітки: * Постнатальне дозрівання епідермального бар'єру спостерігається лише у передчасно народжених дітей, тоді як бар'єр вважається сформованим у доношених новонароджених.

+ - вплив; - - ніякого впливу; ± - суперечливі дані.

Бар'єрна функція, ступінь зрілості РШ шкіри, його подальше дозрівання залежать від ГВ дитини. Період завершеного дозрівання РШ триває індивідуально і змінюється впродовж від 30 до 37 тижнів ГВ [8, 13]. Гістологічні дослідження показали, що до 34-го тижня РШ повністю не диференційований, наприклад, кількість шарів ороговілих клітин нижче в порівнянні зі шкірою дорослої людини [10]. Недоношені новонароджені мають значно вищу ТЕВВ, ніж доношені [14]. Існує зворотна кореляція між ТЕВВ і ГВ і отримано сформульоване рівняння (в регресійному аналізі) для цієї залежності: [7]. Крім того, немовлята з затримкою внутрішньоутробного росту строку гестації мають нижчий ТЕВВ після народження, ніж діти, які мають внутрішньоутробний розвиток, відповідний доГВ [15].

За даними зарубіжних досліджень, ТЕВВ є золотий стандарт, з повністю вивченою бар'єрною функцією шкіри при народженні. Так, високий ТЕВВ був показаний в перші 4 години після народження, а потім повернувся до значення близько 6 г / м² / год, що свідчить про постійне висихання шкіри дитини відразу після народження [16]. Контакт з сухим газоподібним середовищем викликає дозрівання епідермального бар'єру у передчасних новонароджених [16]. Ранні дослідження показали, що час, необхідний для повного дозрівання бар'єру у недоношених дітей, становить від 2 до 4 тижнів післяпологового віку [16, 17]. Останні

дані показали, що повний постнатальний розвиток бар'єру займає більше 4 тижнів постнатального періоду у недоношених новонароджених з 23-25 тижнями ГВ [6, 8]. Початковий швидкий розвиток (виміряний зменшенням ТЕВВ) супроводжувався періодом відносно постійних значень ТЕВВ за кілька тижнів [8].

Вплив анатомічної ділянки на бар'єрну функцію шкіри.

Міжмісцева варіація ТЕВВ була розкрита в дослідженні порівняння бар'єрних властивостей шкіри в семи анатомічних областях немовлят (лоб, живіт, верхня частина спини, внутрішня передня частина, долоні, підшви і пахові області) [18]. ТЕВВ був значно вищим у підшвах, долонях і внутрішньому передпліччі (близько до ліктьової ямки). Ці висновки можна пояснити фоновим емоційним потовиділенням і переважною пронацією згиначів кінцівок у ранньому неонатальному періоді. Інші дослідження не змогли знайти регіональних відмінностей у ТЕВВ, порівнюючи шкіру долоні, кисті і стопи [19] або черевної порожнини з сідницею і передпліччям [20].

Гендерний вплив на бар'єр проникності. Є рідкісні дані про вплив гендерної функції на шкірні бар'єрні функції у дітей раннього віку. Жодних гендерних відмінностей не було зафіксовано у значеннях ТЕВВ щодо статі, ані у повному терміні, так і у недоношених новонароджених [14, 18]. Одне дослідження порівнювало ТЕВВ у 70 немов-

лят у віці 8–24 місяці (45 дівчаток і 25 хлопчиків) з 30 здоровими жінками віком 25–35 років [1, 2]. Тільки мінімальна різниця ТЕВВ (середні значення) на сідницях: 9,12 г / м² / год у чоловіків проти 9,04 г / м² / год у жінок. Незначна різниця статей була виявлена для середнього ТЕВВ 8,57 г / м² / год у чоловіків проти 8,17 г / м² / год у жінок у вольовому передпліччі. Відмінності, наведені в літературі, не є достатньо послідовними. Гендерні відмінності, які спостерігаються пізніше в житті, можуть бути пов'язані з гормональними розбіжностями, яких ще немає при народженні або в ранньому дитинстві [1, 2].

Екологічні зміни, що впливають на вимірювання ТЕВВ. Вплив відносної вологості повітря і температура повітря на ТЕВВ доведено клінічними дослідженнями [7, 21]. Загалом, підвищення температури навколишнього середовища призводить до вищої втрати випаровування через шкіру [5]. Одночасно стимулюється перспіраційна теплова втрата, особливо у незрілих немовлят, і, таким чином, підвищується схильність до гіпотермії. Додатково підвищують ТЕВВ теплове випромінювання і звичайна фототерапія при лікуванні гіпербілірубінемії новонароджених [22, 23].

Існує зворотна лінійна залежність між ТЕВВ і вологістю навколишнього середовища [7]. Доведено, що збільшення вологості є, ймовірно, корисним для зниження втрати випаровування з шкіри. Результати дослідження у 22 недоношених дітей (ГВ 23–27 тижнів) суперечать цьому припущенню [21]. ТЕВВ вимірювали при ПНВ 0, 3, 7, 14 і 28 днів. З 7-го дня новонароджених були рандомізовані для догляду при 50% або 75% вологості. ТЕВВ зменшувався повільніше в групі при високій вологості (75%), що свідчило про затримку дозрівання епідермального бар'єру. На 28-й день ПНВ, ТЕВВ становила 22 ± 2 г / м² / год у групі при високій вологості порівняно з 13 ± 1 г / м² / год у групі при зниженій (50%) [21]. Догляд у «екстремальних» вологих умовах може фактично перешкоджати нормальному дозріванню бар'єру шкіри замість того, щоб сприяти завершенню фізіології шкіри. На сьогодні вже сформовані рекомендації щодо обмеження високої вологості повітря інкубаторів протягом виходжування передчасно народжених дітей.

Оцінка електричних властивостей шкіри (тобто провідність, ємність або імпеданс) непрямий маркер гідратації РШ шкіри. Позитивна кореляція між гідратацією РШ і ТЕВВ була встановлена особливо у новонародженої та дитячої шкіри [19, 25]. Проте, одноразове вимірювання електричних властивостей шкіри не розкриває властивостей РШ для обробки води, таких як гігроскопічність (здатність зовнішньої частини РШ притягувати воду) і здатність до утримання води.

Таким чином, було проведено низку тестів для динамічних вимірювань гідратації, а саме тест сорбції-десорбції та тест на накопичення вологи [26, 27]. Нова методика, *in vivo* Ramanova, конфокальна мікроспектроскопія, виявляє фактичний градієнт води в епідермісі, а також профілі концентрації ряду гігроскопічних молекул [природні коефіцієнти зволоження] в РШ шкіри [28].

Гідратація РШ шкіри і ГВ. Проведено клінічне

дослідження, в якому гідратацію РШ вимірювали у 40 немовлят з ГВ від 25 до 40 тижнів у перший день постнатального життя [25]. Немовлята з ГВ > 30 тижнів мали значно нижчу гідратацію РШ, ніж ті, що народилися до 30-го тижня вагітності. Ці дані частково пояснюються неповним розвитком гідрофобної мантії (vernix caseosa) у недоношених дітей, яка захищає плід від внутрішньоамніотичної мацерації [7, 29]. Порівнювали гідратацію РШ у вернікс-збереженій і вернікс-видаленій шкірі на відповідних анатомічних ділянках у доношених новонароджених [30]. Більш високу гідратацію виявлено у вернікс-збережених ділянках, що відповідає значно нижчим класом еритеми та поверхневих значень рН (більш кислотних).

Гідратація РШ і постнатальний вік дитини. Існує думка, що після народження в перші дні постнатального періоду ступінь гідратації РШ шкіри у доношених новонароджених є нижчою порівняно з старшими дітьми та дорослими [3, 11, 13, 18]. У неонатальному періоді відзначено збільшення властивостей гідратації РШ шкіри, що досягає стабільного стану між 2 тижнями і 1 місяцем ПНВ [3, 13]. Вимірювання гідратації в динаміці виявило зменшення здатності РШ шкіри скидати воду протягом неонатального періоду [13].

Клінічними дослідженнями встановлено, що гідратація РШ шкіри аналогічна або навіть вище у старших немовлят (3–48 міс. ПНВ) порівняно з дорослими [2, 12, 31]. Однак, фактичний градієнт води та властивості обробки води значно відрізняються. Доведено більш високий вміст води на поверхні шкіри і в межах перших 26 мкм від поверхні шкіри у дітей (3–12 місяців ПНВ) порівняно з дорослими [31]. Тому більший градієнт води РШ був продемонстрований у дітей. Більш низькі рівні природних зволожуючих факторів (дані раманівської конфокальної мікроспектроскопії) були задокументовані з епідермісу дитини. Ці результати можуть частково пояснити більш швидку десорбцію води у дітей, виявлених у цьому ж дослідженні [31]. Однак інші фактори, ніж концентрація природних зволожуючих факторів (наприклад, дозрівання корнеоцитів і РШ-ліпіди), можуть бути відповідальними за швидшу і більшу абсорбцію води у немовлят. Інші дослідження, які порівнювали дітей раннього віку (1–6 років) з дорослими, виявили нижчу гігроскопічність (здатність зв'язувати воду) у групі дітей [4]. Питання щодо динамічних властивостей РШ новонародженої та дитячої шкіри відкрите для клінічних досліджень, особливо зі швидким розвитком нових методів оцінки *in vivo* епідермальної гідратації.

За даними клінічних досліджень, значно нижча гідратація РШ шкіри на лобі, спині, животі і вище на передпліччя і долонях спостерігалася в перший день життя новонароджених порівняно з дорослими [18]. Порівнюючи значення ємності між 1-й і 2-й день після пологів, більш високу гідратацію РШ шкіри спостерігали на 1-й день на долоні і передпліччі, тоді як більш низькі значення отримували з пахової області [18]. Шкіра немовлят (3 і 6 місяців ПНВ) була значно сухішою, ніж шкіра шік їхніх матерів, в порівнянні з більш нижчим рівнем ліпідів на поверхні шкіри [11]. Такої різниці не спостерігалася на передпліччі. Було

висловлено припущення, що кліматичні фактори (вітер, пряме вплив сонця та повітря) можуть викликати висихання шкіри обличчя дитини. Значення ємності щік на 90 день ПНВ повернулися до тих, які були отримані при народженні у доношених новонароджених, ймовірно, через завершення адаптації до газового середовища [3].

У доношених новонароджених гідратація РШ шкіри і швидкість накопичення вологи значно нижчі у шкіри без підгузків в порівнянні з підгузками [13]. Однак, ці розбіжності були найбільш помітними через 2 тижня ПНВ і майже зникли в кінці першого місяця після пологів. Дослідження, проведене в тій же групі, виявило подібну різницю (підгузки проти без підгузків) пізніше в дитинстві (3–6 місяців ПНВ), ймовірно, через оклюзійних властивостей підгузків [27].

Статева різниця не спостерігалася при вивченні гідратації РШшкіри дітей при ПНВ 3, 30 і 90 років (доношені новонароджені, анатомічні ділянки - лоб, щока, передпліччя, сіднична область) [3]. Значення ємності не розрізнялися між немовлятами чоловічої та жіночої статі віком 8–24 місяців [2].

рН поверхні шкіри дитини. «Кисла мантия» шкіри необхідна для підтримки бактеріологічної, хімічної та механічної стійкості [31, 33]. Підкислення шкіри має важливе значення для процесів дозрівання і відновлення епідермального бар'єру, наприклад, ферментативна активність β -глюкобромозидози і кислоти сфінгомелінази (ключових ферментів в позаклітинній переробці ліпідів РШ) демонструє кислий оптимум рН [34]. Більш того, підвищення рН призводить до деградації цих ферментів за рахунок індукції активності серинових протеаз [35, 36]. Підвищення рН поверхні шкіри пропонує оптимальні умови для ферментативної дії калікреїну 5 і калікреїну 7 [37, 38]. Підвищення рН РШ призводить до оборотного збільшення активності цих ферментів [35]. Таким чином, клінічні спостереження свідчать, що посилення десквамації шкіри у дитини в перші дні після пологів може бути пов'язано з підвищеною активністю цих ферментів поверхні шкіри новонародженого в більш лужній бік.

Рівень поверхні шкіри як функція гестаційного віку. Після народження рН поверхні шкіри у доношених і недоношених новонароджених підвищено (менш кислий), порівняно з дорослими або дітьми старшого віку, і знижується протягом перших тижнів після пологів [3, 12, 38, 39]. Проте, кореляція між недоношеністю і рН поверхні шкіри не була продемонстрована безпосередньо, на відміну від бар'єру проникності. Підкислення шкіри спостерігалось в неонатальному періоді у 40 недоношених дітей з ДНМТ [39]. Гестаційний вік не впливав на загальну зміну рН. Розвиток «кислої мантиї» було дуже близько до того, що спостерігалось у доношених новонароджених [39, 40].

Рівень рН поверхні шкіри і ГВ. Незалежно від ГВі маси тіла при народженні, рН різко знижується в перші дні постнатальної життя, а потім більш поступово в решту неонатального періоду [3, 39, 40]. Середнє значення рН в шести різних ділянках тіла в перший день життя (доношений новонароджений) становило 7,08, що значно вище, ніж в контролі у дорослих (5,7) [18]. На наступний день

у новонароджених спостерігалось зниження рН, але все ж значно вище, ніж у дорослих.

Зниження рН з 3-го по 30-й день неонатального періоду було найбільш помітним в області волосистої частини, передпліччя в порівнянні з чолом, щоками і сідницями [3]. Значення рН залишалися стабільними в дитинстві (день 30 і день 90) для всіх досліджених ділянок шкіри.

Пізніше, в дитинстві, кислотність поверхні шкіри, схоже, така ж, як у дорослих [12]. В одному повідомленні були продемонстровані значно більш високі значення рН (як на сідниці, так і на шкірі передпліччя) у дітей у віці 8-24 місяців у порівнянні з дорослими [2]. Не було відзначено відмінностей між групами після розподілу дітей за віком на дві категорії: 8-12 місяців і 12-24 місяці.

Різниця анатомічних ділянок в рН поверхні шкіри. Проведене клінічне дослідження довело, що після народження (1-й і 2-й день) не було виявлено жодної різниці між рівнями рН поверхні [24]. Відповідно до цього, рН істотно не відрізнявся між ділянками в ранньому неонатальному періоді (день 3) [3]. Пізніше, на 90-й день, рН був вище на щоці і сідниці і нижче на лобі і передпліччі. Отже, екзогенні фактори, наприклад, вплив кліматичних факторів і оклюзії підгузка, відповідно, можуть бути відповідальні за анатомічне зміна ділянки. Зниження рН в неонатальному періоді було ускладнено на ділянці шкіри з підгузком [13]. В кінці першого місяця рН був значно вище в області шкіри з підгузком в порівнянні з більш кислою областю без підгузка. Така відмінність діагностувалась пізніше в дитинстві (8-24 місяці) зі значно більш високими значеннями рН на сідницях у порівнянні зі шкірою волосистої частини передпліччя [2].

Статеві відмінності у рН поверхні шкіри. Вплив статі на кислотність поверхні шкіри є спірним. Ранні дослідження виявили, що у недоношених дівчаток більш високий рН, ніж у хлопчиків [40]. Інші дослідження не змогли знайти статеві відмінності в рН у доношених новонароджених [3, 41], так і пізніше в дитинстві [2]. Для того, щоб зробити висновок про роль статі у формуванні рН, необхідне детальне гендерне порівняння рН щодо інших факторів, що впливають на кислотність поверхні шкіри (ПНВ, анатомічна ділянка).

Окремо слід зупинитися на мікробіомі шкіри новонароджених та немовлят. Найважливішою ланкою імунної системи дитини з народження і першою лінією захисту від патогенів є мікробіом шкіри, який формується з перших діб в залежності від способу народження вже протягом перших 30 днів життя стає більш схожим на шкіру дорослої людини зі значимо більш вираженою різноманітністю.

Відомо, що у новонароджених, які з'явилися на світ шляхом вагінальних пологів, первинний мікробіом більше схожий на мікрофлору піхви їх матері. Бактерії на шкірі більшості дітей, народжених за допомогою кесаревого розтину, представлені умовно-патогенними штамами лікарні [3]. Але, популяції мікроорганізмів на шкірі дитини згодом еволюціонують. Так в одному з останніх клінічних досліджень мікробіомного складу в немовлят у віці від 1 до 12 місяців було відзначено,

що відмінності в мікрофлорі шкіри між тими, хто народився шляхом вагінальних пологів та за допомогою кесаревого розтину, після першого місяця життя вже не визначаються, а сам мікробіом шкіри продовжує розвиватися протягом першого року життя [43, 44]. Найбільш поширеними класами бактерій на всіх протестованих ділянках шкіри і у дітей різного віку були бактерії Bacilli, Clostridia і Actinobacteria, відносні їх кількості розрізнялися залежно від віку та ділянки шкіри [44]. Ця картина мікроорганізмів відрізняється від шкіри дорослої людини, у якої мікробіом досить постійний [44]. Отже, мікробіом шкіри немовляти може піддаватися більшому ризику щодо підтримки зростання шкідливих або інфекційних мікробів протягом перехідного періоду, особливо якщо є фактори ризику [43, 44].

