



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

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

Т.Х, № 1(35), 2020





НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

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

Відповідно до Порядку формування Переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України від 15 січня 2018 року № 32, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06 лютого 2018 року за № 148/21600, згідно Наказу МОН України від 17.03.2020 р. № 409, видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, Категорія «Б».

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

НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медицинский научно-практический журнал

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

ШЕФ-РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Заступники головного редактора:

Годованець Юлія Дмитрівна – д.мед.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.мед.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.мед.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)

Наукові консультанти:

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

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

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

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

Нечитайло Ю.М. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», спеціальність "Педіатрія" (м. Чернівці, Україна)

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

Наукові редактори розділів журналу:

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

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

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

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

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

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

Відповідальний редактор журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" Т.Х, №1(35), 2020

Бабінцева А.Г. - д.мед.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.мед.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)
Кисельова 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 О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гуліс Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)

Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
Микиєв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Руденко Є.О. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)
Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, Україна)
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)

Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бишкек, Киргизія)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кіані М. (м. Машхад, Іран)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
Протокол №6 від 28 лютого 2020 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 - Волошенюк Ірина Олексіївна

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

e-mail: print@bsmu.edu.ua

ВИДАВЕЦЬ

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

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

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - 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 PublicKnowledge Project, web-сайт OpenJournalSystems (OJS).

Електронна версія журналу представлена:

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

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

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 «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовки та редагування біомедичних публікацій»

Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів

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



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

<i>О.О. Власов</i> СТАН ПРОБЛЕМИ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ТА ХІРУРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ В УКРАЇНІ ТА ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ.....	6
---	---

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

<i>Н.В. Котова, О.О. Старець, Т.М. Хіменко, Ю.О. Геращенко, Д.А. Коваленко</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ІСНУЮЧОЇ ПРАКТИКИ ГОДУВАННЯ ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ: ОПИТУВАННЯ БАТЬКІВ.....	14
<i>Г.А. Павлишин, О.В. Клич, І.М. Саранук</i> КЛІТИННИЙ ЕНЕРГОДЕФИЦИТ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ.....	22
<i>К.Ю. Соколова</i> ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ПАРАІНФРАЧЕРВОНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПІД ЧАС ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ГІПОТЕРМІЇ В ПОСТАСФІКТИЧНОМУ ПЕРІОДІ.....	28

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

<i>А.А. Данилов, В.Ф. Рыбальченко, О.М. Горбатюк</i> РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ШПРЕНГЕЛЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ.....	35
--	----

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

<i>А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович, С.В. Коляндрецька, Л.В. Хрикова</i> ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ ІЗ ПОЛІГІДРАМНІОНОМ.....	43
---	----

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>В.Л. Дронова, О.І. Дронов, О.М. Мокрик, П.П. Бакунець, Р.С. Теслюк, Л.О. Рощина</i> ПЕРИНАТАЛЬНА ДОПОМОГА ВАГІТНИМ ЖІНКАМ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМИ ДОБРОЯКІСНИМИ КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ (ОГЛЯД НАУКОВИХ ПРАЦЬ).....	48
<i>Л. Д. Танцюра</i> ПЕРИНАТАЛЬНА АСФИКСИЯ: ВАРИАНТЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК И НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОПОЭТИНА.....	56
<i>М.М. Кісельова, О.М. Маланчак</i> ЧИ НЕОБХІДНО ВВАЖАТИ ТОКСИЧНУ ЕРИТЕМУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПЕРЕДУМОВОЮ РОЗВИТКУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У НЕМОВЛЯТ?.....	63

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ
В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ**

<i>С.О. Поцюрко, Д.О. Добрянський, Л.Б. Секретар</i> ТАКТИКА ДОПОМОГИ ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИМ НОВОНАРОДЖЕНИМ З ВІДКРИТОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ПРОТОКОЮ: СУЧАСНІ КОНТРОВЕРСІЇ І РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	68
---	----

CONTENTS**TOPICAL QUESTIONS OF NEONATOLOGY
AND PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE**

<i>O.O. Vlasov</i> CONDITION OF PROBLEMS OF CONGENITAL DEVELOPMENTS AND SURGICAL DISEASES IN THE NEWBORN IN UKRAINE AND THE DNEPROPETROVSK REGION.....	6
--	---

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

<i>N.V. Kotova, O.O. Starets, T.M. Khimenko, Y.O. Herashchenko, D.A. Kovalenko</i> SURVEY OF EXISTING INFANT FEEDING PRACTICES: INTERVIEWING THE PARENTS.....	14
<i>H.A. Pavlyshyn, O.V. Klishch, I.M. Sarapuk</i> CELLULAR ENERGY DEFICIENCY IN PRETERM INFANTS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD.....	22
<i>K.Yu. Sokolova</i> DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES OF PARA INFRARED SPECTROSCOPY IN FULL-TERM NEWBORNS DURING HERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN THE POST ASPHYXIAL PERIOD.....	28

NEONATAL SURGERY

<i>A.A. Danilov, V.F. Rybalychenko, O.M. Gorbatyuk</i> РЕЗУЛЬТАТЫ ХІРУРГІЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ШПРЕНГЕЛЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ.....	35
--	----

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

<i>A.V. Semenyak, O.A. Andriets, I.R. Nitsovich, S.V. Kolyandretska, L.V. Hrykova</i> TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH A POLYHYDRAMON.....	43
--	----

ANALYTICAL REVIEWS

<i>V.L. Dronova, O.I. Dronov, O.M. Mokryk, P.P. Bakunets, R.S. Teslyuk, L.O. Rochina</i> PERINATAL ASSISTANCE TO PREGNANT WOMEN WITH FIRST TIME IDENTIFIED BENEFICIAL OVARIAN CYST (OVERVIEW OF SCIENTIFIC WORKS).....	48
<i>L.D. Tantsiura</i> PERINATAL ASPHYXIA: THE CELL DEATH MECHANISMS AND THE NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN.....	56
<i>M.M. Kiselova, O. M. Malanchak</i> SHOULD BE ERYTHEMA TOXICORUM NEONATORUM BACKGROUND DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS?.....	63

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

<i>S.O. Potsiurko, D.O. Dobryansky, L.B. Sekretar</i> MANAGEMENT OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN VERY PRETERM NEWBORNS: CURRENT CONTROVERSIES AND RECOMMENDATIONS.....	68
---	----

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

Л. Ю. Хлуновська, М. М. Масляню
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СИНДРОМУ ДІ ДЖОРДЖІ
В ДІТЕЙ З ДВІЙНІ.....79

НЕКРОЛОГ

Пам'яті вчителя і колеги, видатному науковцю,
завідувачу лабораторії клінічної фармакології,
ендокринології та біохімії ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової
НАМН України» д.мед.н., професору
Анатолію Григоровичу Ципкуну присвячується.....85

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ
МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ87

CASES FROM PRACTICE

L. Yu. Khlunovska, M.M. Maslianko
THE CLINICAL CASE REPORT OF DI GIORGI
SYNDROME IN TWINS.....79

НЕКРОЛОГ

This edition is dedicated to Professor, Doctor of
Medical Sciences, Anatoly Hryhorovych Tsytkun,
an outstanding scientist, head of the Laboratory
of Clinical Pharmacology, Endocrinology and
Biochemistry, Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology named after academician
O. M. Lukyanova National Academy of Medical
Sciences of Ukraine.....85

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS.....87



Шановні колеги!

Спостерігаючи за реформуванням медичної галузі, ми з вами щодня у важких умовах продовжуємо виконувати свій професійний обов'язок щодо забезпечення здоров'я майбутнього покоління. Запорукою високої якості надання медичної допомоги новонародженим дітям є дотримання чіткого покрокового виконання клінічних протоколів, розроблених на основі доказової бази та інноваційних технологій безпеки надання медичних послуг, а також, постійна підтримка стандартів міждисциплінарних комунікацій, професійного рівня всіх учасників медичного супроводу вагітної та новонародженого.

Асоціація неонатологів України впродовж багатьох років працює над створенням та впровадженням національних клінічних настанов і протоколів на підставі міжнародних Стандартів, на власному досвіді показуючи іншим професійним спільнотам шлях до покращення медичної допомоги в країні, незважаючи на існуючі у галузі проблеми. На сьогоднішня робоча група Асоціації готова, сумісно з ДЕЦ МОЗ України, взяти на себе зобов'язання розробляти, створювати, адаптувати й впроваджувати у родопомічних та лікувальних закладах національні клінічні настанови та уніфіковані клінічні протоколи згідно рекомендацій Європейських Стандартів надання медичної допомоги новонародженим, перекладених українською мовою, які були представлені на сторінках останніх двох номерів нашого журналу.

На початку 2020 року Асоціацією неонатологів України подано до Міністерства охорони здоров'я декілька соціальних проєктів, втілення яких надасть змогу зменшити показники материнської та малюкової смертності, дитячої захворюваності та інвалідності. Зокрема, це продовження напрямку регіоналізації перинатальної допомоги в Україні, який потребує подальшого розвитку для відкриття перинатального центру в кожному обласному центрі; включення до пакету спостереження за вагітністю розширеного скринінгу вагітних жінок та їх новонароджених для попередження і ранньої діагностики вроджених захворювань обміну речовин та ендокринної патології; необхідність створення на базах перинатальних центрів 3 рівня I / або дитячих обласних лікарень Банків грудного молока (донорського) для передчасно народжених і хворих новонароджених дітей.

У рамках медичної реформи постдипломного навчання пропонується забезпечити проведення атестації лікарів-неонатологів шляхом долучення до регіональних атестаційних комісій провідних фахівців - членів Асоціації, а також додавання до основного пакету документів для ліцензування та атестації клопотання/характеристики від Асоціації неонатологів України за підписом голови регіонального осередку або Президента Асоціації.

Важливим завданням Асоціації неонатологів України на 2020 рік є пошук шляхів і можливостей співпраці з міжнародними організаціями (ООН, ВООЗ, ЮНІСЕФ, міжнародні гуманітарні фонди) для створення спільних проєктів та програм, із залученням донорських коштів, спрямованих на створення тренінгової бази для підвищення кваліфікації лікарів неонатологів, зокрема у провідних перинатальних центрах.