Існує небагато досліджень, що можуть дати уявлення про зв'язок між станом мікробіоти шкіри дитини в ранньому віці та різноманітними захворюваннями. Крім того, такі продукти, як мило і зволожуючі засоби, які наносяться на шкіру, можуть потенційно впливати на розвиток мікрофлори шкіри дитини після народження [42].

Нещодавно завершено клінічне дослідження компанії JOHNSON'S® про довгострокові зміни до мікробіоти шкіри новонароджених шляхом порівняння двох схем догляду за здоровою шкірою у новонароджених із застосуванням засобів гігієни для немовлят компанії JOHNSON'S® [45]. У основній групі спостереження дотримувалися призначеного режиму догляду за шкірою, а саме - застосування дитячого засобу для миття, шампуню і лосьйону компанії JOHNSON'S®, в той час як контроль-

на група використовувала тільки засіб для миття і шампунь компанії JOHNSON'S® без лосьйону [45]. У дослідженні оцінювали переносимість засобів і проводили неінвазивні вимірювання рівня рН шкіри, на підставі чого формувався мікробіом шкіри новонароджених на початку дослідження, на початку дослідження, 2-й, 4-й тижнях догляду і регресії (без догляду) [45].

За результатами дослідження зроблені висновки, що купання як тільки з/без миючого засобу і подальшим зволоженням добре переносилися; рН шкіри залишалася злегка кислим протягом всього дослідження при будь-якому з режимів купання; істотних змін (сухість, почервоніння/еритема, висип/роздратування, шорсткість на дотик або загальна оцінка об'єктивного роздратування або загального зовнішнього вигляду шкіри) не виявлено ні в одній з груп щодо вихідного рівня в жодній тимчасовій точці.

На початковому рівні у дітей, що народилися шляхом вагінальних пологів, мікробне навантаження було нижче ніж у дітей, що з'явилися на світ за допомогою кесаревого розтину, проте мікробіота шкіри у всіх новонароджених еволюціонувала до мікробного профілю шкіри немовлят протягом першого тижня життя [45]. У дитячій шкірі спочатку переважали види Staphylococcus і Streptococcus, проте вже у дітей старше 1 місяця їх кількість скорочувалася приблизно до половини всіх видів мікробіоти шкіри [45]. Загальна різноманітність бактерій на шкірі немовлят продовжувала зростати в період з 1-го по 4-ий тиждень дослідження і особливо не залежало від схеми догляду за шкірою [45]. Дані представлені на рис. 1.

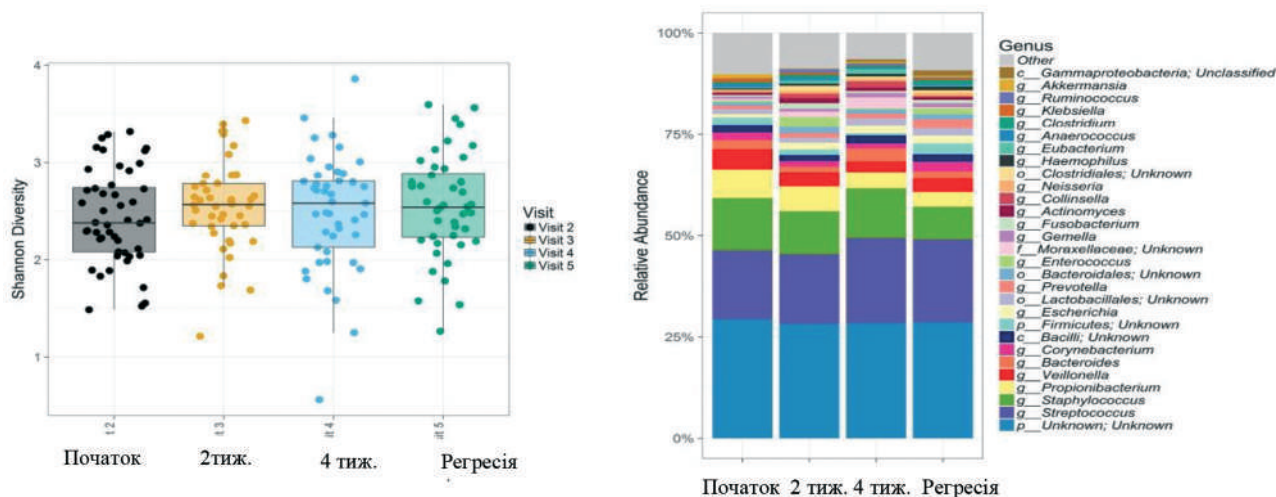


Рис. 1 Зміна мікробної різноманітності шкіри дітей в динаміці

Отже, мікробом шкіри у новонароджених і в ранньому дитинстві - це далеко не та стабільна екосистема, яка спостерігається у дорослих людей, тому вона вимагає особливого щадного догляду для захисту мікробіома, що постійно змінюється, і профілактики розвитку проблем зі шкірою. Важливо відзначити, що купання немовляти після народження з миючими засобами або тільки з водою не робить негативного впливу на мікробне різноманіття шкіри.

Таким чином, шкіра виконує різнобічні функ-

ції і відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу організму. При народженні розвиток шкіри не повністю завершено. Шкіра як зовнішній орган наділена безліччю функцій, таких як захист, секреція, абсорбція і терморегуляція. Початок післяпологового життя - це період активної адаптації і дозрівання структури і функцій шкіри дитини. Саме народження дитини стимулює дозрівання епідермального бар'єру і підкислення поверхні шкіри, особливо у передчасно народжених дітей. Доношені новонароджені більш морфо-функціо-

нально зріли, у них розвинений роговий шар виконує компетентну бар'єрну функцію, на відміну від недоношених. Повне бар'єрне дозрівання у недоношених дітей досягається через 2-4 тижні постнатального життя. Однак у недоношених з гестаційним віком 23-25 тижнів цей процес займає більше часу. Шкіра новонароджених швидко пристосовується до складних умов навколишнього середовища після пологів. Однак деякі функції, наприклад, мікроциркуляція, продовжують розвиватися навіть після періоду новонародженості, тобто аж до віку 14-20 тижнів. Тому дуже важливим є якісний і повноцінний догляд за шкірою новонародженої дитини для ефективної профілактики подразнень та пелюшкового дерматиту, а батьки потребують підтвердженої інформації щодо заходів якісного догляду за шкірою дитини та алгоритму допомоги дитині.

Зазвичай фахівці рекомендують часті зміни підгузків; мінімізацію терміну перебування дитини у підгузках; використання одноразових засобів гігієни з суперабсорбентами і "дихаючих" підгузків; застосування місцевих препаратів по догляду за шкірою новонародженого та немовляти, а також роблять акцент на батьківську освіту з гігієнічних навичок. Найкращим доглядом за шкірою дитини для попередження подразнень для підтримки цілісності епідермісу шкіри новонароджених та немовлят є саме профілактичні гігієнічні процедури.

Усіма вимогам щодо якісного догляду за функціонально незрілою шкірою передчасно народжених дітей з моменту народження, доношених новонароджених і далі немовлят відповідає продукція компанії JOHNSON'S®.

Ланка нижніх продуктів для малюків втілена компанією за допомогою таких продуктів, як засіб «НІ БІЛЬШЕ СЛІЗОЗАМ®» [NO MORE TEARS®], що діє на очі новонародженого так само м'яко, як вода, і засіб "ЛЕГКЕ РОЗЧІСУВАННЯ®" [NO MORE TANGLES®] для заплутаного волосся, щоб зробити відчуття під час купання дитини більш ніжними для малюків.

Компанія JOHNSON'S® повністю змінила продукти догляду, всередині і зовні, і встановила новий стандарт ніжності. Враховані всі побажання і потреби батьків на підставі опитування більше 26000 мам і тат в різних країнах світу, з тим, щоб допомогти сформуванню і вдосконалити кожен елемент нашої продукції.

Одним з основних моментів, про які компанія почула, було перевага, що віддається меншій кількості інгредієнтів. Тому було скорочено кількість інгредієнтів в портфоліо більш ніж на 50%. Продукти догляду за дитячою шкірою і волоссям не містять парабенів, фталатів і консервантів, що

вивільняють формальдегід, протягом декількох років. Всі кошти для миття, шампуні, лосьйони і креми мають ще більш ніжне дію, оскільки не містять барвників і сульфатів. Провідні продукти на 96% натурального походження (отримані з природної сировини). Виходячи з середнього сукупного обсягу інгредієнтів в складі засобів для миття, лосьйонів, шампунів і кондиціонерів, продукція відповідає сертифікації ISO / DIS 16128 (включаючи воду). Крім того, безпечні інгредієнти, в яких батьки не були впевнені, були замінені інгредієнтами, отриманими з натуральної сировини, такими як соєве або кокосове масло.

Важливим моментом для батьків при догляді за шкірою і волоссям дитини відзначено зручність використання. Так засоби для миття з більш кремообразною піною забезпечують велику кількість мильної піни, шампуні - швидко змиваються, а легковажні лосьйони не залишають липких або слизьких слідів. Вперше з 1973 року у JOHNSON'S® змінився дизайн флаконів, їх легше тримати, і додалось на 50% + більше дозаторів, які можна використовувати однією рукою, з тим, щоб батьки могли тримати іншу руку (як і сконцентрувати свою увагу) на малюка.

Таким чином, оскільки процес адаптації шкіри новонароджених і немовлят займає тривалий час після народження для запобігання подразнень шкіри дуже важливим ескорочення тривалості застосування підгузків; змінюючи їх часто; використовуючи одноразові, з суперабсорбентами, "дихаючі" підгузки; купання принаймні щодня у воді з дитячим маслом або пінкою; застосування вододиспергованих кремів; захисних мазей і паст на вазеліновій основі або з оксидом. Доведена доцільність використання спеціальних дитячих серветок або (рідше) води та мочалки для очищення підгузкової зони. Очищення серветками призводить до трохи нижчих рівнів подразнень, еритеми та ТЕВВ.

Міжнародні експерти рекомендують купати дитину два рази на тиждень [46, 47, 48]. Бар'єрні препарати, що містять оксид цинку або вазелінат, як правило, рекомендуються експертами, здається захищають шкіру від вологи і можуть допомогти зменшити виразність подразнень [49]. Саме компанія JOHNSON'S® забезпечує повну ланку засобів для догляду за шкірою дитини з підтвердженою якістю та ефективністю.

Джерело фінансування

Стаття опублікована за фінансової підтримки компанії JOHNSON'S®.

Конфлікт інтересів

Автори статті співпрацюють з компанією JOHNSON'S®.

Література

1. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, Hachem JP, Baudouin C, Msika P, et al. Functional skin adaptation in infancy – almost complete but not fully competent. *Experimental Dermatology*. 2010;19(6):483-92. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01023.x.
2. Giusti F, Martella A, Bertoni L, Seidenari S. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(2):93-6. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.018002093.x.
3. Hoeger PH, Enzmann CC. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(3):256-62. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00082.x
4. Cartlidge P. The epidermal barrier. *Semin Neonatol*. 2000;5(4):273-80. doi: 10.1053/siny.2000.0013.
5. Rogiers V. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14(2):117-28. doi: 10.1159/000056341.
6. Agren J, Sjors G, Sedin G. Transepidermal water loss in infants born at 24 and 25 weeks of gestation. *Acta Paediatr*.

1998;87(11):1185-90.

7. Hammarlund K, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants. III. Relation to gestational age. *Acta Paediatr Scand.* 1979;68(6):795-801. doi: 10.1111/j.1651-2227.1979.tb08214.x.

8. Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, Guy RH. Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol.* 1998;111(2):320-6. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00289.x.

9. Kalia YN, Pirot F, Guy RH. Homogeneous transport in a heterogeneous membrane: water diffusion across human stratum corneum in vivo. *Biophys J.* 1996;71(5):2692-700.

10. Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate.* 1986;49:74-80. doi: 10.1159/000242513.

11. Tagami H, Kobayashi H, O'goshi K, Kikuchi K. Impairment of skin barrier function is not inherent in atopic dermatitis patients: a prospective study conducted in newborns. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5(2):140-9. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00241.x.

12. Fluhr JW, Pfisterer S, Gloor M. Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(6):436-9. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01815.x.

13. Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA, Pickens WL, Hoath SB. Changes in diapered and nondiapered infant skin over the first month of life. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(1):45-51. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01711.x.

14. Harpin VA, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr.* 1983;102(3):419-25.

15. Hammarlund K, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants. IV. Small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand.* 1980;69(3):377-83. doi: 10.1111/j.1651-2227.1980.tb07096.x

16. Rutter N, Hull D. Water loss from the skin of term and preterm babies. *Arch Dis Child.* 1979;54(11):858-68. doi: 10.1136/adc.54.11.858.

17. Fluhr JW, Man MQ, Hachem JP, Crumrine D, Mauro TM, Elias PM, et al. Topical peroxisome proliferator activated receptor activators accelerate postnatal stratum corneum acidification. *J Invest Dermatol.* 2008;129(2):365-74. doi: 10.1038/jid.2008.218.

18. Yosipovitch G, Maayan-Metzger A, Merlob P, Sirota L. Skin barrier properties in different body areas in neonates. *Pediatrics.* 2000;106(1):105-8. doi: 10.1542/peds.106.1.105.

19. Saijo S, Tagami H. Dry skin of newborn infants: functional analysis of the stratum corneum. *Pediatr Dermatol.* 1991;8(2):155-9. doi: 10.1111/j.1525-1470.1991.tb00308.x

20. Orsmark K, Wilson D, Maibach H. In vivo transepidermal water loss and epidermal occlusive hydration in newborn infants: anatomical region variation. *Acta Derm Venereol.* 1980;60(5):403-7.

21. Agren J, Sjors G, Sedin G. Ambient humidity influences the rate of skin barrier maturation in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2006;148(5):613-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.11.027.

22. Bertini G, Perugi S, Elia S, Pratesi S, Dani C, Rubaltelli FF. Transepidermal water loss and cerebral hemodynamics in preterm infants: conventional versus LED phototherapy. *Eur J Pediatr.* 2008;167(1):37-42. doi: 10.1007/s00431-007-0421-3

23. Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L. Effect of radiant warmer on transepidermal water loss (TEWL) and skin hydration in preterm infants. *J Perinatol.* 2004;24(6):372-5. doi: 10.1038/sj.jp.7211107.

24. Puch F, Samson-Villeger S, Guyonnet D, Blachon JL, Rawlings AV, Lassel T. Consumption of functional fermented milk containing borage oil, green tea and vitamin E enhances skin barrier function. *Exp Dermatol.* 2008;17(8):668-74. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00688.x.

25. Okah FA, Wickett RR, Pickens WL, Hoath SB. Surface electrical capacitance as a noninvasive bedside measure of epidermal barrier maturation in the newborn infant. *Pediatrics.* 1995;96(4):688-92.

26. Tagami H, Kanamaru Y, Inoue K, Suehisa S, Inoue F, Iwatsuki K, et al. Water sorption-desorption test of the skin in vivo for functional assessment of the stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 1982;78(5):425-8. doi: 10.1111/1523-1747.ep12507756.

27. Visscher MO, Chatterjee R, Ebel JP, La Ruffa AA, Hoath SB. Biomedical assessment and instrumental evaluation of healthy infant skin. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(6):473-81.

28. Caspers PJ, Lucassen GW, Carter EA, Bruining HA, Puppels GJ. In vivo confocal Raman microspectroscopy of the skin: noninvasive determination of molecular concentration profiles. *J Invest Dermatol.* 2001;116(3):434-42. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.01258.x.

29. Hoeger PH, Schreiner V, Klaassen IA, Enzmann CC, Friedrichs K, Bleck O. Epidermal barrier lipids in human vernix caseosa: corresponding ceramide pattern in vernix and fetal skin. *Br J Dermatol.* 2002;146(2):194-201. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04584.x.

30. Visscher MO, Narendran V, Pickens WL, LaRuffa AA, Meinzen-Derr J, Allen K, et al. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol.* 2005;25(7):440-6. doi: 10.1038/sj.jp.7211305.

31. Nikolovski J, Stamatias GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol.* 2008;128(7):1728-36. doi: 10.1038/sj.jid.5701239.

32. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(6):296-302.

33. Fluhr JW, Elias PM. Stratum corneum pH: Formation and function of the 'Acid Mantle'. *Exogenous Dermatol.* 2002;1:163-75.

34. Mauro T, Holleran WM, Grayson S, Gao WN, Man MQ, Kriehuber E, et al. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing. *Arch Dermatol Res.* 1998;290(4):215-22.

35. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):345-53. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x.

36. Hachem JP, Man MQ, Crumrine D, Uchida Y, Brown BE, Rogiers V, et al. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol.* 2005;125(3):510-20. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23838.x.

37. Egelrud T, Hofer PA, Lundstrom A. Proteolytic degradation of desmosomes in plantar stratum corneum leads to cell dissociation in vitro. *Acta Derm Venereol.* 1988;68(2):93-7.

38. Komatsu N, Saijoh K, Sidiropoulos M, Tsai B, Levesque MA, Elliott MB, et al. Quantification of human tissue kallikreins in the stratum corneum: dependence on age and gender. *J Invest Dermatol.* 2005;125(6):1182-9.

39. Fox C, Nelson D, Wareham J. The timing of skin acidification in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 1998;18(4):272-5.

40. Green M, Carol B, Behrendt H. Physiologic skin pH patterns in infants of low birth weight. The onset of surface acidification. *Am J Dis Child.* 1968;115:9-16.
41. Beare JM, Cheeseman EA, Gailey AA, Neill DW, Merrett JD. The effect of age on the pH of the skin surface in the first week of life. *Br J Dermatol.* 1960;72:62-6.
42. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244-53. doi: 10.1038/nrmicro2537.
43. Dominguez-Bello MG, Costello E, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11971-5.
44. Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol.* 2011;131:2026-2032.
45. Capone K, Tierney N, Smith H, Tian S, Horowitz P. Development of the Skin Microbiome During the Neonatal Period. In: 75th Annual Meeting – American Academy of Dermatology; 2017 Mar 3-7; Orlando, Florida. Orlando; 2017.
46. Neonatal skin care: Evidence-based clinical practice guidelines. 2nd ed. Washington, DC: Association of Women's Health Obstetric and Neonatal Nurses; 2007. 81p.
47. Blume-Peytavi U, Cork MJ, Faergemann J, Szczapa J, Vanaclocha F, Gelmetti C. Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(7):751-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03140.x.
48. Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatias GN, Pathirana D, Garcia Bartels N. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(1):1-14. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01594.x.
49. McNally NJ, Williams HC, Phillips DR, Smallman-Raynor M, Lewis S, Venn A, et al. Atopic eczema and domestic water hardness. *Lancet.* 1998;352(9127):527-31.
50. Rowe J, McCall E, Kent B. Clinical effectiveness of barrier preparations in the prevention and treatment of nappy dermatitis in infants and preschool children of nappy age. *Int J Evid Based Healthc.* 2008;6(1):3-23. doi: 10.1111/j.1744-1609.2007.00095.x.

ПОСТНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ КОЖИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Т. К. Знаменская, О. В. Воробьева

ГУ "Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии имени академика
Е.М. Лукьяновой Национальной академии
медицинских наук Украины"
(г. Киев, Украина)

Резюме. Первые дни после рождения - очень ответственный период активной функциональной перестройки и физиологической адаптации кожи ребенка к внеутробной среде. Кожа как внешний орган обладает массой функций, таких как защита, секреция, абсорбция и терморегуляция. Рождение ребенка стимулирует созревание эпидермального барьера и подкисление поверхности кожи, особенно у преждевременно рожденных детей. Доношенных новорожденных более морфо-функционально зрелые, у них развит роговой слой, который выполняет компетентную барьерную функцию, в отличие от недоношенных. Полное барьерное созревания у недоношенных детей достигается через 2-4 недели постнатальной жизни, у недоношенных с гестационным возрастом 23-25 недель этот процесс занимает больше времени.

Кожа новорожденных быстро приспосабливается к сложным условиям окружающей среды после родов. Однако некоторые функции, например, микроциркуляция, продолжают развиваться даже после периода новорожденности, то есть до возраста 14-20 недель. Различные факторы окружающей среды (например, сухой и холодный воздух, подгузники и процедуры косметического ухода) влияют на постнатальное развитие функциональных параметров кожи, таких как гидратация рогового слоя и барьер проницаемости, особенно у недоношенных детей.

Цель данной статьи - анализ отдельных

POSTNATAL ADAPTATION OF THE SKIN IN NEWBORNS

T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova

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

Summary. The first days after birth is a very crucial period of active functional adjustment and physiological adaptation of the baby's skin to the ectopic environment. The skin as an external organ has many functions, such as protection, secretion, absorption and thermoregulation. The birth of a child stimulates the maturation of the epidermal barrier and acidification of the skin surface, especially in prematurely born children. Full-term newborns are more morpho-functionally mature; they have a developed stratum corneum, which performs a competent barrier function, unlike premature infants. Full barrier maturation in premature babies is achieved after 2-4 weeks of postnatal life; in preterm babies with a gestational age of 23-25 weeks, this process takes longer.

The skin of newborns quickly adapts to the difficult environmental conditions after childbirth. However, some functions, such as microcirculation, continue to develop even after the neonatal period, that is, until the age of 14-20 weeks. Various environmental factors (for example, dry and cold air, diapers and beauty treatments) affect the postnatal development of the skin's functional parameters, such as the hydration of the stratum corneum and the permeability barrier, especially in premature babies.

The purpose of this article is to analyze individual current knowledge of the physiology of the skin in newborns and infants with a practical approach and discussion of possible clinical consequences. High-

современных знаний о физиологии кожи у новорожденных и младенцев с практическим подходом и обсуждением возможных клинических последствий. Очень важным является качественный и полноценный уход за кожей новорожденного ребенка для эффективной профилактики раздражений и пеленочного дерматита, а родители требуют подтвержденной информации о мерах качественного ухода за кожей ребенка и алгоритма помощи ребенку. Именно компания JOHNSON'S® обеспечивает полное звено средств для ухода за кожей ребенка с доказанными качеством и эффективностью.

Ключевые слова: новорожденные; кожа; адаптация; уход.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувачка відділу неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м. Київ, Україна)
Контактна адреса: вул. Платона Майбороди, 8, м.Київ, 04050, Україна
Контактний телефон: +380674038120
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
Контактный адрес: ул.Платона Майбороды, 4, г. Киев, 04050, Украина.
Контактный телефон: +380674038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Contact Information:

Znamenska Tetiana - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)
Contact address: P. Mayborody str., 8, Kyiv, 01011, Ukraine.
Contact phone: +380674038120
E-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

quality and complete skin care for a newborn baby is very important for effective prevention of irritation and diaper dermatitis, and parents require validated information on measures of high-quality skin care for the baby and the algorithm for helping the child. It is JOHNSON'S® that provides a complete link of baby skin care products with proven quality and effectiveness.

Keywords: Newborns; Skin; Adaptation: Care.

© Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова, 2019

© Т.К. Znamenska, O.V. Vorobiova, 2019

Надійшло до редакції 12.06.2019 р.
Підписано до друку 11.08.2019 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICEУДК 616.25-003.24+616.381-003.24]-053.1
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.10**КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: ВРОДЖЕНИЙ
ХІЛОТОРАКС ТА ХІЛОПЕРІТОНЕУМ
У НЕДОНОШЕНОГО НОВОНАРОДЖЕНОГО****І.О. Анікін ***, **О.В. Спачі***,
Н.А. Міренкова**, **Ю.К. Самара****,
Ю.С. Голдобіна**, **О.Ю. Клєвакіна****,
О.М. Ващенко**, **М.М. Левченко****,
В.С. Лісова **, **К.Г. Павелко****,
І.А. Соломонов**, **Л.С. Стрижак****Запорізький державний медичний університет
МОЗ України,*
КУ "Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня" ЗОР**
(м. Запоріжжя, Україна)

Резюме. Вроджені вади серця та магістральних судин зустрічаються в 1% (1 на 100 новонароджених) серед новонароджених, що по частоті на другому місці після вроджених вад нервової системи. Одним з таких видів вад є вроджені аномалії розвитку грудної лімфатичної протоки. На відміну від інших вад великих судин вони є достатньо рідкими та спостерігаються з частотою 1:15000 новонароджених. Слідством такої розповсюдженості спонтанного хілотораксу у новонароджених є маловивченість проблеми в неонатології.

Хілоторакс є найбільш типовим клінічним проявом патології з боку грудної лімфатичної протоки, яка асоціюється не тільки з вродженими вадами розвитку. Все ж таки етіологія і патогенез виникнення спонтанного хілозного випоту у новонароджених є нез'ясованими. Найчастіше хілоторакс або хілоперитонеум зустрічаються у недоношених дітей.

Наразі у світі існують консервативні та хірургічні шляхи лікування хілотораксу. У минулому протягом тривалого часу летальність від хілотораксу становила 50-100%. У теперішній час, із впровадженням в практику сучасних методів інтенсивної терапії, летальність від хілотораксу у новонароджених, за літературними даними, знизилась до 30-50%, але залишається досить високою, що пояснює значимість цієї патології.

Також проблема викликає клінічний інтерес через малу кількість спостережень та відсутність загально-визнаного протоколу ведення новонароджених з хілотораксом, особливо в поєднанні з хілоперитонеумом та лімфедемою.

Представлений випадок цікавий тим, що, незважаючи на песимістичний прогноз, вдалося досягти повного одужання дитини. Тяжкість стану дитини потребувала госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених та проведення заходів по підтримці вітальних функцій, дренажу плевральної порожнини, інфузії октреотиду протягом 17 діб, проведення хімічного плевродезу розчином повідону-йоду 10%.

Аналізуючи даний випадок, ми зазначили низьку ефективність застосування лише окремих напрямків терапії в лікуванні хілотораксу та швидкий регрес симптомів після проведення комплексного лікування, яке вимушено доповнили інвазивною процедурою - плевродезом - у поєднанні з постійним введенням норадреналіну, що відрізняє даний випадок від стандартних рекомендацій.

Ключові слова: новонароджений; хілоторакс; гідроторакс; плевродез; октреотид.

Вроджені вади розвитку судин, за даними ВООЗ, є достатньо розповсюдженою проблемою, яка об'єднує більш ніж 1100 різноманітних форм. Вади розвитку спричиняють достатньо високу летальність в неонатальному віці без адекватної хірургічної допомоги та інтенсивної терапії. За різними оцінками, від вад розвитку протягом перших 4 тижнів життя щорічно вмирають приблизно 303 000 дітей.

Вроджені вади серця та магістральних судин зустрічаються в 1% (1 на 100 новонароджених) серед новонароджених, що по частоті на другому місці після вроджених вад нервової системи. Одним з таких видів вад є вроджені аномалії розвитку грудної лімфатичної протоки. На відміну від інших вад великих судин, вони є достатньо рідкими, та спостерігаються з частотою 1:15000 новонароджених [1]. Слідством такої розповсюдженості спонтанного хілотораксу у новонароджених є маловивченість проблеми в неонатоло-

гії [2]. Так, під час написання статті доступними виявилися лише поодинокі звіти щодо вродженого хілотораксу та лише одна публікація з описанням хілотораксу та хілоперитонеуму у новонародженої дитини [3]. Міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду пропонує наступні коди для визначення вищевказаної патології: Q82.0 – "Спадкова лімфедема" та J94.0 – "Інші ураження плеври".

Хілоторакс є найбільш типовим клінічним проявом патології з боку грудної лімфатичної протоки, яка асоціюється не тільки з вродженими вадами розвитку. Все ж таки етіологія і патогенез виникнення спонтанного хілозного випоту у новонароджених є нез'ясованими. Існує теорія незрілості лімфатичної системи, що пояснює випадки спонтанного одужання протягом перших місяців життя. Порушення звичайного дренажу лімфи є загрозливим для життя станом, який супроводжується накопиченням лімфи в тканинах з

наступним проривом у фізіологічні порожнини. Останнє призводить до недостатності кровообігу та порушення механіки дихання, метаболічним, електролітним розладам, потребує невідкладних заходів та втручання. Тривалі втрати лімфи через порожнини викликають імунodefіцит з розвитком сепсису. Причини виникнення хілотораксу у новонароджених можуть бути ятрогенними (кардіоторакальні операції, пункції центральних вен системи верхньої порожнистої вени, травма в пологах) [4]. Стани, при яких має місце підвищення тиску в системі верхньої порожнистої вени (тромбоз ВПВ), вроджені вади розвитку (діафрагмальна кіла), лімфангіоматоз, генетичні вади, вроджена ЦМВ-інфекція, запальний процес – також ймовірні чинники [2,5,6].

Хілоторакс визначається як патологічне накопичення лімфатичної (хільозної) рідини в порожнині плеври, що виникає внаслідок лімфорей з грудного протоку. Якщо дитина отримувала ентеральну суміш, хільозна рідина має білувате забарвлення, містить велику кількість хіломікронів, які є основною транспортною формою тригліцеридів, холестерину та екзогенних жирних кислот. Хіломікрони утворюються в епітеліальних клітинах слизової кишківника; після всмоктування по лімфатичних шляхах надходять у грудну лімфатичну протоку і далі в систему кровообігу. При хілотораксі, крім високого вмісту ліпідів (більше 1,1 ммоль/л), в хільозному ексудаті спостерігається перевищення загальної кількості клітинних елементів (більше 1000 в 1 мкл) і лімфоцитів (більше 90%) [7,8,9].

Інші джерела пов'язують розвиток хілотораксу з пологовою травмою - з пошкодженням головної лімфатичної протоки [6]. У половині випадків хілоторакс наявний одразу після народження, рідше з'являється протягом першого тижня життя. Найчастіше хілоторакс або хілоперитонеум зустрічаються у недоношених дітей [7,8]. Частина випадків обумовлена пошкодженням ductus lymphaticus dexter під час хірургічного закриття Боталової протоки, яка найчастіше викликає серцеву недостатність у малюків з низькою вагою при народженні. Інвазивні новоутворення грудної порожнини (нейробластоми, лімфоми та лімфогемангіоми) є наступними чинниками розвитку хілотораксу при проростанні в грудну лімфатичну протоку або при її здавленні.

Наразі у світі існують консервативні та хірургічні шляхи лікування хілотораксу [10]. Консервативні включають в себе: видалення центрального венозного катетеру; відміну ентерального та призначення повного парентерального харчування; призначення октреотиду в дозах 3.5-20 мкг/кг/год [4,9,10,11], який в Україні в дитячому віці до 18 років заборонений та використовується «off label»; пункції та дренивання плевральної порожнини; введення склеротиків у плевральну порожнину [3,4,10]. Хірургічний шлях представляє собою перев'язку грудної лімфатичної протоки відкритим шляхом або торакоскопічно з попереднім введенням *reg os* розчину метиленового синього для візуалізації протоки [10]. З технічної точки зору пошук та перев'язку грудної лімфатичної протоки у новонароджених, особливо у недоношених, виконати практично неможливо.

У минулому протягом тривалого часу леталь-

ність від хілотораксу становила 50-100%, що було обумовлено вираженими гіполіпідемією та гіпротеїнемією, що виникають через масивні втрати жирів і білків з організму з хільозною рідиною. У теперішній час, із впровадженням в практику сучасних методів інтенсивної терапії, летальність від хілотораксу у новонароджених, за літературними даними, знизилась до 30-50%, але залишається досить високою, що пояснює значимість цієї патології [2,10]. Іноді можливі рецидиви, які обумовлені варіабельністю анатомічної будови грудної протоки та її колатералей, а також відсутністю клапанів, що перешкоджають ретроградному току лімфи в середньому відділі грудної клітини. Також проблема викликає клінічний інтерес через малу кількість спостережень та відсутність загально-визнаного протоколу ведення новонароджених з хілотораксом, особливо в поєднанні з хілоперитонеумом та лімфедемою.

У статті представлений клінічний випадок вродженої лімфедми із наступним хілотораксом та хілоперитонеумом у недоношеної новонародженої дівчинки з двійні, та наша тактика лікування цього загрозливого стану.

Дівчинка А., друга з двійні, народилася у першому кварталі 2019 року від I вагітності. Пологи передчасні, у терміні гестації 34 тижні у зв'язку з передчасним розривом плідних оболонок. Мати 19 років, шлюб не зареєстрований. На обліку по вагітності не перебувала, не обстежена. Мати звичайної статури: зріст 178 см, вага 68 кг. Спадковість не обтяжена. Дані щодо анамнезу батька відсутні. Зі слів матері: вагітність не планували, але остання протікала без особливостей. З шкідливих звичок – тютюнопаління. Госпіталізована в пологовий будинок 2-го рівня надання допомоги із регулярними переймами, стрімкою пологовою діяльністю через 7 годин після передчасного відходження навколоплідних вод. Після народження I дитини (дівчинка, m = 1550 г, 7/7 за Апгар) пологи були ускладнені випадінням петель пуповини другого плоду та спробою вилучення плоду за ніжку. Остання була не вдала, у зв'язку з чим проведений екстрений Кесарів розтин.