Закликаємо Вас, шановні колеги, до дискусій та обговорення зазначених напрямків, втілення у життя поставлених завдань. Тільки сумісними зусиллями ми зможемо подолати існуючі професійні проблеми галузі й змінити ставлення до неонатології, як однієї з найважливіших професій, спрямованої на збереження життя і здоров'я майбутніх поколінь.

Бережіть себе і своїх рідних! Бажаємо Вам здоров'я, витримки і професійної вдачі!

*Головний редактор,
д.м.н., професор, ректор Вищого державного
навчального закладу України «Буковинський
державний медичний університет»*

Бойчук Тарас Миколайович

*Шеф-редактор,
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»,
завідувач відділення неонатології,
Президент Всеукраїнської громадської організації
«Асоціація неонатологів України»,
заслужений лікар України, спеціальність «Неонатологія»*
Знаменська Тетяна Костянтинівна

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

УДК: 616.3-007-053.1:312.2

DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.1

О.О. Власов

КП «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини імені професора М.Ф. Руднєва» ДОР»
(м. Дніпро, Україна)

СТАН ПРОБЛЕМИ ПРИРОДЖЕНИХ
ВАД РОЗВИТКУ ТА ХІРУРГІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ
В УКРАЇНІ ТА ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ
ОБЛАСТІ

Резюме. *Період новонародженості – найбільш критичний віковий період, який характеризується морфологічними, функціональними і біологічними змінами, що виникають у зв'язку з переходом від внутрішньоутробного до зовнішнього середовища. Стан здоров'я новонароджених залежить від здоров'я матері, умов внутрішньоутробного розвитку плода та якості надання медичної допомоги вперинатальному періоді.*

На тлі несприятливої демографічної ситуації в Україні (зменшення кількості народжених живими, зменшення питомих ваги дітей з нормальною масою при народженні) високим залишається рівень природжених вад розвитку та спадкових захворювань у новонароджених.

У проведеному аналізі організації та якості медичної допомоги новонародженим з природженими вадами розвитку та хірургічними захворюваннями у Дніпропетровській області можна зробити наступні висновки. У Дніпропетровському регіоні зберігається тенденція до стабільно високої частоти новонароджених з множинними природженими вадами розвитку. Крім того, відзначається щорічне збільшення загальної кількості новонароджених, які вимагають лікування за участю хірургів – неонатологів. Серед новонароджених з природженими вадами розвитку зберігається висока питома вага недоношених дітей, особливо з масою тіла < 1500 г. Необхідним є підвищення ефективності системи пренатальної діагностики, розробки єдиних стандартів постнатальної діагностики, інтенсивної терапії та оперативного втручання. Для покращення якості життя дітей з тривалими післяопераційними ускладненнями необхідна побудова індивідуальних програм медико-соціальної реабілітації.

Ключові слова: *новонароджені; природжені вади розвитку; показники летальності; якість медичної допомоги.*

Період новонародженості – найбільш критичний віковий період, який характеризується морфологічними, функціональними і біологічними змінами, що виникають у зв'язку з переходом від внутрішньоутробного до зовнішнього середовища. Стан здоров'я новонароджених залежить від здоров'я матері, умов внутрішньоутробного розвитку плода та якості надання медичної допомоги в перинатальному періоді. При наявності провокуючих факторів вагітності плід має підвищений ризик розвитку патології, а далі дитина – під час пологів і в постнатальному житті. Тому ключовою проблемою перинатальної служби є мінімізація негативних факторів на всіх етапах розвитку дитини, які призводять до формування тяжкої перинатальної патології та природжених вад тощо, припинення відворотних випадків смертності немовлят.

За даними державної статистики, у 2019 році в Україні народилося живими 294148 немовлят, що на 105,2 тис. менше, ніж у 2015 році. Передчасно народжених дітей у 2019 році було 17055 дітей, що становить 5,8% із загальної кількості народжених живими (для порівняння в 2018 році народилось недоношеними 5,2% із загальної кількості народжених живими) [1].

За період 2015-2019 рр. у структурному розподілі немовлят, народжених живими, сталися зміни. Збільшилась питома вага дітей, народжених з дуже малою масою тіла при народженні (менше 1500 г) -

з 0,66% у 2015 році до 0,83% у 2019 році; з малою масою тіла (1500-2499г)- з 4,82% до 4,97% відповідно. Зменшилась питома вага немовлят з нормальною (2500 г і більше) масою тіла при народженні - з 94,52% у 2015 році до 94,20% у 2019 році [1].

Незважаючи на переорієнтацію перинатальної служби на медико-організаційні технології з доведеною ефективністю, впровадження регіоналізації перинатальної допомоги, стан здоров'я новонароджених за показником індексу здоров'я новонароджених після підйомної тенденції (з 79,1% у 2000р. до 85,5% у 2013р.) з 2014 року має негативну тенденцію – відповідно 85,00% у 2014р. і 83,44% у 2018р. У цілому по Україні частота народжених хворими і захворівших дітей з масою тіла 500 г і більше збільшилася на 10,51% – з 149,4 на 1000 народжених живими у 2014 р. до 165,59 на 1000 народжених живими у 2018 р. При цьому частота народжених хворими і захворівших недоношених дітей у 2014 р. була у 5,1 рази вищою, ніж доношених, а у 2014 р. – у 6,3 рази. Частота народжених хворими і захворівших доношених новонароджених у цілому за цей період збільшилася на 8,52%, а недоношених – на 6,36% [1].

Наслідком збільшення захворюваності новонароджених може бути зростання числа хронічної патології у дітей, аж до виражених порушень у стані здоров'я, з обмеженням їх життєздатності. Роль перинатальної патології, як причини дитячої

інвалідності, визначається різними авторами у 60–80%. Серед причин, що сприяють інвалідизації дітей, значну питому вагу займає природжена і спадкова патологія, недоношеність, надзвичайно мала маса тіла при народженні [2, 3].

Особливої уваги при несприятливій демографічній ситуації в Україні заслуговують природжені вади розвитку та спадкові захворювання у новонароджених, рівень яких залишається високим при зберіганні негативної тенденції –23,05% і 25,99%. Загальновизнано, що при сучасному рівні пренатальної діагностики та можливості запобігти народженню дітей з важкою спадковою і природженою патологією, що не корегується, у т.ч. хромосомними порушеннями, ця патологія є, за своєю суттю такою, якої можна умовно запобігти. За даними наукових досліджень, при хорошій організації пренатальної діагностики, можна зменшити народження дітей з грубою природженою патологією на 30%. Негативна тенденція рівнів захворюваності на природжені вади розвитку та спадкові захворювання може бути обумовлена збільшенням мутагенного навантаження на населення репродуктивного віку і потребує як оновлення екосистеми, так і впровадження організаційно-функціональної моделі системи освіти населення, яка базується на визначенні факторів ризику, впровадженні системи забезпечення населення основами медико-генетичних знань щодо здорового способу життя для збереження здоров'я майбутніх поколінь [2].

Як і в попередні роки, у 2018 році спостерігалися значні розбіжності в реєстрації захворюваності новонароджених на різні хвороби в регіонах, що зумовлено передусім відсутністю єдиних стандартів до діагностики та формулювання клінічного діагнозу. Так, виявлення природжених аномалій, деформацій та хромосомних порушень коливалось від >30,0 на 1000 народжених живими у м. Києві, Івано-Франківській, Харківській, Хмельницькій та Херсонській областях до < 20,0 на 1000 випадків у Кіровоградській, Львівській і Одеській областях; захворюваності на сповільнений ріст і недостатність живлення плоду – від > 30,0 на 1000 випадків - у Львівській, Одеській та Чернігівській областях до 5,97 на 1000 випадків у Запорізькій області; іншими порушеннями церебрального статусу – від 70,66 на 1000 новонароджених у Рівненській, 48,01 на 1000 випадків у Донецькій, 43,55 на 1000 випадків у Дніпропетровській до <10,0 на 1000 випадків у Волинській, Івано-Франківській, Закарпатській та Запорізькій областях [1].

Все це значною мірою ускладнює аналіз і виокремлення пріоритетних напрямків розвитку системи надання допомоги новонародженим. Для об'єктивного аналізу і оцінки захворюваності новонароджених слід підвищити ефективність діагностики та обстеження новонароджених з перинатальною патологією, забезпечити подальшу уніфікацію стандартизації надання медичної допомоги новонародженим.

Структура захворюваності новонароджених в Україні у 2018 році представляється таким чином: на 1 місці – неонатальна жовтяниця (24,04%), на другому – інші порушення церебрального статусу новонароджених (16,0%), на третьому – природжені

аномалії, деформації та хромосомні порушення (15,65%), на четвертому – розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді (15,64%), на п'ятому – сповільнений ріст, недостатність живлення плода (12,18%) [2].

У структурі смертності доношених новонароджених в лікарняних стаціонарах закладів охорони здоров'я сфери управління МОЗ України перші рангові місця займали природжені аномалії, деформації та хромосомні порушення, внутрішньоматкова гіпоксія і асфіксія в родах та респіраторний дистрес синдром, а в структурі смертності недоношених новонароджених – розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді, внутрішньошлункові і субарахноїдальні крововиливи, природжені аномалії, деформації та хромосомні порушення [1, 2].

У 2018 році провідні рангові місця за рівнем летальності новонароджених посідали внутрішньо-черепна родова травма (33,3%), легенева кровотеча (24,32%) і природжені аномалії, деформації та хромосомні порушення (17,7%), а у недоношених новонароджених – внутрішньочерепна пологова травма (33,33%), у тому числі, внутрішньошлункові і субарахноїдальні крововиливи (21,3%), а також, легенева кровотеча (29,17%) [1, 2].