Вилучили дитину з оцінкою по Апгар 3/5 балів, вага при народженні 2140 г, довжина тіла 44 см, голівка 36,5 см, обвід грудної клітини 27,5 см. Дитина переведена на ШВЛ у пологовій залі, отримала екзогенний сурфактант «Курсурф®» ендотрахеально у першу годину життя. По тяжкості стану за рахунок тяжких дихальних розладів та проявів неврологічної симптоматики, для подальшого обстеження та лікування у постнатальному віці 36 годин дитина транспортована у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених 3-го рівня надання допомоги (ВАІТН) обласної дитячої клінічної лікарні. Перша дівчинка мала дихальні розлади та первинно адміністрована за допомогою НСПАР. Після стабілізації стану, на 7 добу життя переведена на другий етап виходжування.

У ВАІТН дитині проведено загальноклінічні та інструментальні обстеження. Продовжено ШВЛ у допоміжному режимі, призначено інфузійну та антибактеріальну терапію, розпочато трофічне харчування, встановлено периферично імплантований центральний венозний катетер 24G через

кубітальну вену правої руки. Особливо привертала увагу наявність множинних гематом м'яких тканин тулубу та кінцівок. Найбільш виражені гематоми та набряк тканин локалізовано на лівому плечі та верхній частині грудної клітини зліва, що нами розцінено як пологове пошкодження. Синдром церебрального пригнічення був обумовлений гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. На другу добу життя дитину обстежено: нейросонографія – виражена ішемія перивентрикулярної мозкової тканини та внутрішньошлуночковий крововилив 2 ст; сонографія серця та органів черевної порожнини не виявила значних порушень. Рентгенографія грудної клітини (РГК) вогнищевих та інфільтративних змін не виявила. Проведено рентгенологічний контроль положення кінця катетера у верхній порожнистій вені.

Ентеральне зондове навантаження дитина отримувала згідно віку з поступовим "агресивним" збільшенням ентерального об'єму грудним молоком. На п'яту добу життя стан дитини погіршився за рахунок прогресуючого набряку верхньої половини тулуба, що розцінено як синдром верхньої порожнистої вени. Катетер видалено та катетеризовано нижню порожнисту вену через вени лівої нижньої кінцівки. Незважаючи на застосовані дії (включаючи дотацію гепарину 150 Од/кг/добу), стан малюка продовжував погіршуватись за рахунок наростання респіраторних порушень, недостатності кровообігу та прогресування генералізованих набряків. Набряковий синдром було розцінено як компонент гострого ураження нирок на тлі поліорганної недостатності, але у хворого виявлено відсутність олігоурії та гіперазотемії протягом 3 днів (діурез 2,5-3,4 мл/кг/год, креатинін 112-127 мкмоль/л).

На 8-9 добу життя набряки прогресували, вага дитини збільшилась на 640 грамів від народження, а при ультразвуковому дослідженні черевної порожнини виявлено асцит, що потребувало дренивання черевної порожнини (рис. 1).



Рис.1. Генералізована лімфедема, хілоперітонеум, хілоторакс. 9 доба життя

Також прогресивно зростала потреба в респіраторній підтримці, при РГК виявлено правобічний гідроторакс (рис.2), що підтверджено сонографією грудної клітини. Проведено торакоцентез, отримано 40 мл рідини молочного кольору, аналогічна

рідина в кількості 50 мл отримана з черевної порожнини. Проведено мікроскопічний, біохімічний та цитологічний аналіз рідини: загальний білок 34 г/л; альбумін 20 г/л; тригліцериди 8,26 ммоль/л; холестерин 1,3 ммоль/л; цитоз $1,8 \times 10^9$ в 1 мл; лімфоцити 93%. Аналіз отриманої рідини дозволив остаточно підтвердити діагноз хілотораксу, хілоперитонеуму та лімфедема.

Виключення генетичної патології потребувало консультації відповідного фахівця та каріотипування – отримано нормальний каріотип.

Прийнято рішення про повну відміну ентерального харчування, розпочато парентеральне харчування, що включало 10% "Аміновен інфант®" 3 г/кг/добу, 20% "СМОФліпід®" 2,5 г/кг/добу та розчини глюкози із метаболічною швидкістю 9-12 мг/кг/хв. Розпочато безперервну інфузію октреотиду 2,5 мкг/кг/год. Слід зазначити, що саме з останнім препаратом пов'язано багато сподівань щодо ефективного лікування за рахунок зниження всмоктування жирних кислот в травному каналі [2,3,4,5]. На 11 добу проведено дренивання правої плевральної порожнини, тому що продукція хільозного випоту протягом двох днів не зменшувалась. Протягом наступних семи діб витоки по плевральному дренажу складали 70–200 мл на добу. Зберігалася генералізована лімфедема з імбібіцією тканин лімфою (з місць ін'єкцій виділялася світло-жовта рідина). На відміну від плевральних стоків, витікання хілозу з черевної порожнини зупинилося. Дозу октреотиду збільшували до 4 мкг/кг/год. Проводилася неодноразова корекція гіпопротеїнемії 10% розчином альбуміну. Знизився діурез, адекватність якого вдавалося досягти лише із щоденною стимуляцією петльовими діуретиками. Для забезпечення дитині комфортного стану на тлі лімфедема та дренивання порожнин призначено постійне введення морфіну 20 мг/кг/год.



Рис.2. Правобічний хілоторакс. Лімфедема: потовщення підшкірної клітковини

Дитина дистанційно консультована фахівцями ДУ "Центр дитячої кардіології та кардіохірургії" МОЗ України, враховуючи те, що найбільша кількість випадків хілотораксу у новонароджених розвивається в асоціації з кардіохірургічними втручаннями.

На 20 добу життя, враховуючи відсутність позитивної динаміки, прийнято рішення про прове-

дення плевродезу. Особливо слід зазначити, що процедура плевродезу є достатньо інвазивною, а всмоктування агресивної рідини з плевральної порожнини може спричинити ушкодження нирок та печінки, розвиток шоку [9]. Виходячи з вищевказаного, цю операцію слід використовувати як останній крок при відсутності ефекту від консервативної терапії. В умовах загального знеболення фентанілом в праву плевральну порожнину було введено 5 мл/кг 10% розчину повідон-йоду ("Betadine®") з подальшим перетисканням дренажної трубки на 10 хвилин [1,6,12]. Дівчинка процедуру перенесла без ускладнень.

Ще одним маловивченим напрямком терапії порушень дренажу лімфи є безперервна інфузія розчину норепінефрину. Можливим механізмом ефективної дії є констрикція лімфатичних судин. Враховуючи відсутність позитивної динаміки, призначено безперервну інфузію розчину норадреналіну 1 мкг/кг/хв під контролем артеріального тиску з підтримкою нормотензії.

На 22 добу життя на тлі комплексного лікування була отримана позитивна динаміка – виділення хілозу по дренажу зменшилося до 15-20 мл на добу, але не припинилося. На 24 добу життя було повторно проведено плевродез за попередньою методикою. Відтоді відзначено стійку позитивну динаміку, а саме: відсутність виділення хілозу по плевральному дренажу протягом п'яти діб, після чого останній видалений; зменшилася лімфедема; нормалізувався діурез та поступово зменшувалась потреба в респіраторній підтримці. На 27 добу життя відмінено октреотид та норадреналін, а на

29 добу видалений плевральний дренаж та розпочато ентеральне харчування. На 32 добу життя дитина переведена на спонтанне дихання. На 43 добу життя дитина переведена у відділення патології новонароджених з вагою 2540г. Слід зазначити, що до моменту переведення дитини на другий етап виходжування лімфедема повністю регресувала, а прибавка ваги в 400г відбулася за рахунок "пісної маси". На 60 добу дитина виписана додому в задовільному стані з вагою 3060г.

Заключення

Наприкінці слід зазначити, що нам не вдалося досконало з'ясувати етіологію даного кейсу, але, виходячи з позитивного результату та відсутності рецидиву протягом 8 місяців життя, можна припустити, що даний випадок вродженого хілотораксу все ж таки пов'язаний з перинатальним пошкодженням грудної лімфатичної протоки. Таким чином, аналізуючи даний випадок, ми зазначили низьку ефективність застосування лише окремих напрямків терапії в лікуванні хілотораксу та швидкий регрес симптомів після проведення комплексного лікування, яке вимушено доповнили інвазивною процедурою – плевродезом – у поєднанні з постійним введенням норадреналіну, що відрізняє даний випадок від стандартних рекомендацій.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та сподіваються, що даний звіт буде корисним лікарям всіх спеціальностей, які залучені до надання допомоги новонародженим.

Література

1. Lin CH, Lin WC, Chang JS. Presentations and management of different causes of chylothorax in children: one medical centers experience. *Biomedicine (Taipei)*. 2017;7(1):5. doi: 10.1051/bmdcn/2017070105.
2. Brissaud O, Desfrere L, Mohsen R, Fayon M, Demarquez JL. Congenital idiopathic chylothorax in neonates: chemical pleurodesis with povidone-iodine (Betadine). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(6):F531-3. doi: 10.1136/fn.88.6.f531
3. Schild HH, Strassburg CP, Welz A, Kalff J. Treatment options in patients with chylothorax. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(48):819-26; doi: 10.3238/arztebl.2013.0819.
4. Mitanchez D, Walter-Nicolet E, Salomon R, Bavoux F, Hubert P. Congenital chylothorax: what is the best strategy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(2):F153-4. doi:10.1136/adc.2004.069690.
5. Андреев ДА, Вербин ОИ. Хилоторакс у детей. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*. 2009;4:55-8.
6. Campistol JM, Abad C, Nogué S, Bertrán A. Acute renal failure in a patient treated by continuous povidone-iodine mediastinal irrigation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1988;29(4):410-2.
7. Barkat A, Benbouchta I, Karboubi L, Ghanimi Z, Kabiri M. A patient with traumatic chylothorax. *Int J Gen Med*. 2012;5:759-62. doi:10.2147/IJGM.S26205.
8. Кучеров ЮИ, Яшина ЕВ, Жиркова ЮВ, Чеботаева ЛИ, Москвитина ЛН. Лечение новорожденного с хилотораксом, хилоперикардом и хилоперитонеумом. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016;6(1):95-9.
9. Yin R, Zhang R, Wang J, Yuan L, Hu L, Jiang S, et al. Effects of somatostatin/octreotide treatment in neonates with congenital chylothorax. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017[cited 2019 Aug 19];96(29):e7594. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5521940/> doi: 10.1097/MD.0000000000007594.
10. Scottoni F, Fusaro F, Conforti A, Morini F, Bagolan P. Pleurodesis with povidone-iodine for refractory chylothorax in newborns: Personal experience and literature review. *J Pediatr Surg*. 2015;50(10):1722-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.069.
11. Makoto S, Tomohiro K, Daigo K, Yayoi M, Yu K, Satoshi F, et al. High Dose Octreotide for the Treatment of Chylothorax in Three Neonates. *J Neonatal Biol* [Internet]. 2016[cited 2019 Sep 6];5(2):1000218. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/high-dose-octreotide-for-the-treatment-of-chylothorax-in-three-neonates-2167-0897-1000218.pdf>
12. Moreira-Pinto J., Rocha P, Osório A, Bonet B, Carvalho F, Duarte C, et al. Octreotide in the treatment of neonatal postoperative chylothorax: report of three cases and literature review. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(8):805-9. doi: 10.1007/s00383-010-2730-2.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ВРОЖДЕННЫЙ ХИЛОТОРАКС И ХИЛОПЕРИТОНЕУМ У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО

*И.А. Аникин**, *О.В. Спахи**, *Н.А. Миренкова***,
*Ю.К. Самара***, *Ю.С. Голдобина***,
*Е.Ю. Клевакина***, *О.Н. Ващенко***,
*М.Н. Левченко***, *В.С. Лесовая***, *К.Г. Павелко***,
*И.А. Соломонов***, *Л.С. Стрижак***

Запорожский государственный медицинский
университет МОЗ Украины*,
КУ "Запорожская областная клиническая
детская больница" ЗОР**
(г. Запорожье, Украина)

Резюме. Врожденные пороки сердца и магистральных сосудов встречаются у 1% (1 на 100 новорожденных) среди новорожденных, по частоте на втором месте после врожденных пороков нервной системы. Одним из таких видов пороков являются врожденные аномалии развития грудного лимфатического протока. В отличие от других аномалий крупных сосудов, они достаточно редкие и наблюдаются с частотой 1:15000 новорожденных. Следствием такой распространенности спонтанного хилоторакса у новорожденных является малоизученность проблемы в неонатологии.

Хилоторакс является наиболее типичным клиническим проявлением патологии со стороны грудного лимфатического протока, которая ассоциируется не только с врожденными пороками развития. Все же этиология и патогенез возникновения спонтанного хилезного выпота у новорожденных являются невыясненными. Чаще всего хилоторакс или хилоперитонеум встречаются у недоношенных детей.

Сейчас в мире существуют консервативные и хирургические пути лечения хилоторакса. В прошлом в течение длительного времени летальность от хилоторакса составляла 50-100%. В настоящее время, с внедрением в практику современных методов интенсивной терапии, летальность от хилоторакса у новорожденных, по литературным данным, снизилась до 30-50%, но остается достаточно высокой, что объясняет значимость этой патологии.

Также проблема вызывает клинический интерес из-за малого количества наблюдений и отсутствия общепризнанного протокола ведения новорожденных с хилотораксом, особенно в сочетании с хилоперитонеумом и лимфедемой.

Представленный случай интересен тем, что, несмотря на пессимистический прогноз, удалось достичь полного выздоровления ребенка. Тяжесть состояния ребенка требовала госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных и проведения мероприятий по поддержке витальных функций, дренирования плевральной полости, инфузии октреотида в течение 17 суток, проведения химического плевродеза раствором повидона-йода 10%.

Анализируя данный случай, мы отметили низкую эффективность применения только отдельных

CLINICAL CASE: CONGENITAL CHYLOTHORAX AND CHYLOPERITONEUM IN A PREMATURE NEWBORN

*I.O. Anikin**, *O.V. Spakhi**, *N.A. Mirenkova***,
*Yu.K. Samara***, *Yu.S. Holdobina***,
*O.Yu. Klievakina***, *O.M. Vashchenko***,
*M.M. Levchenko***, *V.S. Lisova***, *K.H. Pavelko***,
*I.A. Solomonov***, *L.S. Stryzhak***

Zaporizhzhya State Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine*,
KU "Zaporizhzhya Regional Clinical Children's
Hospital" ZOR**
(Zaporizhzhya, Ukraine)

Summary. Congenital malformations of the heart and great vessels are found in 1% (1 in 100 newborns) among newborns. They are hold the second place after congenital malformations of the nervous system. One of these types of malformations are congenital malformations of the thoracic lymphatic duct. Unlike other anomalies of the great vessels, they are quite rare, and detected with a frequency of 1: 15000 newborns. A consequence of this prevalence of spontaneous chylothorax in newborns is a poorly understood problem in neonatology.

Chylothorax is the most typical clinical manifestation of the thoracic lymphatic duct pathology, which is associated not only with congenital malformations. Nevertheless, the etiology and pathogenesis of spontaneous chylous effusion in newborns are unclear. Most often, chylothorax or chyloperitoneum occurs in premature infants.

Today there are two ways of chylothorax treatment: conservative and surgical. In the past, for a long time, mortality from chylothorax has been 50-100%. Currently, with the introduction of modern methods of intensive care into practice, mortality from chylothorax in newborns, according to published data, has decreased to 30-50%, but remains quite high, which explains the significance of this pathology.

The problem is also of clinical interest due to the small number of observations and the lack of a protocol for the management of chylothorax in newborns, especially in combination with chyloperitoneum and lymphedema.

Nevertheless, this case report is interested due to achievement complete recovery of the patient, despite the pessimistic prognosis. The severity of the condition of the child required hospitalization in the neonatal intensive care unit and measures to support vital functions, drainage of the pleural cavity, octreotide infusion for 17 days, and chemical pleurodesis with 10% povidone-iodine solution.