Дані ВООЗ свідчать про більшу поширеність інвалідності у країнах із низьким рівнем розвитку порівняно з країнами з вищим рівнем статків. Особи з низьким достатком, безробітні, з низьким рівнем освіти, жінки та люди похилого віку більшою мірою мають ризик інвалідності. Дитяча інвалідність становить 5,1% осіб, із яких 0,7% мають складні вади. За даними UNICEF, у країнах Центральної та Східної Європи частка дітей-інвалідів становить 2,5%, з них 1% – діти з тяжкою інвалідністю. Відсоток дітей-інвалідів від загальної кількості дитячого населення в різних країнах складає 2-3-4% (США – 4%, Великобританія – 2,5%, КНР – 4,9%, Україна – 2-3%). Близько 10-20% дітей і підлітків мають обмежені можливості здоров'я, потребують постійного медико-педагогічного супроводу [3].

За даними державної статистики в Україні спостерігається зростання інвалідності у дітей з 202,0 на 10 тис. дітей віком до 18 років у 2014 р. до 212,4 - у 2018 р., при стабілізації рівня первинної інвалідності – відповідно 21,4 і 21,3 10 тис. дітей [1].

У середньому на 1000 зареєстрованих захворювань у дітей у 2013 р. припадало 11,0 інвалідів, у 2017 р. – 11,9 з коливанням цього показника у 2017 році від 221,1 - при природжених вадах розвитку, деформаціях та хромосомних аномаліях, 122,5 - при розладах психіки та поведінки, 81,8 - при новоутвореннях до 0,36 при органах дихання, 1,28 - при захворюваннях шкіри і підшкірної клітковини, 13,9-8,6 - при хворобах кістково-м'язової системи та сполучної тканини, ока та його додаткового апарату. У 2017 р., у порівнянні з 2013 роком, значно збільшилася частота інвалідів серед дітей з природженими вадами розвитку, деформаціями і хромосомними аномаліями (221,3 і 212,8), розладами психіки і поведінки (122,5 і 93,1) новоутвореннями (81,8 і 71,3), хворобами нервової системи (66,2 і 62,0), ендокринними хворобами, розладами харчування та порушеннями обміну речовин (27,5

і 18,6) відповідно, що може бути обумовлено як більш тяжким перебігом цих хвороб, так і більш повним використанням прав дітей на отримання інвалідності [1].

Упродовж 2014–2018 рр. серед причин, внаслідок яких діти стають інвалідами, перше місце посіли природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (30,95-30,5%), друге – хвороби нервової системи (17,14-15,8%), третє – розлади психіки та поведінки (13,91-15,8%). За цей період зміни у структурі причин інвалідності були незначними – спостерігалася виразна тенденція до зменшення хвороб нервової системи, вуха та соскоподібного відростка при тенденції до збільшення у структурі причин питомої ваги розладів психіки та поведінки, і хвороб ендокринної системи.

Як і в попередні роки, у 2018 р. відмічається зростання інвалідності серед дітей віком 3–6 років з 163,5 на 10 тис. дітей відповідного віку у 2014 р. до 166,5 - у 2018 р., серед дітей 7–14 років з 222,0 до 255,2 та серед дітей підліткового віку (15-17 років) з 263,1 до 302,0 відповідно. При цьому інвалідність дітей 0-2 років мала незначну тенденцію до зниження – з 75,5 до 76,1, що може бути зумовлено ефективністю регіоналізації перинатальної допомоги [1].

Важливе значення, особливо в період воєнних дій на сході України і частих екстремальних ситуацій, має забезпечення хірургічної допомоги дітям. Усього у 2018 р. у стаціонарних умовах проведено 220634 операцій у дітей, що становило 29,0 на 1000 дитячого населення. Охоплення оперативним втручанням дитячого населення у Дніпропетровській області (м. Дніпро) у 2018р. становило 41,09.

Післяопераційна летальність у середньому по Україні за 2018 р. становила 0,12% (2014 р.– 0,13%) і коливалася від 0,22% у м. Києві, 0,24 у Одеській, 0,21 у Харківській і Вінницькій, 0,2 у Львівській, областях до 0,01% у Полтавській, 0,02% у Закарпатській і Сумській, 0,03% у Тернопільській областях при відсутності випадків післяопераційної летальності у Луганській області. Високі показники післяопераційної летальності у м. Києві, Львівській, Одеській і Харківській областях утримуються за рахунок проведення у них операцій на нервовій системі та серці, які мають потенційно високу летальність [1].

У цілому більш високі показники післяопераційної летальності дітей при операціях на органах дихання (2,1%), нервовій системі (1,88%), серці (1,6%) та при лапаротомічних діагностичних втручаннях (6,67%).

До показників ефективності стаціонарної допомоги відноситься лікарняна летальність. У 2018 р. у лікарнях України загинуло 2780 дітей у віці 0-17 років проти 3590 дітей у 2014 р. У цілому за аналізований період число померлих дітей у стаціонарах скоротилося на 23,4%. Найбільше число випадків смерті дітей приходилося на дітей у віці першого року життя, частка яких становила 77,63% - у 2014 р. і 72,84% - у 2018 р. Число дітей, які померли у віці до року життя, з 2014 р. скоротилося з 2787 до 2025 осіб (на 27,34%) [1].

Звичайно така різниця показників летальності

в розрізі регіонів обумовлена як якістю медичної допомоги, так і частотою пацієнтів, що загинули внаслідок хвороб, яким притаманна висока летальність.

У 2018 р., як і в попередні роки, у цілому показники летальності серед дітей віком 0–17 років у стаціонарах сформувалися переважно за рахунок померлих від окремих станів, що виникають у перинатальному періоді (44,4%), природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних порушень (24,42%), новоутворень (7,12%), травм, отруєнь та деяких інших наслідків дії зовнішніх чинників (5,29%), деяких інфекційних та паразитарних хвороб (4,78%), хвороб органів дихання (3,38%) [1].

Так як лікарняна летальність дитячого населення визначається в основному загибеллю дітей першого року життя, то перші місяці в структурі летальності дітей до 1-го року також займали окремі стани перинатального періоду (60,59%), природжені аномалії розвитку (26,91%) і хвороби органів дихання (3,38%). На третьому місці стабільно знаходилися хвороби нервової системи (2,91%), на четвертому – деякі інфекційні та паразитарні хвороби (2,37%), на п'ятому – хвороби органів дихання (2,12%).

Таким чином, в цілому в Україні вдалося забезпечити доступність медичної допомоги дитячому населенню за показниками відвідувань лікарів і лікарями на дому та даними лікування дітей в умовах денних і лікарняних стаціонарів; зберегти високий показник охоплення профілактичними оглядами дитячого населення всіх вікових груп при оптимальних показниках виявлення патології; поліпшити виявляємось інвалідності дітей; досягти достатнього охоплення дітей до 3-х і 6-ти місяців грудним вигодовуванням. Також знижується лікарняна летальність дітей у всіх вікових групах дитячого населення і післяопераційна летальність [2,3].

Відображенням загальних демографічних процесів є зниження кількості народжених живими у Дніпропетровській області: у 2019 році народилось живими 22117 дітей, що на 10420 менш ніж у 2015 році. Дещо вищою, порівняно із загальнодержавними показниками, є частка передчасно новонароджених дітей. У 2019 році народились передчасно 1442 дитини, що становить 6,5% від загальної кількості народжених (в Україні частка передчасно народжених дітей у 2019 році становила 5,8%). У той час, у 2015 році передчасно народжених дітей було 2225, що відповідало 6,8% від загального числа новонароджених в області.

У 2019 році в неонатальному центрі Комунального підприємства «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері і дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР» (КП «ДСКМЦМТ ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР») знаходилося на лікуванні 190 дітей із природженими вадами розвитку та захворюваннями новонароджених, які потребували динамічного спостереження хірурга (проти 203 немовлят у 2015 році). З них у 2019 році 88 дітей (46,3%) прооперовано, відповідно у 2015 році була оперована 81 дитина (40%). Тож, незважаючи на зменшення абсолютної кількості дітей з природженими вадами, кількість випадків вад, які потребують невідкладної хірургічної

корекції, зросла.

Успішне лікування новонароджених з хірургічною патологією залежить від багатьох причин, серед яких насамперед антенатальна діагностика, своєчасне обстеження вагітних і майбутніх новонароджених, яке у більшості випадків має вирішальне значення для визначення лікувальної тактики і прогнозу [4, 5, 6].

За останні 5 років у Дніпропетровській області спостерігається тенденція до зниження якості пренатальної діагностики природжених вад розвитку плодів у діагностичних центрів міста та області. Звертає на себе увагу збільшення помилок досліджень при вадах стравоходу та кишкової непрохідності. Порівняльні дані якості пренатальної діагностики природжених вад розвитку за період 2018-2019 рр. представлено у таблиці 1.

У період демографічної кризи збереження

життя кожної новонародженої дитини набуває великого значення. На рівні лікувально-профільних закладів головна задача полягає у запровадженні системи моніторингу, що дозволить провести оперативний контроль ситуації, що склалася, щодо профілактики і своєчасної діагностики природжених вад розвитку. Таким чином, слід визнати, що на етапі сьогодення забезпечення антенатальної діагностики вроджених вад розвитку є таким, що потребує суттєвого покращення.

Про якість ранньої діагностики природжених вад розвитку та станів у новонароджених, які потребують невідкладної корекції, свідчать терміни поступлення немовлят у хірургічне відділення. У таблиці 2 представлено розподіл дітей за часом поступлення у хірургічний стаціонар неонатального центру ім. проф. М.Ф. Руднева.

Таблиця 1

Якість пренатальної діагностики природжених вад розвитку у новонароджених за період 2018-2019 рр.

Вада	Кількість вад		Пренатальна діагностика		Підтверджено		Помилка	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Вадистравоходу	5	6	4	5	2	0	2	5
Непрохідність висока	4	9	4	9	4	4	0	5
Непрохідність низка	9	11	8	9	6	5	2	4
Діафрагмальна грижа	6	3	6	3	2	2	4	1
Ембріональна грижа	3	4	3	4	3	3	0	1
Гастрошизіс	3	4	3	4	3	4	0	0
Пухлини	17	7	17	5	16	5	1	0
Інші кишкові вади	8	1	8	1	6	1	2	0
Ано-ректальні вади	6	10	1	9	0	2	1	7
Вади легенів	5	3	5	3	5	1	0	2
Інші	5	3	5	2	1	0	4	2
Разом	68	61	66	54	49	27	17	27
			97%	88,5%	74,2%	50%	25,8%	50%

Таблиця 2

Термін поступлення дітей з природженими вадами розвитку та захворюваннями, госпіталізованих за невідкладними показами, за період 2015-2019 рр.