Analyzing this case, we noted the low efficiency of using only one particular method of therapy in the treatment of chylothorax and the rapid regression of symptoms after complex treatment, which was supplement with an invasive procedure - pleurodesis - in combination with the continuous administration of norepinephrine. Thus, due to this complex

направлений терапії в лічненні хилоторакса і швидкий регрес симптомів після проведення комплексного лічнення, яке вимушено доповнили інвазивною процедурою - плевродезом - в поєднанні з постійним введенням норадrenalіна, що відрізняє даний випадок від стандартних рекомендацій.

Ключевые слова: новонароджений; хилоторакс; гидроторакс; плевродез; октреотид.

Контактна інформація:

Анікін Іван Олександрович – к.мед.н., доцент кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України (м. Запоріжжя, Україна)

Контактна адреса: пр. Соборний 70, м. Запоріжжя, 69063, Україна.

Контактний телефон: +38 050-650-8-650

e-mail: anikin1974@ukr.net

Контактная информация:

Аникин Иван Александрович – к.мед.н., доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета МОЗ Украины

Контактный адрес: пр. Соборный 70, г. Запорожье, 69063, Украина.

Контактный телефон: +38 050-650-8-650

e-mail: anikin1974@ukr.net

Contact Information:

Anikin Ivan – M.D. assistant professor at the Department of Children Surgery and Anesthesiology Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Zaporizhzhya, Ukraine)

Contact Address: 70, Soborniy Ave., Zaporizhia, 69063, Ukraine.

e-mail: anikin1974@ukr.net

© І.О. Анікін, О.В. Спакхі, Н.А. Міренкова, Ю.К. Самара, Ю.С. Голдобіна, О.Ю. Клевакіна, О.М. Ващенко, М.М. Левченко, В.С. Лісова, К.Г. Павелко, І.А. Соломонов, Л.С. Стрижак, 2019

© I.O. Anikin, O.V. Spakhi, N.A. Mirenkova, Yu.K. Samara, Yu.S. Holdobina, O.Yu. Klievakina, O.M. Vashchenko, M.M. Levchenko, V.S. Lisova, K.H. Pavelko, I.A. Solomonov, L.S. Stryzhak, 2019

Надійшло до редакції 05.05.2019 р.
Підписано до друку 12.08.2019 р.

УДК 616.12-008.313.2-053.31:618.33]-035.22:615.84
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.11КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТРІПОТІННЯ
ПЕРЕДСЕРДЬ У НОВОНАРОДЖЕНОГОТ.В. Кончаковська*, О.В. Хілобок**,
В. П. Залевський***НМАПО імені П.Л.Шупика, МОЗ України*,
ТОВ Ісіда – IVF**,
НІССХ імені М.М.Амосова ***
(м. Київ, Україна)

Резюме. Тріпотіння передсердь плода (ТП) – друга за поширеністю тахіаритмія, що виявляється менше ніж у 1% вагітностей і становить до 30% всіх тахіаритмій, що зустрічаються в плодовому періоді. ТП характеризується регулярним скороченням передсердь з частотою 300-600 уд./хв., що супроводжується такою ж або меншою частотою скорочень шлуночків внаслідок різного ступеню атріо-вентрикулярної блокади, і у 80% плодів виявляють блокаду 2:1. В якості основного механізму, що призводить до ТП, вважають коло повторного входу, що спричинене передчасною активацією передсердь. Клінічна симптоматика, зумовлена ТП, визначається частотою скорочення шлуночків: від повної відсутності симптомів до застійної серцевої недостатності і смерті. Діагноз ТП підтверджується з допомогою ЕКГ, холтерного дослідження, введення аденозину. ТП у плода і новонародженого може припинитися спонтанно. Лікування ТП включає електричну або медикаментозну кардіоверсію або надчасту стимуляцію передсердь. Наведені принципи лікування плодів і новонароджених з ТП.

У статті описаний клінічний випадок діагностики і лікування тріпотіння передсердь у новонародженого.

Ключові слова: тріпотіння передсердь; плід; новонароджений; кардіоверсія; лікування тахіаритмії.

Хлопчик К. народився від 7 вагітності 5 пологів шляхом термінового кесаревого розтину з приводу тахікардії плода у терміні 30 тижнів вагітності, перебіг якої ускладнився анемією середнього ступеню, багатоводям, варикозною хворобою. Тахікардія плода > 200 уд./хв. була виявлена аускультативно і за даними ультразвукового дослідження (УЗД). Антенатально ознак водянки плода не відмічалось, медикаментозна корекція тахікардії й стероїдна профілактика не проводилась. Маса тіла при народженні 1880 г, довжина 41 см, оцінка за шкалою Апгар 3-5 балів.

Стан дитини при народженні важкий: не кричить, самостійне дихання не ефективне, частота серцевих скорочень (ЧСС) до 200 уд./хв., загальний ціаноз. Розпочата ШВЛ системою Neoruff через маску з подальшою інтубацією трахеї та апаратною ШВЛ з дихальним об'ємом 5-7 мл/кг. За даними КЛС і газів крові, асфіксія при народженні не відмічалась (рН 7,42, рО₂ 44 мм рт. ст., рСО₂ 30 мм рт. ст., НСО₃ 21 ммоль/л). Попередній діагноз: РДС, дихальні порушення важкі. Анемія неясного генезу (гемоглобін 118 г/л). Тахікардія не уточнена. Недоношеність 30 тижнів. Великоваговий до терміну гестації.

Стан дитини залишався важким: синдром пригнічення, тахікардія до 280 уд./хв., дихальні розлади, киснева залежність, з приводу чого введено екзогенний сурфактант 200 мг/кг; артеріальна гіпотензія, що корегувалась волемічною підтримкою 10 мл/кг та призначенням допаміну; в подальшому артеріальний тиск нормалізувався, був однаковим на всіх кінцівках. Проведено трансфузію еритроцитарної маси 15 мл/кг. Призначено емпіричну антибактеріальну терапію (ампіцилін, гентаміцин), парентеральне харчування, а з другої доби - ентеральне харчування.

При обстеженні даних за ранній неонатальний сепсис немає, глюкоза крові в нормі, електроліти (К, Na, Ca, Mg) в нормі, печінка не збільшена, набряків немає, діурез задовільний. На ЕХО-КГ ознак структурних вад серця не виявлено, скоротливість міокарду хороша, відкрите овальне вікно (ВОВ) 2 мм, відкрита артеріальна протока 4 мм з артеріальним скидом. На нейросонографії – ознаки незрілості головного мозку.

В кінці першої доби життя розпочата холтерна діагностика, за даними якої, а також після введення аденозину (АТФ) 0,1 мг/кг з метою диференційної діагностики, підтверджено діагноз тріпотіння передсердь.

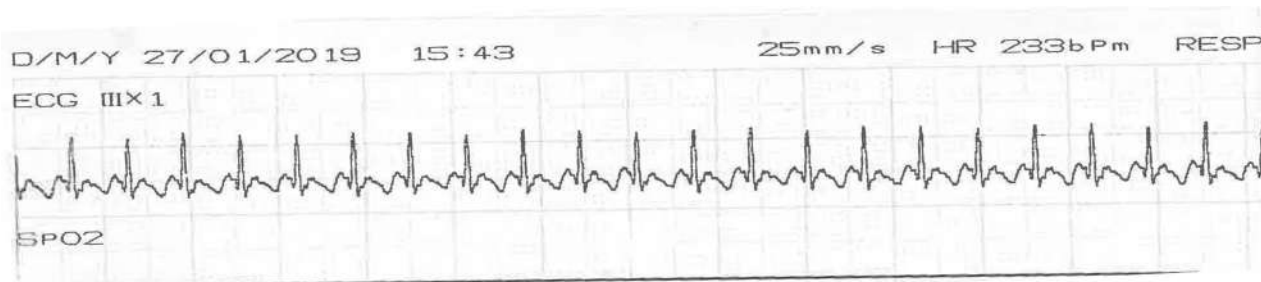


Рисунок 1. Тріпотіння передсердь з атріо-вентрикулярною блокадою 2:1

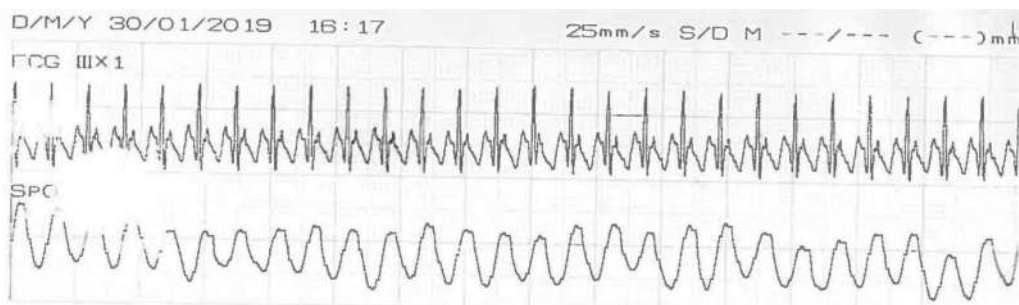


Рисунок 2. Тріпотіння передсердь з атріо-вентрикулярною блокадою 2:1

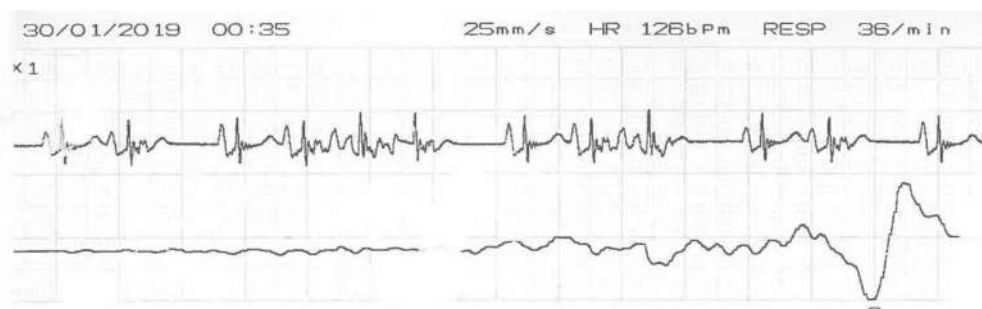


Рисунок 3. Фібриляція передсердь

На третю добу, після седатіїсибазоном, дитині проведено електричну кардіоверсію енергією 1 Дж/кг, відновлено синусовий ритм. Розпочато безперервну інфузіюпропанорму 10 мкг/кг за хв. Повторна кардіоверсія проведена на четверту добу життя.

На 10 добу дитина екстубована, розпочата дихальна підтримка СРАР. Через 4 хвилини після екстубації ЧСС 300 уд./хв., проведено вагусну пробу (холодна серветка на обличчя), серцевий ритм нормалізувався відразу. Тріпотіння передсердь повторно відмічено через добу після екстубації, під час зондового годування; накладена холодна серветка на обличчя, відновлено синусовий ритм. З огляду на зростання дихальних розладів, проведено інтубацію трахеї і розпочато ШВЛ. Через пів доби, після зміни положення голови, у дитини відмічено тахікардію 305 уд./хв, вагусна проба без ефекту, розпочата інфузіякордарону 25 мкг/кг за хв. – без ефекту. Розпочата інфузіяметопрололу 0,1 мг/кг за 5 хв., з інтервалом 5 хв., всього 3 дози, з подальшим введенням 5 мкг/кг за хв., ЧСС зменшилась до 275 уд./хв.

На 12 добу життя, зважаючи на резистентну до медикаментозної терапії тахікардію, дитині призначено кордарон 25 мкг/кг за хв., а в подальшому проведено (втретє) кардіоверсію енергією 1 Дж/кг, що відновило синусовий ритм. На тлі підтримуючої дози кордарону 10-15 мкг/кг за хв. спостерігався короточасний напад тахікардії 275 уд./хв. За даними ЕХО-КГ - ознаки діастолічної і систолічної дисфункції міокарду лівого шлуночку I типу.

На 14 добу припинено ШВЛ, розпочата дихальна підтримка в режимі ViPhasic.

На 18 добу інфузія кордарону припинена, призначено анапрілін 0,5 мг/кг двічі на день, а з 21 дня – 1 раз на день. ЧСС 118-150 уд. за хв. На ЕХО-КГ - ВОВ 3 мм, скоротливість міокарду хороша.

На 21 день життя, зважаючи на тривалу кисневу залежність, епізоди десатурації і потребу в дихальній підтримці, призначено лікування бронхолегеневої дисплазії (дексаметазон 7 днів). На 25 день СРАР терапію припинено, продовжено кисневу терапію 25-30%. У по-

дальшому тахікардія не відмічалась, епізоди десатурації були не частими, проходили самостійно.

Дитина виписана додому на 72 день життя в задовільному стані з масою 3900 г.

Рекомендації при виписці: Загальний режим. Нагляд педіатра. Вигодовування грудним зцідженим молоком. Профілактичне щеплення за індивідуальним календарем. Динамічне спостереження аритмолога.

Обговорення.

Аритмії плода виявляють в 1% всіх вагітностей і більшість цих аритмій є доброякісними і транзиторними, наприклад, ізольовані екстрасистоли. Приблизно 10% аритмій є стійкими і проявляються у вигляді тахіаритмії плода. Тріпотіння передсердь плода (ТП) – друга за поширеністю тахіаритмія, що виявляється менше, ніж в 1% вагітностей, і становить від 20% до 30% всіх тахіаритмій, що зустрічаються в плодовому періоді. Виявлення ТП плода зросло завдяки рутинному застосуванню УЗД плода з високою роздільною здатністю, ретельному моніторингу ЧСС плода і широко розповсюдженню клінічною практикою проведення УЗД в третьому триместрі.

ТП характеризується регулярним скороченням передсердь з частотою 300-600 уд./хв., що супроводжується такою ж або меншою частотою скорочень шлуночків внаслідок різного ступеню атріо-вентрикулярної (AV) блокади, і у 80% плодів виявляють блокаду 2:1 [1].

В якості основного механізму, що призводить до ТП, вважають коло повторного входу (рієнтри), що спричинене передчасною активацією передсердь. При істмус-залежному ТП кільце рієнтри збудження знаходиться у правому передсерді й обов'язково проходить через кавотрикуспідальний перешийок («істмус»), що знаходиться між трикуспідальним клапаном і порожнистими венами та cristaterminalis. Кільце рієнтри замикається, якщо довжина хвилі тріпотіння є меншою за довжину потенційного анатомічного кільця. Збільшений діаметр передсердь плода також може відігравати істотну роль у формуванні ТП.

Окрім ТП, причиною тахіаритмії плода можуть

бути атріовентрикулярна тахікардія рієнтри, передсердна ектопічна тахікардія, стійка поєднана тахікардія рієнтри та шлуночкова тахікардія [2, 3].

У 6% дітей ТП поєднується з природженими вадами серця, такими як дефект передсердної перегородки, синдром гіпоплазії лівого серця, аномалія Ебштейна і кардіоміопатія. При поєднанні ТП зі структурною патологією може виникати застійна серцева недостатність (ЗСН), водянка плода, ураження нервової системи і смерть плода[4].

Етіологія.

У дитячому віці ТП відбувається звичайно в анатомічно нормальному серці. [3]

Причиною ТП у плода і новонародженого можна вважати складні процеси розвитку серця. Невдовзі після утворення первинної серцевої трубки у серці відбуваються значні перебудови. Приблизно на сьомому тижні розвитку людини проходить відділення міокарду передсердь від шлуночків в примітивному AV-каналі. З 12-го тижня розвитку міокард передсердь відокремлюється від шлуночків шаром фіброзної тканини, що називається фіброзним кільцем, через який лише атріо-вентрикулярний шлях AV-провідності поєднує міокарди передсердь і шлуночків. Але численні додаткові атріо-вентрикулярні міокардіальні сполучення існують до пізніх стадій розвитку серця. Ці додаткові шляхи мають властивість ретроградної і антеградної AV-провідності і поступово зменшуються на більш пізніх етапах розвитку [5].

Експериментальні спостереження і той факт, що тріпотіння передсердь відбувається в основному протягом третього триместру, підтверджують гіпотезу, що основним механізмом ТП є коло рієнтри у передсердях плода, які, ймовірно, досягають критичного розміру приблизно в 27-30 тижнів гестації мають високу вірогідність появи передсердних екстрасистол [6, 7].

Клінічні прояви у плода і новонародженого

Клінічна симптоматика, зумовлена ТП, визначається частотою скорочення шлуночків: від повної відсутності симптомів до застійної серцевої недостатності і смерті. Тривала тахіаритмія у плода і новонародженого може зумовити появу набряків (водянки) і ЗСН. Ризик розвитку серцевої недостатності залежить від тривалості аритмії, наявності структурних захворювань серця і гестаційного віку, але не від частоти скорочень передсердь, і навіть 12 год. безперервної тахікардії достатньо для декомпенсації стану гемодинаміки. [3]

ТП виникає також в період новонародженості і проявляється тахікардією та можливою ЗСН, і більшість (72%) пацієнтів мають симптоми протягом перших 48 год. життя. Деякі пацієнти не мають клінічних проявів і тахікардія може бути виявлена при плановому обстеженні та моніторингу. Перехід від тріпотіння передсердь до синусового ритму може відбуватися спонтанно (менше, ніж за добу), але може потребувати інтенсивного лікування[4]. Спонтанне припинення ТП є наслідком коливання довжини циклу ТП.

Електрокардіографічні ознаки

Аритмія плода визначається як нерегулярний серцевий ритм плода або регулярний ритм зі швидкістю, що знаходиться за межами діапазону 120–160 уд./хв. Нормальний синусовий ритм характеризується вертикальними Р-хвилями у відведеннях I і aVF на електрокардіограмі (ЕКГ), за якими слідує вузький QRS-комплекс [3].

Розрізняють типове ТП, що характеризується регулярно активізацією передсердь з частотою близько 300

уд./хв. і однаковою, пілкоподібною формою хвиль Р на ЕКГ («зубці пилки»), а також ТП типу II, що характеризується хвилеподібною морфологією передсердних зубців з частотою 340 і більше за хвилину.

Частота скорочень шлуночків у пацієнтів з ТП залежить від стану AV-провідності і переважно не перевищує 150 уд./хв. За наявності AV-блокади з проведенням 2:1, 4:1 або при більш виражених порушеннях AV-провідності зв'язок між частотою хвиль тріпотіння і комплексами QRS може бути стійким, а ритм шлуночків – регулярним.

Тріпотіння передсердь також може супроводжуватися нерегулярним шлуночковим ритмом, якщо відбувається зміна ступеню AV-блокади (1:1, 2:1, 3:1).

При поєднанні ТП з синдромом передчасного збудження шлуночків або на фоні застосування протиаритмічних препаратів 1-го класу без супутньої блокади проведення імпульсів через AV-вузол частота скорочень шлуночків може відповідати частоті передсердних хвиль (1:1) і досягати 300 і більше за хвилину.

На відміну від ТП, фібриляція передсердь (ФП) характеризується нерегулярною активацією передсердь в інших грудних відведеннях, нерегулярною відповіддю шлуночків, відсутністю стійкого зв'язку між передсердними хвилями і шлуночковими комплексами навіть у відведенні V1. За низкою критеріїв ТП можна розглядати як потенційно більш небезпечну аритмію у плодів, ніж ФП[4].

Лікування

Тріпотіння передсердь у плода і новонародженого може припинитися спонтанно. Його також можна припинити шляхом електричної або медикаментозної кардіоверсії або за допомогою надчастої черезстравохідної чи ендокардіальної стимуляції передсердь. Для медикаментозної кардіоверсії застосовують пероральні чи внутрішньовенні форми препаратів 1-го класу (пропафенон, новокаїнамід) або аміодарон [1].

Потреба в антенатальному застосуванні протиаритмічних препаратів залежить від гестаційного віку, наявності або відсутності водянки плода, тривалості тахікардії. Якщо немає водянки плода і епізоди тахікардії є тимчасовими при доношеній вагітності, можна провести родорозрішення з постнатальним обстеженням і лікуванням.

Антенатальне призначення протиаритмічних препаратів показане недоношеним плодам із стійкою тахікардією. Результати передчасного народження цих дітей є несприятливими, тому важливо забезпечити контроль ЧСС плода і провести родорозрішення після досягнення зрілості легень. Матері можна призначити дигоксин, флекаїнід і аміодарон. Протиаритмічні препарати добре переходять через плаценту, але їх надходження до плода може бути варіабельним. Водянка плода зменшує доступність і перешкоджає абсорбції препаратів у серці плода [3]. Лікування дигоксином у разі водянки плода пов'язано з низьким коефіцієнтом конверсії, і в цьому випадку бажано призначити дигоксин у поєднанні з флекаїнідом, соталолом або аміодароном.

Медикаментозна терапія плода, який не має водянки, може бути забезпечена призначенням матері дигоксину, а також соталолу, хінідину і прокаїнамід. Успішне лікування плодів без водянки з ТП лише дигоксином є ефективним у 50–55% випадків. Якщо тріпотіння передсердь зберігається, але водянки немає, пропонують продовжити спостереження за плодом та постнатальне лікування і не призначати антенатальну проти аритміч-

ну терапію другої лінії.

Соталол і флекаїнід можуть мати проаритмічні ефекти у плодів з ТП і надшлуночковою тахікардією: соталол слід призначати плодам з ТП, а флекаїнід – при надшлуночкової тахікардії.

Метою внутрішньоутробного лікування повинно бути відновлення синусового ритму, а не лише зниження частоти скорочення шлуночків шляхом підвищення ступеня AV-блокади [6].

Новонароджених з нестабільною гемодинамікою найкраще лікувати синхронізованою кардіоверсією енергією 0,5-1 Дж/кг. Ефективним у припиненні аритмії може бути внутрішньовенне болюсне введення аденозину (АТФ). Аденозин має швидкий початок дії, короткий період напіврозпаду, і викликає гостру блокаду AV-вузла. Аденозин також дозволяє відрізнити тріпотіння передсердь від інших надшлуночкових тахікардій (при ТП після його введення частота хвиль активації передсердь не змінюється, а частота скорочень шлуночків зменшується).

У разі рецидиву тахіаритмії можна призначити аміодарон, β-блокатори і прокаїнамід. Необхідно дотримуватися обережності, щоб не знизити швидкість скорочення передсердь без блокування AV-вузла [3].

При ТП новонародженого препаратами вибору вважають хінідин, соталол, аміодарон, пропafenон, флекаїнід, верапаміл, прокаїнамід; повідомляється, що пропafenон використовувався найчастіше.

Таким чином, у пацієнтів без ознак декомпенсації серцево-судинного стану вибір терапії першої лінії залежить від існуючих протоколів і досвіду. Електрична кардіоверсія може виконуватися більше одного разу до досягнення стабільного синусового ритму. Якщо після кардіоверсії не відновлюється нормальний синусовий ритм, можуть бути призначені дигоксин, пропранолол, прокаїнамід, а у разі рефрактерного ТП у новонароджених – аміодарон. Деякі діти з ТП потребують кардіостимуляції передсердь [8].

Прогноз

Тріпотіння передсердь становить до однієї третини всіх тахіаритмій плода і може припинитися спонтанно у 50%, призвести до передчасних пологів, водянки плода (38,6%) або смерті плода у 8-10% [7, 6].

Пацієнтам, у яких після ТП відновився синусовий ритм, підтримуюча терапія зазвичай не потрібна. Якщо медикаменти призначено (β-блокатори, флекаїнід, аміодарон, дигоксин та ін.), то дітям дозволяють «перерости» дози у віці 6-12 місяців [3].

Література

1. Melekoglu R, Eraslan S, Bastemur A, Celik E, Karakurt C. A case of fetal atrial flutter treated successfully by cardioversion in the postnatal period Biomedical Research [Internet]. 2017[cited 2019 Aug 28];28(7):3098-100. Available from: <http://www.biomedres.info/biomedical-research/a-case-of-fetal-atrial-flutter-treated-successfully-by-cardioversion-in-the-postnatal-period.html>
2. Wren C. Cardiac arrhythmias in the fetus and newborn. Seminars in Fetal Neonatal Med [Internet]. 2006;11(3):182-90. doi: 10.1016/j.siny.2005.12.001.
3. Femitha P, Joy R, Bharathi B, Adhisivam B, Gane BD, Vishnu Bhat B, Balachander J. Atrial flutter in a newborn. Interventional Medicine and Applied Science [Internet]. 2011[cited 2019 Aug 4];3(2):77-9. Available from: <https://akademai.com/doi/pdf/10.1556/IMAS.3.2011.2.7>
4. Жарінов ОЙ, Куць ВО, Грицай ОМ. Діагностика та лікування тріпотіння передсердь. Мистецтво лікування [Інтернет]. 2010[цитовано 2019 Вер 2];8. Доступно: <http://www.health-medix.com/articles/mistetzvo/2010-08-28/10OIGLTP.pdf>
5. Nahuri ND, Gittenberger-De Groot AC, Kolditz DP, Bökenkamp R, Schlij MJ, Poelmann RE, Blom NA. Accessory atrioventricular myocardial connections in the developing human heart: relevance for perinatal supraventricular tachycardias. Circulation. 2008;117(22):2850-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.756288.
6. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. Heart. 2003;89(8):913-7.
7. Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Srinivasan S, Cuneo B. Fetal Atrial Flutter: Electrophysiology and Associations With Rhythms Involving an Accessory Pathway. J Am Heart Assoc [Internet]. 2016[cited 2019 Sep 8];5(6):e003673 • Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937288/> doi: 10.1161/JAHA.116.003673
8. Chun-Chih Peng, Ming-Ren Chen, Charles Jia-Yin Hou, Han-Yang Hung, Hsin-An Kao, Chyong-Hsin Hsu, et al. Atrial Flutter in the Neonate and Early Infancy. Japanese Heart Journal [Internet]. 1998[cited 2019 May 3];39:287-95. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj1960/39/3/39_3_287/_article/-char/ja/

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У НОВОРОЖДЕННОГО

*Т.В. Кончаковская **, *Е.В. Хилобок ***,
*В. П. Залевський ****

НМАПО имени П. Л. Шупика МОЗ Украины*,
ООО Исида - IVF**,
НИССХ имени Н. М. Амосова***
(г. Киев, Украина)

Резюме. Трепетание предсердий плода (ТП) - вторая по распространенности тахиаритмия, выявляемая меньше чем в 1% беременностей, и составляет до 30% всех тахиаритмий, встречающихся в плодном периоде. ТП характеризуется регулярным сокращением предсердий с частотой

CLINICAL CASE OF ATRIAL FLUTTER TREATMENT IN NEWBORN

*T.V. Konchakovska **, *O.V. Khylobok ***,
*V. P. Zalevsky ****

Shupyk NMAPE*,
Isida Ltd - IVF **
Amosov NICVS***
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Fetal atrial flutter (AFL) is the second most commonly occurring tachyarrhythmia diagnosed in less than 1% of pregnancies and accounts for up to 30% of all tachyarrhythmias in fetuses. TP is characterized by regular atrial contraction with a frequency of 300-600 beats / min, accompanied by the

300-600 уд. / мин., что сопровождается такой же или меньшей частотой сокращений желудочков вследствие разной степени атриовентрикулярной блокады, и у 80% плодов обнаруживают блокаду 2:1. В качестве основного механизма, который приводит к ТП, считается круг повторного входа, вызванный преждевременной активацией предсердий. Клиническая симптоматика, обусловленная ТП, определяется частотой сокращения желудочков: от полного отсутствия симптомов до застойной сердечной недостаточности и смерти. Диагноз ТП подтверждается с помощью ЭКГ, холтеровского исследования, введением аденозина. ТП у плода и новорожденного может прекратиться спонтанно. Лечение ТП включает электрическую или медикаментозную кардиоверсию или стимуляцию предсердий. Представлены принципы лечения плодов и новорожденных с ТП.

В статье описан клинический случай диагностики и лечения трепетания предсердий у новорожденного.

Ключевые слова: трепетание предсердий; плод; новорожденный; кардиоверсия; лечение тахикардии.

Контактна інформація:

Кончаковська Тетяна Валеріївна - кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

Контактна адреса: проспект Героїв Сталінграду 53, кв. 89. 04213, м. Київ, Україна.

Контактний телефон: +380 50 446 97 87.

e-mail: tetiana.konchakovska@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1851-7695>

Web of Science: https://www.researchgate.net/profile/Tetiana_Konchakovska

ScopusAuthor ID: - https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=oRV6f0wAAAAAJ&view_op=list_works

Контактная информация:

Кончаковская Татьяна Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика (г. Киев, Украина)

Контактный адрес: проспект Героев-Сталинграда 53, кв. 89, г. Киев, Украина

Контактный телефон: +380 50 446 97 87.

e-mail: tetiana.konchakovska@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1851-7695>

Web of Science: https://www.researchgate.net/profile/Tetiana_Konchakovska

ScopusAuthor ID: - https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=oRV6f0wAAAAAJ&view_op=list_works

same or less frequency of ventricular contractions due to different degrees of atrioventricular blockade, and 80% of the fetuses exhibit a blockade of 2:1. As the main mechanism leading to TP, the circle of re-entry is considered, which is caused by premature activation of the atrium. Clinical symptomatology, due to TP, is determined by the frequency of ventricular contractions: from complete absence of symptoms to congestive heart failure and death. The diagnosis of TP is confirmed by ECG, a holter study, the administration of adenosine. TP in fetus and newborn can stop spontaneously. Treatment for TP involves an electrical or medication cardioversion, or atrial stimulation. The principles of treatment of fetuses and newborns with TP are given.

The article describes a clinical case of diagnosis and treatment of atrial flutter in newborn.

Keywords: Atrial Flutter; Fetus; Newborn; Cardioversion; Treatment of Tachyarrhythmias.

Contact Information:

Tetiana Konchakovska – PhD, Associate Professor of Neonatology Department, Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine).

Contact Address: GeroevStalingradaavenue 53, ap. 89, Kyiv, 04213, Ukraine.

Contact Phone: +380 50 446 97 87.

e-mail: tetiana.konchakovska@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1851-7695>

Web of Science: https://www.researchgate.net/profile/Tetiana_Konchakovska

ScopusAuthor ID: - https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=oRV6f0wAAAAAJ&view_op=list_works

УДК: 616.311.2-006.31-036-071-08
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.12

ЕПУЛІС ЯК ПУХЛИНОПОДІБНЕ УТВОРЕННЯ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

*О.І. Годованець, І.С. Марчук,
Т.І. Муринюк*

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

Резюме

Вступ. Епуліс – доброякісна пухлина порожнини рота, що походить із тканин пародонта. Фіброматозний епуліс однаково часто зустрічається в осіб обох статей. Ангіоматозну форму діагностують переважно у дітей. У дитячій стоматології пухлиноподібне утворення найчастіше виявляється в період змінного прикусу. Як наслідок – ретенція постійних зубів, дивергенція коренів. Зафіксовані поодинокі випадки виникнення епуліса у новонароджених.

Мета дослідження. Оптимізація хірургічної методики лікування епулісу в дітей.

Матеріали та методи дослідження. Оцінка патологічного процесу здійснювалася на основі анамнезу та клінічних даних пацієнтки К., 12 років. Додаткові методи обстеження – прицільна внутрішньоротова рентгенографія ділянки патологічного процесу, гістологічне дослідження. Лікування оперативне, диспансерне спостереження протягом 6 місяців.

Результати дослідження. Лікувальна тактика полягала у висіченні епуліса під місцевим знеболенням. Висічений матеріал було відправлено для гістологічного дослідження, результати якого підтвердили діагноз – ангіоматозний епуліс. Дано рекомендації після оперативного втручання. Проведено диспансерне спостереження протягом 6-ти місяців.

Висновки. Найефективнішим методом лікування епуліса є хірургічний. Для уточнення діагнозу необхідно проводити рентгенологічне та гістологічне дослідження.

Ключові слова: епуліс; гістологічне дослідження; хірургічне втручання.

Епуліс (синоніми: пародонтома, надясневик, епуліс, МКХ-10 – К 068) – збірний термін, що характеризує своєрідні пухлиноподібні ураження щелеп з локалізацією патологічного процесу в ділянці ясен. Гістогенетично епуліс не має зв'язку з тканинами зубного зачатка або зуба. Він розвивається з пародонту – тканин, що оточують зуб, і тому його відносять до пародонтома. Це захворювання зустрічається в будь-якому віці [1].

Ймовірним провокуючим чинником для виникнення епуліса вважається хронічна травма тканин ясен і вуздечок верхньої та нижньої губи. Спостерігається він також при аномаліях прикусу, при неправильно виготовлених зубних протезах і пришийкових пломбах або при наявності зубного каменю і каріозних порожнин у приясенній ділянці [2].

Епуліс у дітей зустрічається досить часто. Пов'язують це переважно з процесом прорізування зубів, коли слизова ясен піддається постійному травмуванню зубами, що прорізаються [3]. Зафіксовані поодинокі випадки виникнення епуліса у новонароджених [4].

У старших дітей, у період статевого дозрівання, нарости можуть утворитися внаслідок гормональних порушень. Аналіз частоти виникнення епулісу в дітей різних вікових груп показав, що найбільш часто він зустрічається в період статевого дозрівання. Причиною цього є гормональні зміни, які відбуваються в організмі підлітка. Згідно даних літератури, епуліс у дівчаток зустрічаються вдвічі частіше, ніж у хлопчиків [5].