Термін, години	Кількість новонароджених, абс. ч.(%)				
	2015	2016	2017	2018	2019
до 6 год.	29 (52,8)	22 (52,4)	31 (45,6)	30 (51,7)	31 (47,0)
6-12 год.	11 (18,6)	6 (14,3)	12 (17,6)	6 (10,3)	10 (15,2)
12-24 год.	3 (5,4)	4 (9,5)	12 (17,6)	6 (10,3)	10 (15,2)
24-48 год.	5 (8,9)	9 (21,4)	7 (10,4)	11 (19,1)	7 (10,6)
48-72 год.	3 (5,4)	0	6 (8,8)	4 (6,9)	2 (3,0)
> 72 год.	5 (8,9)	1 (2,4)	0	1 (1,7)	6 (9,0)
Разом, дітей	56	42	68	58	66

Приблизно 50% дітей були госпіталізовані протягом перших 6 год. після народження, що обумовлено своєчасною діагностикою та адекватним проведенням передтранспортної підготовки і транспортування. Але, тим не менше, залишається сталою частка дітей, які госпіталізовані за невідкладними показами у

терміні 1–3 доби, що потребує підвищення якості пренатальної діагностики та запровадження постнатальних методів скринінгової діагностики можливих порушень.

Необхідне регулярне підвищення кваліфікації лікарів акушерів-гінекологів та неонатологів щодо ранньої діагностики природжених аномалій.

Не менш важливим при наданні медичної допомоги новонародженим є супутні стани, які супроводжують природжені вади розвитку. Ці дані представлено у таблиці 3.

Як свідчать дані таблиці, упродовж 5 років серед тяжкої супутньої патології немовлят з хірургічними вадами зростає питома вага недоношеності та пов'язаного з нею респіраторного дистрес-синдрому.

Як зазначено в таблиці 4, за останні два роки майже в 2 рази збільшилась кількість дітей з дуже малою масою при народженні (< 1500г) та з природженими вадами розвитку, які потребували невідкладної хірургічної корекції в умовах неонатального центру ім. проф. М.Ф. Руднева.

Покращення виживання маловагових недоношених дітей, особливо з тяжкими комбінованими природженими вадами розвитку, вимагає комбінованого «фето-неонатально-хірургічного»

багатодисциплінарного підходу [7].

Якщо порівнювати показники післяопераційної та загальної летальності з 2015 року, то відзначено їх зниження з 7,4% і 2,9% відповідно у 2015 році до 5,7% і 1,93% - у 2016 році, але в подальшому спостерігалась тенденція до підвищення цих показників до 10,6% і 6,4% у 2018 році. Завдяки впровадженню сучасних технологій надання хірургічної та анестезіологічної допомоги новонародженим з природженими вадами розвитку, у 2019 році значно поліпшились і знизились показники післяопераційної та загальної летальності – до 6,8% і 4,7% відповідно. Дані за 2018 і 2019 роки представлено в таблиці 5.

Показники летальності серед новонароджених з вадами розвитку зумовлена виключно некурабельними аномаліями та тяжкими патологічними станами.

У новонароджених та немовлят відмічається підвищений ризик післяопераційних ускладнень.

Таблиця 4

Розподіл недоношених новонароджених, які потребували хірургічного супроводу, в 2015-2019 рр., за масою тіла

Маса тіла	Кількість новонароджених, абс. ч.(%)				
	2015	2016	2017	2018	2019
До 999 г	28 (34,1)	53 (43,1)	12 (12,5)	6 (5,9)	18 (16,2)
1000 – 1499 г	10 (12,2)	24 (19,5)	10 (10,4)	21 (20,5)	34 (30,7)
1500 – 1999 г	21 (25,6)	36 (29,3)	48 (50,0)	56 (55,0)	27 (24,3)
2000 – 2500 г	23 (25,6)	10 (8,1)	26 (27,0)	19 (18,6)	32 (28,8)
Всього	82	123	96	102	111

Таблиця 5

Показники післяопераційної та загальної летальності залежно від природжених вад і перинатальної патології (2018 - 2019 роки)

	Діагноз	Оперовано у 2018р.			Оперовано у 2019р.		
		Кількість дітей	Виписка	Померло	Кількість дітей	Виписка	Померло
1	Вадистравоходу	5	5	0	6	5	1
2	Непрохідність кишечника висока	4	3	1	9	8	1
3	Непрохідність кишечника низька	9	6	3	11	10	1
4	Діафрагмальна грижа	6	4	2	3	3	0
5	Гастрошизіс	3	2	1	4	4	0
6	Ембріональна грижа	3	3	0	4	4	0
7	Ано-ректальні вади	2	2	0	8	8	0
8	Грижі пупкового канатика	2	2	0	1	1	0
9	Пілоростеноз	5	5	0	9	9	0
10	Пухлини	15	15	0	7	7	0
11	Пологова травма	1	1	0	1		1
12	Некротизуючий ентероколіт (НЕК), перитоніт	1	1	0	6	5	1
13	Вади легенів	2	2	0	3	3	0
14	Гнійно – септичні інфекції	10	10	0	3	3	0
15	Інші	18	18	0	12	12	0
16	МВВР	8	5	3	1	0	1
Разом		94	84	10	88	82	6
Летальність післяопераційна		10,6%			6,8%		
Загальна		6,4%			4,7%		

Таблиця 6

**Ускладнення і патологічні стани в післяопераційному періоді
(абс. ч./на100 прооперованих)**

Ускладнення і патологічні стани	2018 рік	2019 рік
Рання злукова непрохідність	2 (2,1)	3 (3,4)
Неспроможність анастомозу	3 (3,2)	1 (1,1)
Синдром короткої кишки (мальабсорбція)	6 (6,4)	6 (6,8)
Некротизуючий ентероколіт з перфорацією	3 (3,2)	5 (5,7)
Рецидивні діафрагмальні грижі	2 (2,1)	0
Бронхолегенева дисплазія	12 (12,8)	6 (6,8)
Поліорганна недостатність	12 (12,8)	4 (4,5)
Всього	40	20

Вважають, що саме передчасні пологи, малий постконцептуальний вік, доопераційне порушення життєвих функцій, ознаки неспецифічного ентероколіту (НЕК) є факторами ризику післяопераційних ускладнень [7]. Серед найпоширеніших ускладнень і патологічних станів у післяопераційному періоді слід визначити наступні (таблиця 6).

Загальна кількість післяопераційних ускладнень, порівняно з минулими роками, тримається на одному рівні. У 2019 році, як і в попередні роки, не відмічені в післяопераційному періоді ускладнення, що достатньо часто трапляються в хірургії новонароджених: евагінація та евертерація кишок. Збільшилась кількість випадків ранньої злукової непрохідності та НЕК з перфорацією, поясненням чого може бути збільшення кількості операцій з приводу кишкової непрохідності внаслідок множинної атрезії та перфоративного НЕК.

Життєздатність дітей з комбінованими природженими вадами все частіше розглядається як головний критерій в оцінці стану здоров'я. Але, незважаючи на досягнутий прогрес у підвищенні якості сучасної хірургічної допомоги та інтенсивної терапії, результати лікування не завжди втішні. Значні витрати на лікування та реабілітаційне завжди виправдовують якістю подальшого життя. По даним ВООЗ, у більшості країн природжені вади розвитку займають одне з провідних місць в структурі смертності новонароджених дітей та визначають показники інвалідності з дитинства. Тож медико-соціальна значимість проблем вроджених вад очевидною [7]. Сучасна розробка та побудова індивідуальних програм медико-соціальної допомоги ідеально підходить до попереднього вирішення проблем та покращення якості життя дітей, які мають

обмеження ентерального харчування, часткову або повну інвалідність.

У підсумку проведеного аналізу організації та якості медичної допомоги новонародженим з природженими вадами розвитку можна зробити наступні висновки:

У Дніпропетровському регіоні зберігається тенденція до стабільно високої частоти новонароджених з множинними природженими вадами розвитку. Крім того, відмічається щорічне збільшення загальної кількості новонароджених, які вимагають лікування за участю хірургів – неонатологів.

Серед новонароджених з природженими вадами розвитку зберігається висока питома вага недоношених дітей, особливо з масою тіла < 1500 г.

Необхідним є підвищення ефективності системи пренатальної діагностики, розробки єдиних стандартів постнатальної діагностики, інтенсивної терапії та оперативного втручання.

Для покращення якості життя дітей з тривалими післяопераційними ускладненнями необхідна розробка індивідуальних програм медико-соціальної допомоги.

Перспективи подальших досліджень

Перед дитячими хірургами постає нагальна потреба у проведенні подальших досліджень в питаннях розробки адекватних організаційних заходів при наданні допомоги новонародженим з перинатальною патологією.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Джерело фінансування. Стаття опублікована безбудь-якої фінансової підтримки.

Література

1. Моніторинг якості надання медичних послуг під час реформування акушерсько-педіатричної допомоги населенню України у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України/ аналітично-статистичний довідник протягом 12 місяців 2015-2019 років. Київ 2020. 40 с.
2. Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ, Руденко НГ, Воробійова ОВ. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходженні передчасно народжених дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(2):5-11. doi: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.1
3. Знаменська ТК, Воробійова ОВ, Дубініна ТЮ. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(4):5-12. doi: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1
4. Горбатюк ОМ. Сучасний стан хірургії новонароджених в Україні та перспективи розвитку. Неонатологія, хірур-

гія та перинатальна медицина. 2011;1:17-20.

5. Корицький ГІ, Горбатюк ОМ. Сучасні реалії та перспективнеонатальної хірургічної служби на Тернопільщині. Современная педиатрия. 2014;3:44-7.

6. Hazebroek FW. Discontinuation of life support always the best option for neonates with congenital anatomical anomalies? J Pediatr Surg. 2006;41(1):18-24. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.10.063.