Макроскопічно при всіх морфологічних формах епуліс виглядає стереотипно – у вигляді поодинокого вузла на більш чи менш широкій ніжці діаметром 0,5-2,0 см, рідше – більше. Характер-

ною особливістю епуліса є локалізація на гребені альвеолярного відростка, як правило з вестибулярної сторони, частіше в ділянці різців та іклів, рідше – у ділянці премолярів.

Виділяють три клініко-морфологічні форми епуліса. Незалежно від гістологічної будови, поверхня епуліса покрита багат шаровим плоским епітелієм, в якому можуть зустрічатися ділянки звирозкування, а в тканині вузла – хронічне запалення з розростаннями епітелію, що пов'язано з травматизацією.

Ангіоматозний епуліс – здебільшого зустрічається у дітей до 10 років. Він має м'яку консистенцію, безболісний, але внаслідок розвиненої мережі кровоносних судин, схильний до кровоточивості навіть при незначних пошкодженнях. За кольором може бути дещо червонуватим, або з легким ціанотичним відтінком, поверхня горбиста. Улюблена локалізація ангіоматозного епуліса – пришийкова ділянка. Не впливає на кісткову тканину і має будову, типову для капілярної або кавернозної ангіоми, іноді з відкладенням гемосидерину в стромі. Така форма здатна до рецидивів, що поєднується з ангіомами іншої локалізації.

Фіброзний епуліс зустрічається у різних вікових періодах, але частіше після 40 років. Здатний призводити до деструкції кісткової тканини. Гістологічно він відповідає фібромам з невеликою кількістю судин капілярного типу. При наявності множинного ураження говорять про фіброматоз ясен. Фіброматозний епуліс має округлу або неправильну форму, розташовується з вестибулярної поверхні ясен на широкій, рідше вузькій ніжці та прилягає до зубів, може поширюватися через міжзубний проміжок на оральну сторону. Такий

епуліс покритий слизовою оболонкою блідо-рожевого кольору, має гладку або горбисту поверхню, щільно-еластичну консистенцію, безболісний, не кровоточить, характеризується повільним зростанням. Рецидиви спостерігаються дуже рідко. Мікроскопічно представляє розростання фіброзної тканини, в якій зустрічаються окремі кісткові переклади [6].

Гігантоклітинний епуліс зустрічається, як правило, у жінок у віці 30-40 років, в окремих випадках – у дітей. Макроскопічно він являє собою вузол м'якої консистенції, темно-червоного кольору, іноді з коричневим відтінком. Рентгенологічно в зоні локалізації епуліса відзначаються розрідження кістки та руйнування кортикальної пластинки. Мікроскопічна картина відповідає периферичній гігантоклітинній гранульомі (остеобластокластома). Виявляється велика кількість клітин типу остеобластів, які мають овальну форму та одне ядро, а також гігантські багатоядерні клітини типу остеокластів. Характерною особливістю гігантоклітинного епуліса є інтерстиціальний тип кровопостачання, що виражається в наявності великого числа вистелених ендотелієм міжтканинних щілин аж до утворення великих лакун, переповнених кров'ю. Застій крові призводить до крововиливів і з масивним відкладенням гемосидерину в тканини вузла. Гігантоклітинний епуліс може рецидивувати, тому слід застосовувати більш радикальні методи оперативного лікування [7].

Нерідко гігантоклітинний епуліс поєднується з ураженням інших кісток скелета, в тому числі і щелеп (частіше нижньої), де він має назву центральної гігантоклітинної гранульоми. Серед гігантоклітинних епулісів у свою чергу виділяють периферичну гігантоклітинну гранульому, що розвивається з тканин ясен, і центральну, або репаративну гігантоклітинну гранульому, що виникає з кістки альвеолярного відростка.

Периферична гігантоклітинна гранульома – безболісне утворення округлої або овальної форми з горбистою поверхнею, м'якої або пружної еластичної консистенції, синюшно-багряного кольору. Розвивається на альвеолярній частині щелепи, кровоточить, росте повільно. Епуліс значних розмірів легко травмується, при цьому утворюються ерозії та виразки. На епулісі зазвичай візуалізується вдавнення від зубів антагоністів. Зуби, до яких прилягає епуліс, зміщуються і нерідко стають рухомими. Мікроскопічно визначається велика кількість багатоядерних гігантських клітин, гранули гемосидерину [8].

Центральна гігантоклітинна гранульома зовні нагадує периферичну. Мікроскопічно вона представлена фіброзною тканиною з множинними вогнищами геморагій, скупченням багатоядерних гігантських клітин, відкладеннями гемосидерину. Еластичний відросток з ясен, червоно-синього відтінку. Екзостоз утворюються з альвеолярного кісткового наросту або слизової ясен. Цей вид епуліса з'являється і розростається до значних розмірів дуже швидко, що, у свою чергу, призводить до постійного виділення сукровиці та травм [9].

Діагноз встановлюють на підставі даних клінічної картини та результатів морфологічного дослідження. При центральній гігантоклітинній

гранульомі за допомогою рентгенологічного дослідження виявляють ділянку деструкції кістки з чіткою межею і рівним контуром, на тлі якого можна виявити тонкі кісткові перегородки. Через схожість макроскопічної картини з іншими ураженнями пародонту пухлинної або запальної природи вирішальне значення в діагностиці має гістологічне дослідження [10].

Лікувальна тактика полягає в усуненні травмуючого фактора і висіченні наросту. Хірургічне лікування – висічення епуліса в межах здорових тканин із наступною електрокоагуляцією або склерозуванням підлеглої тканини. Розріз роблять відступивши від меж епуліса на 2-3 мм. Видаляють його разом з окістям, при центральній гігантоклітинній гранульомі – з ділянкою кісткової тканини. Після висічення центральної гігантоклітинної гранульоми залучену в процес ділянку кістки видаляють бором або фрезою. Після видалення епуліса краї рани коагулюють. Рану закривають марлею, просоченою йодоформною сумішшю або переміщують на неї сформований слизисто-надокістний клапоть. Зуби в ділянці епуліса видаляють лише при значній рухливості та надмірному оголенні коренів. При великому ураженні кістки, а також рецидиві епуліса виробляють часткову резекцію альвеолярної частини разом із зубами. Прогноз сприятливий, при неадекватно виконаній операції виникає рецидив [11].

Основним заходом профілактики у виникненні епулісу є своєчасне звернення до лікаря-стоматолога, з метою запобігання травми тканин ясен, своєчасного усунення всіх дискомфортних чинників під час носіння протезів або брекетів. Раз в 4-6 місяців слід проходити обстеження та здійснювати санацію ротової порожнини.

Клінічний випадок

Пацієнт К., 12 років звернувся зі скаргами на наявність утворення на верхній щелепі праворуч. Соматичний стан без змін. Об'єктивно: обличчя симетричне, пропорційне, без видимих патологічних змін. При внутрішньоротовому огляді на вестибулярній поверхні ясен в ділянці 11/12 зубів наявне утворення у вигляді вузлика, ціанотичного забарвлення, легко кровоточить при дотиці, м'якої консистенції.

На прицільній рентгенографії – осередок остеодеструкції без чітких меж (рис. 1).

Попередній діагноз – ангиоматозний епуліс.

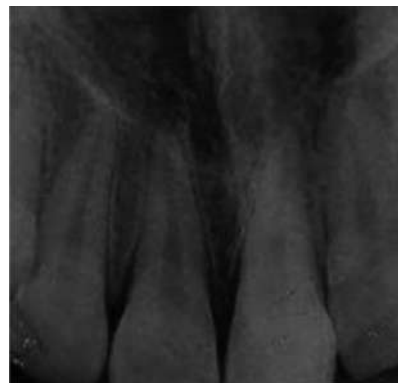


Рис. 1. Прицільна внутрішньоротова рентгенографія: ділянка остеодеструкції

Лікувальна тактика полягала у висіченні даного утворення. Хірургічний етап лікування проводили у такій послідовності: під місцевим знеболенням анестетиком артикаїнового ряду з адреналіном (1:200000) проведено висічення епуліса з послідуною діатермокоагуляцією в межах здорових тканин. Після чого проведено гемостаз. Висічений матеріал було взято на гістологічне дослідження (рис. 2).

Згідно результатів гістологічного дослідження було підтверджено діагноз – ангиоматозний епуліс.



Рис. 2. Матеріал для гістологічного дослідження

Пацієнту надано рекомендації щодо догляду за ротовою порожниною. Призначено нанесення на уражену ділянку мазь метилурацил, 1 раз на добу протягом 7 днів. Повторний огляд на 3-ій та 5-ий день після втручання (рис. 3). Диспансерне спостереження протягом 6-ти місяців.



Рис. 3. Клінічний вигляд ділянки після оперативного втручання

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

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Пачес АИ. Опухоли головы и шеи. Москва: Практическая медицина; 2013. 478 с.
2. Колесник ВИ, Клочко ЕС, Ленеєв ОВ, Солтан ЛГ, Юргель МА. Случай оперативного лечения фиброзного эпюлиса гигантских размеров. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2011;2:68.
3. Lapid O, Shaco-Levy R, Krieger Yu, Kachko L, Sagi A. Congenital epulis. Pediatrics [Internet]. 2001[cited 2019 May 6];107(2):e22. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/107/2/e22.full.pdf>
4. Pakeisen J, Nowak M, Kruger A. Epulis in a newborn. Histogenetic comparison with a granular cell tumor in adults. Patologie. 2002;23(2):145-8.
5. Шабанов АМ, Доманин АА, Аль-Мандили АИ. Клиническая морфология эпюлисов. Монография Тверь; 2001. 110 с.
6. Гасюк АП, Шепитько ВИ, Ждан ВН. Морфо- и гистогенез основных стоматологических заболеваний. Полтава; 2008. 93с.
7. Scully C, Flint SR, Bagan JV, Porter SR, Moos KF, editors. Oral and Maxillofacial Diseases. 4th ed. Informa Healthcare; 2010. 287 p.
8. Breault LG, Fowler EB, Wolfgang MJ, Lewis DM. Peripheral giant cell granuloma: a case report. Gen Dent. 2000;48(6):716-9.
9. Бернадський ЮЙ. Основи щелепно-лицевої хірургії і хірургічної стоматології. Київ: П.К. Спалах; 2003. 511с.
10. Reinshagen K, Wessel LM, Roth H, Waag KL. Congenital epulis: a rare diagnosis in paediatric surgery. Eur J Pediatr Surg. 2002;12(2):124-6. doi: 10.1055/s-2002-30165.
11. Pogrel MA, Kahnberg K-E, Andersson L, editor. Essentials of Oral and Maxillofacial Surgery. Wiley-Blackwell; 2014. 400p.

ЭПУЛИС КАК ОПУХОЛЕВИДНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О.И. Годованец, И.С. Марчук, Т.И. Муринюк

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

Резюме

Вступлення. Эпулис – доброкачественная опухоль полости рта, которая происходит из тканей пародонта. Фиброматозный эпулис одинаково часто встречается у лиц обоего пола. Ангиоматозную форму диагностируют как правило у детей. В детской стоматологии опухолевидное образование чаще всего проявляется в период сменного прикуса. Как следствие – ретенция постоянных зубов,

EPULIS AS A TUMOR FORMATION. CLINICAL CASE

O.I. Godovanets, I.S. Marchuk, T.I. Muryniuk

HSEE of Ukraine
«Bukovinian State
Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Introduction. Epulis is benign tumor of the oral cavity which develops from alveolar tissue. Fibromatous epulis is common for both male and female. The children are diagnosticated with angiomatous form of epulis.

The tumor is revealed during the period of mixed occlusion in the pediatric dentistry. The result of it is a retention of permanent teeth, a divergence of teeth

дивергенция корней. Зафиксированы единичные случаи возникновения эпюлиса у новорождённых.

Цель исследования. Оптимизация хирургической методики лечения эпюлиса у детей.

Материалы и методы исследования. Оценка патологического процесса осуществлялась на основе анамнеза и клинических данных пациентки К., 12 лет. Дополнительные методы обследования – прицельная внутриротовая рентгенография участка патологического процесса, гистологическое исследование. Лечение оперативное, диспансерное наблюдение в течение 6 месяцев.

Результаты исследования. Лечебная тактика заключалась в иссечении эпюлиса под местным обезболиванием. Высеченный материал был отправлен для гистологического исследования, результаты которого подтвердили диагноз – ангиоматозный эпюлис. Даны рекомендации после оперативного вмешательства. Проведено диспансерное наблюдение в течение 6-ти месяцев.

Выводы. Самым эффективным методом лечения эпюлиса является хирургический. Для уточнения диагноза необходимо проводить рентгенологическое и гистологическое исследование.

Ключевые слова: эпюлис; гистологическое исследование; хирургическое вмешательство.

Контактна інформація:

Годованець Оксана Іванівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри стоматології дитячого віку Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

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

Контактний телефон: 0506508446

E-mail: godovanec.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-7111-2017>

Author ID (Scopus): <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579182>

Контактная информация:

Годованец Оксана Ивановна – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: пл.Театральная, 2, 58002, г. Черновцы, Украина

Контактный телефон: 0506508446

E-mail: godovanec.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-7111-2017>

Author ID (Scopus): <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579182>

roots. It has been recorded some cases with epulis of newborns.

Aim of study. Optimization of surgical technique of treatment of epulis in children.

Materials and methods. Evaluation of the pathological process was carried out on the basis of anamnesis and clinical data of the patient K., 12 years. Additional methods of examination - targeted intra-oral radiography of the pathological process, histological examination. Treatment is operative, dispensary observation within 6 months.

Results. The treatment tactics was to cut the epulis under local anesthesia. The excised material was sent for histological examination, the results of which confirmed the diagnosis of angiomatous epulis. Recommendations are given after surgery. Dispensary monitoring was carried out for 6 months.

Conclusion. Nowadays the most effective treatment of epulis is surgical. It is necessary to do roentgenologic and histological examination for specification of diagnosis

Key words: Epulis, Histological examination, Surgical intervention.

Contact Information:

Godovanets Oksana Ivanovna - MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact address: Teatralnaya Square, 2, 58002, Chernivtsi, Ukraine

Contact phone: 0506508446

E-mail: godovanec.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-7111-2017>

Author ID (Scopus): <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579182>

УДК: 618.14-007.251-06:615.256.3
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.13

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК «НІМОЇ» ПЕРФОРАЦІЇ МАТКИ ПІСЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОГО КОНТРАЦЕПТИВУ В АНАМНЕЗІ

*Л.В. Никифор, Л.М. Рак,
М.І. Косевич*, І.К. Арійчук***

Вищий державний навчальний заклад України
"Буковинський державний медичний університет",
КНП "Міський клінічний пологовий будинок №1" *,
Лікарня швидкої медичної допомоги **
(м. Чернівці, Україна)

Резюме. Найбільш небезпечне ускладнення при застосуванні внутрішньоматкових протизаплідних засобів - це перфорація матки. За даними експертної групи ВООЗ, перфорація матки у носіїв контрацептиву зустрічається зі значними коливаннями частоти (один випадок на 1509000 введень). Частота перфорацій залежить від виду контрацептиву, матеріалу, з якого він виготовлений, а також, від анатомічних особливостей матки (ретрофлексія матки, рубцеве звуження і деформація цервікального каналу, деформація зовнішнього вічка після діатермокоагуляції шийки матки та ін.). Перфорація матки, зазвичай, відбувається в трьох місцях: в дні матки, в куті між шийкою і тілом матки і в самій стінці шийки матки (дані ВООЗ, 2005).

Клінічний випадок "німої перфорації матки" опубліковано з метою уникнення або зменшення частоти ускладнень при введенні та використанні внутрішньоматкових контрацептивів. У статті наведено клінічний випадок діагностики перфорації матки внутрішньоматковим контрацептивом, яка перебігала безсимптомно впродовж 10 років та була діагностована під час оперативного втручання з приводу міоми матки великих розмірів. Наведено дані анамнезу, опис клінічної картини та особливості перебігу оперативного втручання; обговорено шляхи профілактики даного ускладнення. Аналізуючи клінічний випадок, автори дійшли висновку, що з метою попередження вище зазначених ускладнень необхідно обов'язково верифікувати за допомогою УЗД локалізацію внутрішньоматкового контрацептиву після його введення. У випадку виникнення труднощів при вилученні внутрішньоматкового контрацептиву, дана процедура може бути здійснена під контролем гістероскопа.

Ключові слова: внутрішньоматкова контрацепція; ускладнення контрацепції; перфорація матки.