7. Michelet D, Brasher C, Kaddour HB, Diallo T, Abdat R, Malbezin S, et al. Postoperative complications following neonatal and infant surgery: Common events and predictive factors. Anaesth Crit Care Pain Med. 2017;36(3):163-9. doi:10.1016/j.accpm.2016.05.012

**СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ
И ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У НОВОРОЖДЕННЫХ В УКРАИНЕ
И ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

А.А. Власов

**КУ «Днепропетровский специализированный
клинический медицинский центр матери
и ребенка имени профессора М.Ф. Руднева» ДОР»
(г. Днепр, Украина)**

Резюме

Период новорожденности - самый критический возрастной период, который характеризуется морфологическими, функциональными и биологическими изменениями, возникающими в связи с переходом от внутриутробной к внешней среде. Состояние здоровья новорожденных зависит от здоровья матери, условий внутриутробного развития плода и качества оказания медицинской помощи в перинатальном периоде.

На фоне неблагоприятной демографической ситуации в Украине (уменьшение количества рожденных живыми, уменьшение удельного веса детей с нормальной массой при рождении) высоким остается уровень врожденных пороков развития и наследственных заболеваний у новорожденных.

В проведенном анализе организации и качества медицинской помощи новорожденным с врожденными пороками развития и хирургическими заболеваниями в Днепропетровской области можно сделать следующие выводы. В Днепропетровском регионе сохраняется тенденция к стабильно высокой частоте новорожденных с множественными врожденными пороками развития. Кроме того, отмечается ежегодное увеличение общего количества новорожденных, требующих лечения с участием хирургов - неонатологов. Среди новорожденных с врожденными пороками развития сохраняется высокий удельный вес недоношенных детей, особенно с массой тела <1500 г. Необходимо повышение эффективности системы пренатальной диагностики, разработки единых стандартов постнатальной диагностики, интенсивной терапии и оперативного вмешательства. Для улучшения качества жизни детей с длительными послеоперационными осложнениями необходимо построение индивидуальных программ медико-социальной реабилитации.

Ключевые слова: новорожденные; врожденные пороки развития; показатели летальности; качество медицинской помощи.

**CONDITION OF PROBLEMS OF CONGENITAL
DEVELOPMENTS AND SURGICAL DISEASES
IN THE NEWBORN
IN UKRAINE AND THE
DNEPROPETROVSK REGION**

O.O. Vlasov

**КР «Dnepropetrovsk Specialized Clinical Medical
Center of Mother and Baby named after Professor
M.F. Rudneva » DOR»
(Dnipro, Ukraine)**

Summary

The period of the newborn is the most critical age, characterized by morphological, functional and biological changes that occur due to the transition from prenatal to external environment. The health of newborns depends on the health of the mother, the conditions of prenatal fetal development and the quality of care in the perinatal period.

Against the background of the unfavorable demographic situation in Ukraine (decrease in the number of births alive, decrease in the share of children with normal birth weight), the level of birth defects and inherited diseases in newborns remains high.

The following conclusions can be drawn from the analysis of the organization and quality of medical care for infants with birth defects and surgical diseases in the Dnepropetrovsk region. In the Dnepropetrovsk region, there is a tendency for a consistently high incidence of infants with multiple birth defects. In addition, there is an annual increase in the total number of newborns requiring treatment with the participation of neonatal surgeons. Among infants with birth defects, the high proportion of preterm infants remains, especially with a body weight <1500 g. It is necessary to increase the efficiency of the prenatal diagnosis system, the development of common standards for postnatal diagnosis, intensive care and surgery. To improve the quality of life of children with long-term postoperative complications, it is necessary to build individual programs of medical and social rehabilitation.

Keywords: Newborns; Congenital Malformations; Mortality Rates; Quality of Care.

Контактна інформація:

Власов Олексій Олександрович
к.м.н., медичний директор КП
«Дніпропетровський спеціалізований
клінічний медичний центр матері та дитини
імені професора
М.Ф. Руднева» ДОР» (м. Дніпро, Україна)

Контактна адреса:

49006, проспект Пушкіна, 26, м. Дніпро,
Україна

Контактний телефон:

+38 (050) 362 68 68

e-mail: vlasovalexey75@gmail.com

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>

ResearcherID:

<https://publons.com/researcher/AAI-2190-2020>

© О.О. Власов, 2020

Контактная информация:

Власов Алексей Александрович
к.м.н., медицинский директор КП
«Днепропетровский специализированный
клинический медицинский центр матери и
ребенка имени профессора М.Ф. Руднева»
ДОР» (г. Днепро, Украина)

Контактный адрес:

49006, проспект Пушкина, 26, г. Днепро,
Украина

Контактный телефон:

+38 (050) 362 68 68

e-mail: vlasovalexey75@gmail.com

ORCID ID:

<https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>

ResearcherID:

<https://publons.com/researcher/AAI-2190-2020>

© О.О. Vlasov, 2020

Contact Information:

Oleksii Vlasov
MD, Medical director of Medical Center of
Mother and Child Health named by Rudnev
(Dnipro, Ukraine).

Contact address:

49006, Medical Center of Mother and
Child Health named by Rudnev, Prospec
tPushkina, 26, Dnipro, Ukraine

Phone: +38 (050) 362 68 68

e-mail: vlasovalexey75@gmail.com

ORCID ID:

<https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>

ResearcherID:

<https://publons.com/researcher/AAI-2190-2020>

Надійшло до редакції 15.01.2020 р.

Підписано до друку 18.02.2020 р.

УДК: 616-053.3:613.953.1
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ІСНУЮЧОЇ ПРАКТИКИ ГОДУВАННЯ ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ: ОПИТУВАННЯ БАТЬКІВ

*Н.В. Котова, О.О. Старець,
Т.М. Хіменко, Ю.О. Геращенко,
Д.А. Коваленко*

Одеський національний медичний університет
(м. Одеса, Україна)

Резюме

Вступ. Здорове харчування немовлят необхідно для їх здорового зростання, психомоторного, когнітивного і соціального розвитку. Перші роки життя – важливий період, у якому формуються харчові уподобання людини і можуть швидко сформуватися і реалізуватися ризики ожиріння. На сьогодні надмірна вага та ожиріння є більшою небезпекою для здоров'я дітей, ніж недостатня вага та виснаження.

Мета дослідження. Оцінити існуючу практику годування дітей першого року життя за результатами опитування батьків (self-reported) з точки зору рекомендацій, що ґрунтуються на доказах, представлених в Feeding Guidelines for Infants and Young Toddlers (2017).

Матеріали та методи дослідження. Методом випадкової вибірки проведено анонімне анкетування батьків щодо фізичного і психомоторного розвитку, практики годування їх малюків, перенесених захворювань, вакцинації тощо. На форумах м. Одеси (Україна) батьків, хто має дітей другого–третього року життя, просили відповісти on-line на запитання в Google формі. Ми отримували індивідуальні результати опитування, автоматично сформовану сумарну таблицю Excel і діаграми on-line.

Результати дослідження. Отримано 168 заповнених анкет. Оцінка фізичного розвитку дітей за допомогою z-score у віці 1 рік виявила: масу тіла до віку вище +2σ у 22,6 %, вище +3σ у 1,8 %; довжину тіла до віку вище +3σ у 8,9 %; співвідношення маси тіла до довжини тіла вище +2σ у 8,9 %; вище +3σ у 3,0 % дітей. Розпочали грудне вигодовування – 88,1 %, годувалися грудьми до 6 місяців – 61,9 %, до 12 місяців – 54,8 % дітей. Серед дітей на грудному вигодовуванні 35,1 % з перших місяців життя отримувати воду. Вітамін D отримували 61,9 % дітей. Своєчасно в 4–6 місяців ввели дітям перший прикорм 91,6 % батьків. У віці 5–7 місяців дітям давали овочеві пюре 92,9 %, фруктові пюре – 77,4 %, м'ясо – 49,6 %, кашу – 38,1 %, ячний жовток – 28,0 % респондентів. У 9–12 місяців харчування немовлят було достатньо різноманітним. Встановлено, що батьки давали дітям наступні не рекомендовані до 1 року харчові продукти, напої та інгредієнти: цільне коров'яче молоко – 20,2 %, козяче молоко – 11,3 %, фруктові соки – 49,4 %, напої з додаванням цукру – 28,0 %, мед – 13,1 %; сіль – 58,0 %, цукор – 39,9 %; чай – 23,8 %. Годували дітей по годинах 19,1 % батьків; вмикали телевізор (відео), щоб нагодувати дитину 40,5 %, змушували дитину доїдати всю порцію 14,9 %; при цьому розцінювали апетит дитини, як задовільний 91,7 %. До 1 року дитині не давали м'ясо/рибу у вигляді парових котлет, тефтелей – 38,1 %, пальчикову їжу: овочі / фрукти шматочками – 29,1 %; іншу їжу шматочками – 20,2 % батьків. Повідомили про наявність у дитини побічних харчових реакцій / ознак харчової алергії 23,8 % батьків. Вторинному впливу тютюнового диму піддавалися 39,3 % дітей. Вакциновані за Календарем щеплень 45,8 %, вакциновані частково / з порушенням графіку, 38,7 %, не вакциновані до 1 року 15,5 %. Хворіли: на ГРЗ 1 раз – 30,4 %, 2 рази – 19,6 %, 3 рази і більше – 18,5 % дітей; на гострі кишкові інфекції одноразово – 20,2 % дітей. Мали хронічні захворювання 1,8 % дітей. Протягом першого року лікувалися в стаціонарі: 1 раз – 19,6 %, 2 рази і більше – 4,2 % дітей.

Висновки. У когорті дослідження у віці 1 рік 11,9 % дітей мають зайву вагу і ризик ожиріння у майбутньому за співвідношенням маса тіла / довжина тіла. Виявлено достатню поширеність і тривалість грудного вигодовування дітей, проте більше третини дітей отримували воду з перших місяців життя, тобто отримували не ексклюзивне, а переважно грудне вигодовування. Майже всі діти почали отримувати прикорм своєчасно та у віці 9–12 місяців годувалися достатньо різноманітно. Проте перші продукти додаткової їжі у більшості дітей не були збагачені залізом, а анемія була виявлена у 14,3 % дітей. Діти часто отримували не рекомендовані для немовлят харчові продукти, напої та інгредієнти: цільне молоко тварин, фруктові соки, солодкі напої, мед, чай, цукор, сіль. Збільшення частки вуглеводів, що легко засвоюються, ймовірно, було однією з причин зайвої ваги у дітей. Виявлені ознаки нереспонсивного (нечуйного) годування (годування по годинах, вмикання відео під час годування, змушування дитини доїдати всю порцію), що, ймовірно, сприяло перегодовуванню дітей і також могло стати причиною зайвої ваги. Майже третина немовлят у віці 1 року не набула навичок жування їжі шматочками і не отримувала пальчикову їжу.

Ключові слова: грудне вигодовування; прикорм (додаткове харчування); респонсивне (чуйне) годування; діти першого року життя.

Вступ

За даними ВООЗ, кількість людей у світі, що страждають на ожиріння, становить близько 2,1 мільярда (близько 30 % від загальної кількості

населення). Щорічно щонайменше 2,8 мільйона чоловік вмирає в результаті надмірної ваги або ожиріння [1].

Раніше ожиріння було поширеним лише у країнах

з високим рівнем доходу, нині воно характерне і для країн з низьким і середнім рівнем доходу. Хоча Україна не належить до числа країн, у яких значні проблеми зі здоров'ям асоціюються з ожирінням, за оцінками, більше 50 % населення має надлишкову вагу, а 24,1 % - ожиріння. У 2016 р. у світі 340 мільйонів дітей і підлітків у віці від 5 до 19 років мали надмірну вагу або ожиріння; за останні 40 років поширеність цієї патології зросла з 4 до 18 %. На сьогодні надмірна вага та ожиріння є більшою небезпекою для здоров'я дітей, ніж недостатня вага та виснаження [1, 2].

У 2017 р. національна програма США Healthy Eating Research опублікувала Feeding Guidelines for Infants and Young Toddlers, у якому представлені результати багатьох досліджень з питань чим і як годувати немовлят та малюків перших 2 років життя в контексті швидкого зростання дитини та відповідального (чуйного) батьківства. За даними, наведеними у цій настанові, протягом останніх кількох років з'явилися переконливі докази, що перші 1000 днів – період від запліднення до другого дня народження дитини – є критичними для запобігання ожиріння у дітей. Ці дослідження привели Конгрес США до прийняття закону, що вимагає включення рекомендацій щодо харчування цих вікових груп населення у наступне видання «Dietary Guidelines for Americans (DGA)» на 2020–2025 роки [3].

Хоча в ході виконання проекту USDA/DHHS Birth to 24 Months and Pregnancy Project (P/V-24), результати якого увійшли до вище зазначеної настанови, основна увага приділялась розробці настанов для вихователів щодо запобігання надмірному набору ваги у немовлят та малюків, рекомендації також враховували медичні аспекти ведення дітей, що тісно пов'язані з практиками годування, такі як дефіцит заліза, вітамінів та здоров'я порожнини рота. Крім того, в настанові розглянуті інші форми поведінки, що впливають на голод і ситість дитини, такі як фізичні навантаження, використання засобів масової інформації та сон [3].

Основна ідея настанови полягає в тому, що здорове харчування немовлят і малюків необхідно для їх здорового зростання, психомоторного, когнітивного і соціального розвитку. З цієї причини дуже важливо, щоб вихователі знали чим і як годувати маленьких дітей, а також створювали правильне середовище для своїх дітей, щоб навчити їх їсти здорову їжу у необхідній для зростання і розвитку кількості. Вихователі повинні усвідомлювати, що перші 2 роки життя – важливий період, у якому формуються харчові уподобання людини і можуть швидко сформуватися і реалізуватися ризики ожиріння. Дослідженнями встановлено міцний прямий зв'язок між швидким набором ваги в грудному і ранньому віці та пізнішим дитячим ожирінням, що свідчить про необхідність виявлення факторів, що можуть призвести до надмірного споживання калорій і, таким чином, до прискореного зростання в ранньому віці [4-6].

Мета дослідження – оцінити існуючу практику годування дітей першого року життя за результатами опитування батьків (self-reported) з точки зору рекомендацій, що ґрунтуються на

доказах, представлених в Feeding Guidelines for Infants and Young Toddlers (2017).

Матеріали і методи дослідження

В рамках роботи «Школи здорової дитини», що функціонує на базі Педіатричної клініки Одеського національного медичного університету, для оцінки існуючої практики годування немовлят і покращення якості консультування батьків з питань їх вигодовування нами розроблено опитувальник за допомогою online ресурсу «Google форми» [7]. Опитувальник містив запитання, які дозволяли проаналізувати відповідність існуючої практики годування немовлят сучасним рекомендаціям, що базуються на доказах, і наведені в Feeding Guidelines for Infants and Young Toddlers (2017). Таким чином, опитувальник під назвою «Анкета для батьків дітей другого третього року життя» включав 77 запитань щодо фізичного і психомоторного розвитку дитини на першому році життя, грудного вигодовування, введеного прикорму, перенесених захворювань тощо. Анкетування проводилося методом випадкової вибірки. Ми поширювали анкету в соціальних мережах на форумах батьків м. Одеси (Україна), де просили їх анонімно, відверто і об'єктивно заповнити анкету on-line. Кожну Google форму можна було аналізувати індивідуально. Зведену статистику відповідей Google форма автоматично надавала, як у вигляді діаграм, так і в Excel таблиці.

Матеріал статті підготовлено з урахуванням діючих етичних норм і стандартів щодо проведення клінічних досліджень.

У роботі використані загальноприйняті методи статистичної обробки даних медико-біологічних досліджень. Цифровий матеріал представлений в абсолютних величинах та у процентному співвідношенні.

Результати дослідження та їх обговорення

Всього протягом 3 тижнів отримано 168 заповнених анкет. На момент анкетування вік дітей респондентів був: 13–19 місяців – 29,8 %; 19–24 місяців – 19 %; 25–30 місяців – 26,8 %; 31–36 місяців – 24,4 %. Стать дітей: хлопчики – 53 %, дівчата – 47 %.

Аналіз антропометричних показників новонароджених продемонстрував нормальний розподіл вибірки за масою тіла: до 2,5 кг – 7,7 % (з яких до 2 кг – 1,2 %); 2,5–2,99 кг – 9,5 %; 3,0–3,99 кг – 69,0 %; 4,0–4,49 кг – 11,3 %; більше 4,5 кг – 2,4 %. Довжина тіла при народженні: 44–46 см – 1,8 %; 47–53 см – 67,3 %; 54–56 см – 21,4 %, більше 56 см (вище +3 σ для доношених дітей) – 9,5 %.

Антропометричні показники у віці 12 міс оцінювалися за допомогою z-score, згідно норм зростання ВООЗ (2006 р.), затверджених наказом МОЗ України від 20.03.2008 № 149 за допомогою програми WHO Anthro. Маса тіла до віку у 12 міс була: у нормальних межах від -2 σ до +2 σ – 72,6 %; нижче -2 σ – 0,6 %; нижче -3 σ – 2,4 %; вище +2 σ – 22,6 %; вище +3 σ у 1,8%. Довжина тіла до віку у 12 міс була: у межах від -2 σ до +2 σ – 57,1 %; нижче -2 σ – 3,6 %; нижче -3 σ – 0,6%; вище +2 σ – 29,8 %; вище +3 σ – 8,9 %. Співвідношення маси тіла до довжини тіла у 12 міс було: у межах від -2 σ до +2 σ у 85,7 %; нижче -2 σ – 2,4 %; вище +2 σ – 8,9 %; вище +3 σ –

3,0 % дітей. При оптимальному годуванні очікувана популяційна поширеність співвідношення маса тіла / довжина тіла вище +2σ повинна дорівнювати 5 % і вище +3σ – 2,3 %.

Аналіз психомоторного розвитку показав, що переважна більшість дітей почали утримувати голову до 3 міс (97,6%), сидіти без підтримки у віці 5–7 міс (85,1 %), повзати в 9 міс (94,6%), стояти без підтримки в 11 міс (83,9 %), ходити без підтримки в 12 місяців (60,7 %), що відповідає нормальному розподілу досягнення головних навичок розвитку у дітей за даними ВООЗ [8].

Кількість зубів у віці 1 рік варіювала у широких межах: 1–2 у 11,3 %; 3–4 у 14,3 %; 5–6 у 14,9 %; 7–8 у 32,7 %; 9–10 у 11,3 %; більше 10 зубів у 15,5 %.

У нашому дослідженні ми враховували дані Feeding Guidelines for Infants and Young Toddlers (2017), який дає рекомендації незалежно від рівня економічного розвитку країни.

Материнське молоко є оптимальним джерелом поживних речовин практично для всіх немовлят. Ексклюзивне грудне вигодовування рекомендується приблизно протягом перших 6 місяців життя (Grade 1A) з подальшим продовженням годування грудьми і введенням в другому півріччі відповідних додаткових «твердих» продуктів харчування (прикорму). ВООЗ рекомендує продовжувати годувати дітей грудьми щонайменше до 2 років. Переважно грудне або частково грудне вигодовування вважаються субоптимальними, а відсутність грудного вигодовування підвищує ризик захворюваності та смертності немовлят та дітей [9, 10]. Кілька великих проспективних когортних досліджень та мета-аналіз повідомляють, що грудне вигодовування та/або його тривалість пов'язані зі значно меншим ризиком виникнення надмірної ваги та ожиріння, як в дитинстві, так і в більш старшому віці [11, 12]. У США цільові показники національної програми «Здорові люди 2020» щодо грудного вигодовування наступні: 81,9% починають грудне вигодовування; годують грудьми в 6 місяців 60,6 % та у віці 1 року 34,1 %. Оптимальними умовами початку грудного вигодовування є контакт «шкіра-до-шкіри» матері та дитини і раннє прикладання новонародженого до грудей протягом першої години після народження [13].