Найбільш небезпечне ускладнення при застосуванні внутрішньоматкових протизаплідних засобів - це перфорація матки. За даними експертної групи ВООЗ, перфорація матки (ПМ) у носіїв внутрішньоматкового контрацептиву (ВМК) зустрічається зі значними коливаннями частоти (один випадок на 1509000 введень). Частота перфорацій залежить від виду контрацептиву, матеріалу, з якого він виготовлений, а також, від анатомічних особливостей матки (ретрофлексія матки, рубцеве звуження і деформація цервікального каналу, деформація зовнішнього вічка після діатермокоагуляції шийки матки та ін.) [1].

ПМ, зазвичай, відбувається в трьох місцях: у дні матки, в куті між шийкою і тілом матки і в самій стінці шийки матки (дані ВООЗ, 2005). У першому або другому місцях, зазвичай, перфорація стається під час введення внутрішньоматкового засобу. В третьому випадку локалізації ПМ може статися у будь-який час, оскільки даний засіб здатний іноді самостійно проникати в стінку шийки або тіла матки (траслокація).

Виявлено, що іноді ПМ стається при видаленні ВМК через неправильне введення і положення його в матці або в разі використання інструментів (розширювачі, кюретки, абортанг) для вилучення контрацептиву. Доведено, що ПМ частіше відбувається, якщо внутрішньоматковий засіб вводять в період від 48 годин до 6 тижнів після пологів. Це трапляється внаслідок ретракції та інволюції матки. Можливо у даному випадку змінюється положення контрацептиву в порожнині матки. Частота ПМ знижується, якщо внутрішньоматковий протизаплідний засіб вводять в ранньому післяпологовому періоді [1].

У нашій практиці мав місце клінічний випадок діагностики ПМ ВМК, яка перебігала безсимптомно впродовж 10 років та була діагностована під час оперативного втручання з приводу міоми матки великих розмірів.

Хвора Л., 50 років звернулася на консультативний прийом з приводу постійного підтікання сечі та відчуття важкості в нижніх відділах живота, наявності пухлини в черевній порожнині. З анамнезу з'ясовано, що лейоміома матки вперше виявлена у 2013 році про онкопрофогляді. З того часу жінка до гінеколога не зверталась. Постійне підтікання сечі відмічає впродовж останніх 2х місяців.

Менархе з 14 років. Менструації тривалістю 3-4 дні, через 28 днів, помірні, впродовж останнього часу дуже болючі. В анамнезі 5 вагінальних пологів. Під час останніх пологів у 2013 році мала місце післяпологова кровотеча. Зі слів пацієнтки, з 2009 року була носієм ВМК, який, зі слів жінки, було вилучено у медичному закладі через 3 роки після встановлення у зв'язку з плануванням вагітності.

При об'єктивному дослідженні в черевній порожнині пальпується пухлина, яка за розмірами відповідає 20 тижням вагітності; походить з малого тазу, верхній полюс - на один поперечний палець нижче пупка.

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини діагностовано три міоматозні вузли великих розмірів: субсерозний в ділянці дна матки (72x61 мм), субсерозний, що розташований по лівому ребру (73x57 мм) та трансмуральний, який виповнює задню стінку матки розміром 139x106 мм та виходить з ділянки перешийка. Товщина ендометрію - 24 мм.

При огляді в дзеркалах оцінка стану шийки матки неможлива, оскільки через значне зміщення шийка матки не виводиться в поле зору. Шийка матки пальпаторно вкорочена до 1,5 см, зміщена різко вправо та догори. Матка з вузлами загалом пальпаторно відповідає розмірам як на 20 тижнів вагітності. Низько розташований трансмуральний вузол виповнює усю крижову западину, згладжує задне склепіння піхви.

Також при стандартному обстеженні перед проведенням оперативного втручання діагностовані ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз без серцевої недостатності.

Враховуючи розташування та розміри вузла, що може мати значний вплив на топографію сечоводів та призвести до їх інтраопераційного травмування, хвора напередодні операції направлена до уролога, який при цистоскопії діагностував зменшення розмірів сечового міхура та значну деформацію його стінки міоматозним вузлом, що стало причиною постійного підтікання сечі. Урологом виконано стентування сечоводів зі значними технічними труднощами внаслідок вираженого їх зміщення дозад та порушення топографії. Проведена оглядова рентгенографія з метою контролю розташування стентів у сечоводах. Рентгенографічно підтверджено їх вірне розташування. Т-подібне утворення на рентгенограмі (латеральніше лівого сечовода, приблизно на рівні четвертого поперекового хребця) було схоже на артефакт, яких на знімку було декілька (рис.1).

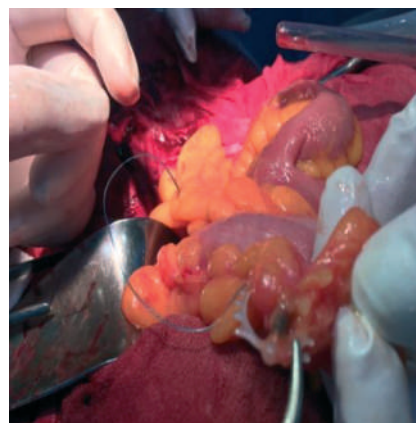
Після проведення нижньо-серединної лапаротомії та екстирпації матки з матковими трубами при пальпації стентованих сечоводів та ревізії органів малого тазу й черевної порожнини виявлено синтетичну нитку, яка виявилась провідником ВМК «Мультилоуд». Сам контрацептив розташований у брижі середньої частини попереково-ободової кишки (рис.2).

Стороннє тіло висічено за допомогою монополярного електроножа та вилучено з черевної порожнини. Ускладнень не було.



**Рис.1 Рентгенограма пацієнтки Л.,
Наявне Т-подібне утворення на рівні
четвертого поперекового хребця**

В літературі описано ряд випадків, які свідчать про можливу відсутність ускладнень під час самого введення ВМК, у той же час, міграція в черевну порожнину може бути в більш пізньому періоді. Описано випадок міграції ВМС в черевну порожнину через маткову трубу, що проявило



**Рис. 2 Внутрішньоматковий контрацептив
«Мультилоуд», який виявлено інтраопераційно
у брижі середньої частини попереково-ободової
кишки та інтраопераційно вилучено**

себе клінічно через тиждень після введення [2]. Вважаємо необхідною обов'язкову верифікацію локалізації ВМК за допомогою ультразвукового дослідження одразу після його введення.

Більшість авторів рекомендують при міграції контрацептиву в черевну порожнину видалити його. Особливо це стосується мідьвмісних внутрішньоматкових засобів, які незабаром після потрапляння в черевну порожнину викликають запальну реакцію органів черевної порожнини і призводять до спайкових процесів. Але частина дослідників вважає можливим залишати контрацептиви відкритого типу (петлі та ін.) в черевній порожнині, вдаючись до їх вилучення лише при клінічній симптоматиці. І лише внутрішньоматкові засоби закритого типу (кільця, дуги) рекомендують обов'язково видалити [1].

Згідно рекомендацій ВООЗ, всі ВМК, що мігрують, підлягають видаленню за допомогою лапароскопічних технологій або шляхом проведення лапаротомії. Вибір способу операції залежить від наявності ускладнень [2,3,4]. При відсутності серйозних ускладнень, ВМК, в основному, видаляється лапароскопічним шляхом. При наявності кишкових свищів, перитоніту, кровотеч, абсцесів, грубих рубцьових процесів, видалення ВМС проводять лапаротомним доступом [2,4]. Вважаємо, що кожен випадок є індивідуальним і потребує ретельної уваги зі сторони лікаря.

Висновки:

1. Вважаємо, що з метою попередження вище зазначених ускладнень, необхідно обов'язково верифікувати за допомогою ультразвукового дослідження локалізацію внутрішньоматкового контрацептиву одразу після його введення.

2. У випадку виникнення труднощів при вилученні внутрішньоматкового контрацептиву, дана процедура може бути здійснена під контролем гістероскопа.

3. Внутрішньоматкові контрацептиви, які не виявляються в порожнині матки за відсутності даних про їх експульсію, можуть бути виявлені на оглядовій рентгенограмі в черевній порожнині. У більш складних випадках можна вдаватися до комп'ютерної або магніто-резонансної томографії, які мають найбільшу діагностичну точність.

Література

1. Петров ЮА. Перфорация матки при использовании внутриматочных противозачаточных средств (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017;3(Ч 1):69-71.
2. Ньматзода О, Маризоева ММ, Рахмонов ДА, Амонов ШШ, Бокиев ФБ, Исмадова УС. Случай успешного хирургического лечения мигрировавшей в полость малого таза внутриматочной спирали. Вестник Авиценны. 2017;19(1):129-32. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-129-133
3. Романенко ВА, Теплякова МА. Побочные явления и осложнения внутриматочной контрацепции. Молодой ученый. 2017;3(Спецвып 3):51-3.
4. Рахмонов ДА, Рашидов ФШ, Калмыков ЕЛ, Маризоева ММ, Бобджонова ОБ, Бокиев ФБ, и др. Миграция внутриматочной спирали в свободную брюшную полость. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017;25(2):247-55. doi: 10.23888/PAVLOVJ20172247-262

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ «НЕМОЙ» ПЕРФОРАЦИИ
МАТКИ ПОСЛЕ УСТАНОВЛЕНИЯ ВНУТРИМАТОЧНОГО
КОНТРАЦЕПТИВА В АНАМНЕЗЕ**

Л.В. Никифор, Л.М. Рак, М.І. Косевич, І.К. Ариичук***

Высшее государственное учебное заведение
Украины "Буковинский государственный
медицинский университет",
КНП "Городской клинический родильный дом №1"*,
Больница скорой медицинской помощи**
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. Самое опасное осложнение во время использования внутриматочных контрацептивов – это перфорация матки. Согласно данным экспертной группы ВООЗ, перфорация матки у носителей контрацептива встречается со значительными колебаниями частоты встречаемости (один случай на 1509000 введений). Частота перфораций зависит от вида контрацептива, материала, из которого он изготовлен, а также от анатомических особенностей матки (ретрофлексия матки, рубцовое сужение и деформация цервикального канала, деформация наружного зева после диатермокоагуляции шейки матки и др.).

Перфорация матки, как правило, происходит в трех местах: в дне матки, в углу между шейкой и телом матки и, собственно, в стенке шейки матки (данные ВОЗ, 2005).

Клинический случай "немой перфорации матки" опубликовано с целью избежания или уменьшения частоты осложнений при введении и использовании внутриматочных контрацептивов. В статье приведен клинический случай диагностики перфорации матки внутриматочного контрацептива, которая вела себя бессимптомно на протяжении 10 лет и была диагностирована во время оперативного вмешательства по поводу миомы матки больших размеров. Приведены данные анамнеза, описание клинической картины и особенности течения оперативного вмешательства. Обсуждены пути профилактики данного осложнения. Анализируя клинический случай, авторы пришли к выводу, что с целью предупреждения вышеупомянутых осложнений, необходимо обязательно верифицировать с помощью ультразвукового исследования локализацию внутриматочного контрацептива после его введения. В случае возникновения трудностей при извлечении внутриматочного контрацептива, данная процедура может быть осуществлена под контролем гистероскопа.

Ключевые слова: внутриматочная контрацепция; осложнения контрацепции; маточная перфорация.

Контактная информация:

Рак Лілія Михайлівна – к.мед.н., доцент, доцент кафедры акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).
e-mail: lileyarlm999@gmail.com

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

Контактний телефон: +38 (050) 5626678.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4394-3274>

Researcher ID: <https://publons.com/researcher/3111886/lilia-rak/publications/>

Контактная информация:

Рак Лилия Михайловна – к.мед.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).
e-mail: lileyarlm999@gmail.com

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

Контактный телефон: +38 (050) 5626678.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4394-3274>

ResearcherID: <https://publons.com/researcher/3111886/lilia-rak/publications/>

**CLINICAL CASE OF SILENT UTERINE
PERFORATION AFTER INNECTORAL
CONTRACEPTIVES PLACEMENT IN ANAMNESIS**

L. V. Nykyfor, L. M. Rak, M. I. Kosevych, I. K. Ariichuk***

HSEE of Ukraine «Bukovinian
state medical university»,
ME «City clinical maternity
hospital №1»*,
Emergency hospital**
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. The most dangerous complication when using intrauterine contraceptives is the perforation of the uterus. According to the WHO expert group, uterine perforation in contraceptive carriers is associated with significant frequency fluctuations (one case per 1509,000 placements). The frequency of perforations depends on the type of contraceptive, the material from which it is made, as well as on the anatomical features of the uterus (retroflexion of the uterus, scar narrowing and deformation of the cervical canal, deformation of the external cervical os after diathermocoagulation of the cervix, etc.).

Uterine perforation usually occurs in three places: at the bottom of the uterus, in the corner between the cervix and its body and at the wall of the cervix (WHO data, 2005).

A clinical case of "silent uterine perforation" has been published to avoid or reduce the incidence of complications with the placement and use of intrauterine contraceptives. The article presents a clinical case of detected uterine perforation with uterine contraceptive, which has been asymptomatic for 10 years and has been diagnosed as an accidental finding during surgery for large size uterine fibroids. The anamnesis data, description of the clinical picture and features of the course of surgery are given; ways of prevention of this complication are discussed. Analyzing the clinical case, the authors concluded that in order to prevent the above complications, it is necessary to verify the localization of the intrauterine contraceptive with the ultrasound after its placement. In case of difficulty in removing the intrauterine contraceptive, this procedure may be performed under the control of a hysteroscope.

Key words: Intrauterine Contraception; Complications of Contraception; Uterine Perforation.

**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.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийнятну назву організації, де виконана робота.

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

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

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

Тексти резюме повинні бути автентичними.

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

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

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

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

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

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

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

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

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

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

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

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

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

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

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

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

ное попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

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

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

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

Положення про авторські права

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

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

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

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

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

При подачі статті вказуються:

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

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

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовки та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. [Http://www.icmje.org/](http://www.icmje.org/))

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:

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

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

Сфера застосування – медицина та фізичні науки

Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

Парафраз. Не береться в лапки.

Цитата всередині рядка. Береться в лапки.

Блокова цитата (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).
подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

- 1) порядковий номер у круглих дужках: (1);
- 2) порядковий номер у квадратних дужках: [1];
- 3) порядковий надрядковий цифровий індекс: ¹.

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

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

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...
У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...
У своєму дослідженні, Джонс¹

Наприклад:

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

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

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

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

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...
... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)
... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".^{1(c23)}

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

Наприклад:

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...
Several recent studies (1,5-7) have suggested that...
Several recent studies ^{1,5-7} have suggested that...

УПОРЯДКУВАННЯ СПИСКУ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

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

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

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

Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

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

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

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

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

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

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

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

	Схема	Приклад
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ильченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovaniykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu. au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: 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: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'Brien KA. The philosophical and empirical intersections of Chinese medicine and western medicine [dissertation]. Melbourne, AU; Monash University; 2006. 439 p. Швачка МТ. Властивості розв'язків стохастичних диференціально-функціональних рівнянь з нескінченною післядією [дисертація]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. 68 с. Shvachka MT. Vlastyvi rozv'iazkiv skholastychnykh dyferentsialno-funktsionalnykh rivnyan z neskinchenoiu pisladiieiu [dysertatsiia]. Chernivtsi: Cherniv. nats. un-t; 2014. 68 s.
Автореферат чи дисертація (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал. або Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

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

Матеріали конференцій (електронні):	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД. або Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.	Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/37210 Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/
Електронний ресурс (веб-сайт)	Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.uran.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovybirni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542376 Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsky botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

Автор-укладач: Марія Федорець

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование.

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

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

Материалы, оформленные с нарушениями требований 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, публикуя в этом журнале, соглашаются со следующими условиями:

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

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

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

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

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

При подаче статьи указываются:

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

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

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

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

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

Материалы для публикации и сопроводительные документы подаются на официальный сайт журнала: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

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

Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:

+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

Переписка по вопросам издательской деятельности:

Контактный адрес:

Проф. Годованец Ю.Д.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

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

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактный телефон: +38 (050) 6189959

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/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

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

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

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Hodovanets Yulia, MD, Professor

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Contact phone: +38 (050) 6189959

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.

Коректор літературного тексту - Стахова Т.С.
Редагування бібліографічних посилань - Ширенкова А.О.
Редагування англійського тексту – Пятчанин Ю.С.
Дизайн та комп'ютерна верстка – Вашуленко Н.П.

Усі статті рецензовані.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників

Підписано до друку 18.09.2019

Формат 64x90/9. Папір офсетний
Гарнітура times new roman. Друк офсетний.

Ум-друк. арк. 17.0
Тираж 1 700 пр.
Вартість журналу 55 грн.