Згідно з результатами нашого опитування, приклали дитину до грудей в пологовій залі 70,8 % матерів, при цьому з розпочали грудне вигодовування 88,1 %, а 11,9 % дітей з народження знаходилися на штучному вигодовуванні. Годували грудьми до 6 місяців 61,9 %, до 12 місяців – 54,8 % матерів. Годували дитину за вимогою 80,4 % матерів, по годинах – 19,6 %. Такі результати опитування вказують на достатню успішність програми підтримки грудного вигодовування в Україні. Проте із 144 дітей, які годувалися грудьми, у віці до 5–6 міс 35,1 % (у віці 1–2 місяців 17,4 %) почали отримувати воду, тому ці діти отримували не ексклюзивне, а переважно грудне вигодовування. Ми не запитували батьків, де народилася дитина та де вона спостерігалася.

Для немовлят, які годуються грудьми, рекомендується призначення вітаміну D (400 МО на добу), починаючи з першого тижня життя (Grade 1B) [9,10]. У нашому дослідженні лише 61,9 % дітей

отримували вітамін D, при цьому ознаки рахіту виявлялися у 2,4% дітей. Це – факт, отриманий зі слів батьків (self-reported), причину якого ми не досліджували. Така недостатня комплаєнтність батьків до існуючих медичних рекомендацій потребує окремого вивчення та аналізу причин, можливо, і покращення консультативної роботи на первинному рівні допомоги. Це є перспективою наступних досліджень.

Як відзначено у зазначеній настанові, одним із завдань годування дитини протягом першого року є надання їй поживних речовин, що збалансовані за її потребами в енергії, білках, жирах, вуглеводах, вітамінах і мінералах для оптимального зростання та розвитку. Крім того, важливим завданням є набуття дитиною оромоторних навичок та смакових переваг. Індивідуальний динамічний розвиток харчування немовля залежить від його системного і неврологічного дозрівання. На цей процес також впливають індивідуальні риси та темперамент дитини, міжособистісні стосунки в сім'ї, особливості навколишнього середовища та культури. Практика годування протягом перших двох років життя формує звички і харчову поведінку у подальшому житті, тому важливо привчати дитину з першого року життя до здорової їжі та правильного харчування [14-16].

Енергетичні потреби здорових немовлят віком від 0 до 12 місяців, що оцінювалися та приймалися спільною консультативною радою експертів Energy in Human Nutrition FAO / WHO / UNU в 2001 р., виявилися на 10–20 % нижче, ніж у були встановлені цією організацією в 1985 р. [17]. Середня потреба в енергії у здорових дітей приблизно дорівнює: 110 ккал / кг на добу у віці 1 місяць; 95 ккал / кг на добу у віці 3 місяців; 80 ккал / кг на добу у віці між 6 та 12 місяцями. Збільшення маси тіла дітей при задовільненні їх енергетичних потреб дорівнює: 15–30 г на добу протягом перших 6-ти місяців; 6–15 г на добу між 6 та 12 місяцями.

Грунтуючись на фізіологічних потребах дитячого організму та стані психомоторного розвитку, страви прикорму оптимально вводити у віці від 4 до 6 місяців. Проте вік дитини не завжди є хорошим предиктором готовності дитини їсти тверду їжу, тому що не враховує індивідуальні особливості та потреби немовляти. До 4-місячного віку більшість немовлят функціонально не готові отримувати прикорм, а після 6-місячного віку всім недостатньо материнського молока або молочної суміші, їм необхідні додаткові продукти харчування для підтримки зростання, задоволення голоду та доповнення потреб в енергії та поживних речовинах [16,18]. Тобто вводити прикорм слід за наявності ознак готовності малюка отримувати тверду їжу не раніше 4 місяців, при цьому всім дітям старше 6 місяців необхідно ввести прикорм.

Аналіз відповідей респондентів показав, що у віці 4–6 місяців більшість дітей почала проявляти інтерес до дорослої їжі (один з критеріїв готовності до введення прикорму), у цьому ж віці 91,6 % батьків ввели дитині страви прикорму.

Комітет Американської академії педіатрії з питань харчування пропонує вводити дітям на грудному вигодовуванні перш за все каші, збагачені залізом, та пюре з м'яса (Grade 2C), оскільки ці

продукти забезпечують дитину залізом і цинком, що є найнеобхіднішими поживними речовинами в цьому віці. Починати слід з невеликої кількості нової їжі, збільшуючи порції поступово, зберігаючи в той же час грудне вигодовування на вимогу. Не існує наукових доказів про подальший порядок введення нових продуктів прикорму. Однак, чим раніше вводяться овочі, тим більш легко дитина їх прийме. При введенні овочів рекомендується спочатку їх змішувати з грудним молоком, сумішшю. Коров'яче молоко, молоко інших тварин і рослинне молоко не слід використовувати як основний молочний продукт до 12-місячного віку (крім медичних показань); невеликі об'єми коров'ячого молока можуть бути додані до додаткової їжі. Спочатку слід вводити моноінгредієнтні продукти. Комбіновані продукти (наприклад, фрукти та злаки, м'ясо та овочі тощо) можна давати після того, як дитина добре засвоює окремі компоненти. До віку 7–8 місяців доцільно ознайомити дитину з різноманітною їжею з багатьох харчових груп (каші, овочі, фрукти, м'ясо, молочні продукти). У віці 9–12 місяців рекомендується досягти диверсифікації (різноманіття) харчування, коли в раціон дитини введено не менше 4 з 7 перерахованих груп харчових продуктів: 1) зернові / коренеплоди / бульбоплоди; 2) бобові / стручкові / горіхи (у вигляді пасти / масла); 3) молочні продукти (йогурт, сир тощо); 4) м'ясо, риба, птиця, печінка тощо; 5) яйця; 6) овочі та фрукти, багаті на вітамін А (жовті, оранжеві); 7) інші овочі та фрукти. Пропонувати овочі слід частіше, ніж фрукти. Одне годування в день має містити продукти, багаті на вітамін С (помідори, броколі, цитрусові). Дитині не слід обмежувати вживання жирів, проте надмірне надходження калорій за рахунок вуглеводів, що легко засвоюються, небажано. Фруктовий сік не рекомендується давати немовлятам до 12 місяців, якщо сік не є необхідним за медичними показаннями (Grade 2C). У віці від 6 до 12 місяців рекомендується давати пюре або протерті цільні фрукти, а не фруктовий сік. Рідке споживання фруктів та овочів у грудному віці пов'язане з їх рідким споживанням у 6-річному віці. Також не рекомендується давати немовлятам солодкі фруктові напої. Не рекомендується додавати цукор та сіль у їжу немовлят, їх додавання не сприяє прийняттю їжі. Уникнення цукру та солі в грудному віці може допомогти встановити нижчий поріг для солодких і солоних смаків в подальшому житті. Вважається, яку їжу дитина їсть приблизно у віці 9 місяців, те ж саме вона буде любити їсти в шкільному віці [3, 18-20].

Аналіз відповідей респондентів на запитання, які харчові продукти отримували їх діти у віці 5–7 місяців показав наступне: овочеve пюре – 92,9 %; фруктове пюре – 77,4 %; м'ясо – 49,6 %; молочна каша – 38,1 %; яєчний жовток – 28 %. У віці 9–12 місяців діти отримували наступні продукти харчування по групах: 1) зернові / коренеплоди / бульбоплоди: овочеві пюре та каші – 100 %; хліб – 72,6 %; печиво з білої муки – 67,9 %; цільнозернове печиво – 63,7 %; 2) бобові / стручкові / горіхи: пюре з бобових – 27,4 %; перетерте насіння / горіхи (паста, масло) – 11,3 %; 3) молочні продукти: кефір / йогурт – 85,1 %, м'який сир – 69,6 %; 4) м'ясо – 82,7 %; риба 43,5 %; 5) яєчний жовток – 88,7 %;

цільне яйце – 59,5 %; 6-7) овочі та фрукти (окремі види не вивчалися) – 100 %. Слід зазначити, діти рідко отримували бобові та горіхи, ймовірно, тому, що це є традиційним для нашого регіону. Додавали в страви прикорму грудне молоко – 16,5 %, молочну суміш – 24,4 %; рослинну олію – 86,3 %; вершкове масло – 75 % респондентів.

При аналізі відповідей було виявлено, що батьки давали дітям харчові продукти та напої, що не рекомендовані на першому році життя: цільне коров'яче молоко – 20,2 %; козяче молоко – 11,3 %; фруктові соки – 49,4 %; напої з додаванням цукру (компот, нектар тощо) – 28 %. Додавали у страви сіль – 58,0 %, цукор – 39,9 % респондентів. Дітям давали пити чай (чорний, зелений, трав'яний) – 23,8 %. Заборонений до 2-річного віку мед через ризик ботулізму давали (у тому числі, змащували соску) 13,1 % респондентів.

Між 6 і 12 місяцями малюки їдять приблизно 5–6 разів протягом дня. Кількість годувань грудьми (молочною сумішшю) поступово зменшується з 4–6 разів (120–180 мл на 1 годування) в 4–6 місяців до 3–4 разів (210–240 мл на 1 годування) в 11–12 місяців, а кількість порцій твердої їжі збільшується з 2–3 в 6–8 місяців до 4 в 10–12 місяців [19].

На запитання, скільки разів на день дитина отримувала страви прикорму, батьки відповіли наступним чином: у 6 місяців 1 раз – 59,5 %, 2 рази – 25,6 %; у 9 місяців 2 рази – 28,0 %, 3 рази 50,6 %, 4 рази – 14,9 %; в 12 місяців 3 рази – 23,2 %, 4 рази – 47 %, 5 разів – 28,6%.

Перегодовування у грудному віці спричинює надмірне збільшення ваги, що може мати тривалі негативні наслідки [21-23]. Респонсивне («чуйне») годування – це ключовий аспект відповідального (чуйного) батьківства, що передбачає взаємодію між дитиною та вихователем під час процесу годування, що ґрунтується на наступних трьох кроках: 1) дитина сигналізує рухами, мімікою та звуками про голод і ситість (існують чіткі ознаки, як голоду так і ситості дитини); 2) вихователь розпізнає сигнали та швидко і адекватно реагує на них з любов'ю і терпінням, емоційно підтримує дитину; 3) дитина відчуває передбачувану реакцію на її сигнали [3, 24]. Немовлятам слід дозволяти припиняти годування, якщо вони вказують, що наситилися (наприклад, якщо вона відкинулася назад або відвернулася). Недоцільно змушувати немовля доїдати всю порцію їжі або годувати якнайбільше перед сном, сподіваючись, що дитина буде спати протягом ночі. Відповідальне батьківство передбачає харчування з позитивним зворотним зв'язком з боку дитини.

У нашому дослідженні батьки точно вимірювали об'єм кожної порції страви прикорму у 24,4 % випадків, приблизно вимірювали об'єм порції чашкою / дитячою мисочкою – 44 % або ложкою – 31,5 %; 40,5% батьків вмикали телевізор (відео), щоб нагодувати дитину, а 14,9 % змушували дитину доїдати всю порцію. При цьому 91,7 % батьків розцінювали апетит дитини як задовільний.

Складність страв та більш щільна текстура прикорму динамічно змінюється паралельно розвитку немовляти і розвитку харчування [18]. Однокомпонентні пюре слід вводити по черзі з інтервалом у три-п'ять днів, щоб виявити харчову непереносимість [25]. Перші пропонувані тверді

продукти повинні бути тонко протертими. Після того, як ніжне пюре добре переноситься, а немовля може самостійно сидіти і намагаться схопити їжу своїми руками, можна ввести густіші м'які пюре і мелену їжу (до 8-місячного віку). У віці 8–10 місяців немовлята починають вдосконалювати навички самостійності, починають їсти пальчикову їжу, що вкрай необхідно для формування координації «очі–рука», маніпулювання руками, здатність «жувати» (навіть за відсутності зубів) і ковтати. Дитину слід заохочувати годуватися самостійно, а всі необхідні навички повинні сформуватися у дитини до 1 року. При цьому потрібно уникати їжі, яку дитина може аспирувати, такої як сосиски, горіхи (особливо арахіс), виноград, родзинки, шматочки сиру та моркви, попкорн та круглі цукерки [26].

Згідно відповідей респондентів їх діти могли: їсти м'ясо/рибу у вигляді парових котлет чи тефтелей в 9 місяців – 25,0 %, у 12 місяців – 61,9 %, після 1 року – 38,1 %; їсти овочі / фрукти шматочками у віці 9 місяців – 29,8 %, у 12 місяців – 70,9 %, після 1 року – 29,1 %; їсти іншу їжу шматочками в 9 місяців могли 43,5 %, у 12 місяців 79,8 % дітей, після 1 року – 20,2 %. Тобто майже третина немовлят у віці 1 рік не вміла жувати їжу і їсти пальчикову їжу.

Мінімальні щоденні потреби у залізі змінюються залежно від терміну гестації та ваги при народженні і дорівнюють у доношених немовлят – 1 мг/кг на добу, а у недоношених та дітей з малою масою тіла – 2–4 мг/кг на добу [27]. У доношеної дитини на грудному вигодовуванні після 4-місячного віку виникає потреба в додатковому надходженні заліза, тому що його не може забезпечити материнське молоко. Додаток заліза 1 мг/кг на день можуть дати деякі страви прикорму – такі, як пюре з м'яса або збагачені залізом дитячі каші промислового виробництва. Батьків слід заохочувати уважно читати етикетки продуктів, щоб перевірити розмір порції та вміст в ній заліза, що міститься в кожному продукті. До тих пір, поки потреби в залізі не будуть задоволені їжею, дитині доцільно призначати препарати заліза. Немовлята, які отримують збагачену залізом дитячу суміш (12 мг/л елементарного заліза), не потребують додаткової добавки заліза. У недоношених дітей та у дітей, народжених з малою масою тіла, запаси заліза виснажуються у віці від 2–3 місяців. Ці немовлята повинні отримувати не менше 2 мг /кг заліза на день протягом першого року життя. За даними наших респондентів анемія була виявлена у 14,3 % їх дітей, препарати заліза отримували 10,1% дітей.

За даними багатьох досліджень, приблизно третина батьків повідомляє про побічні харчові реакції у своїх немовлят і малюків, хоча підтверджена харчова алергія зустрічається значно рідше. Основну частину побічних харчових реакцій складають неімунологічні реакції. Харчова сенсibiлізація та / або алергія виникає приблизно у 5–10% дітей молодшого віку з піком в 1 рік. Високо алергенні продукти (наприклад, яйця, риба, арахіс/арахісове масло, горіхи) можуть бути введені немовлятам у віці від 4 до 6 місяців, навіть якщо є сімейні фактори ризику. Затримка введення цих продуктів раніше пропонувалася як спосіб запобігання atopії у дітей високого ризику (за наявності родича першого ступеня із зафіксованим алергічним захворюванням). Однак на сьогодні Комітет з питань

харчування та Американської академії педіатрії вказує, що не існує переконливих доказів того, що ця практика має суттєвий захисний ефект, та рекомендує раннє введення високо алергенної твердої їжі всім немовлятам, у тому числі, з високим ризиком (Grade 1B) [18,28]. Серед респондентів 23,8 % батьків повідомили про наявність у дитини несприятливих побічних реакцій на їжу / ознак харчової алергії, а 33,3% – про наявність atopічного дерматиту (сухість шкіри і висипання).

У нашому дослідженні ми намагалися більш повно оцінити фактори, що впливають на стан здоров'я немовлят. Встановлено, що в когорті дослідження вторинного впливу тютюнового диму піддавалися 39,3 % дітей. Вакциновані за календарем щеплень 45,8 %, вакциновані з частково / з порушенням графіку 38,7 %, не вакциновані до 1 року 15,5 % дітей. Не хворіли на ГРЗ протягом першого року 31 % дітей; хворіли на ГРЗ: 1 раз – 30,4%, 2 рази – 19,6 %, 3 рази і більше – 18,5 % дітей. Не хворіли на гострі кишкові інфекції у віці до 1 року 78,6 %, хворіли на гострі кишкові інфекції 1 раз 20,2 % дітей. Мали хронічні захворювання 1,8 % дітей. Не лікувалися в стаціонарі на першому році життя 76,2 %, були госпіталізовані 1 раз – 19,6 %, 2 рази і більше – 4,2 % дітей.

На запитання, від кого отримували основну інформацію про вигодовування дитини на першому році життя, респонденти відповіли наступним чином: від свого лікаря – 43,5%, від членів сім'ї або друзів – 19,6 %, з мережі Інтернет – 36,9 %.

Висновки

1. У когорті дослідження, за даними опитування (self-reported), у віці 1 року виявлено суттєве збільшення маси тіла до віку у 24,4 % дітей і довжини тіла до віку – у 8,9 %; за співвідношенням маса тіла / довжина тіла мають зайву вагу і ризик ожиріння у майбутньому 11,9 % дітей.

2. Виявлено достатню поширеність і тривалість грудного вигодовування дітей, проте більше третини дітей отримували воду з перших місяців життя, тобто отримували не ексклюзивне, а переважно грудне вигодовування.

3. Майже всі діти почали отримувати додаткову їжу своєчасно та у віці 9–12 місяців годувалися достатньо різноманітно. Проте перші продукти прикорму у більшості дітей не були збагачені залізом, а анемія була виявлена у 14,3 % дітей. Діти часто отримували не рекомендовані для немовлят харчові продукти та інгредієнти: цільне молоко тваринного походження, фруктові соки, солодкі напої, чай, мед, цукор, сіль. Збільшення в раціоні частки вуглеводів, що легко засвоюються, могло бути однією з причин зайвої ваги у дітей.

4. Виявлені ознаки нереспонсивного (нечуйного) годування (годування по годинах, вмикання відео під час годування, змушування дитини додати всю порцію), що, ймовірно, сприяло перегодовуванню дітей і також могло бути причиною зайвої ваги. Майже третина немовлят у віці 1 року набула навичок жування їжі шматочками і не отримували пальчикову їжу.

Перспективи подальших досліджень

Виходячи з отриманих даних високий науково-практичний інтерес представляє оцінка практики

годування немовлят, народжених передчасно, та вивчення факторів ризику і проявів побічних харчових реакцій / харчової алергії у малюків. Крім того дослідження виявило недостатню ефективність консультативної допомоги батькам з боку медичних працівників, що вимагає удосконалення додипломної і післядипломної підготовки лікарів

щодо навичок і змісту консультування з питань вигодовування немовлят.

Конфлікт інтересів. Автори не зазначили будь-якого конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література

- Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the united states, 1988-1994 through 2013-2014. *JAMA*. 2016;315(21):2292-9. doi: 10.1001/jama.2016.6361.
- Obesity and overweight. WHO [Internet]. 2018[cited 2019 Des 16]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Pérez-Escamilla R, Segura-Pérez S, Lott M. Feeding Guidelines for Infants and Young Toddlers: A Responsive Parenting Approach. *Healthy Eating Research: Building evidence to prevent childhood obesity*. 2017. 68p. Available from: https://healthyeatingresearch.org/wp-content/uploads/2017/02/her_feeding_guidelines_report_021416-1.pdf
- Nader PR, Huang TT, Gahagan S, Kumanyika S, Hammond RA, Christoffel KK. Next steps in obesity prevention: altering early life systems to support healthy parents, infants, and toddlers. *Child Obes*. 2012;8(3):195-204. doi: 10.1089/chi.2012.0004
- Perez-Escamilla R, Bermudez O. Early life nutrition disparities: where the problem begins? *Adv Nutr*. 2012;3(1):71-2. doi: 10.3945/an.111.001453
- Perez-Escamilla R, Kac G. Childhood obesity prevention: a life-course framework. *Int J Obes Suppl*. 2013;3(1):S3-S5. doi: 10.1038/ijosup.2013.2
- Google forms Available at : <https://www.google.com/forms/about/>
- WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr*. 2006;450:86-95.
- Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-41. doi: 10.1542/peds.2011-3552.
- Breastfeeding. WHO [Internet]. 2019[cited 2019 Des 28]. Available from: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1
- Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):30-7. doi: 10.1111/apa.13133
- Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child*. 2012;97(12):1019-26. doi: 10.1136/archdischild-2012-302263
- Healthy People maternal, infant and child health 2020 goals <http://healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/objectiveslist.aspx?topicid=26> (Accessed on February 14, 2011).
- Stevenson RD, Allaire JH. The development of normal feeding and swallowing. *Pediatr Clin North Am*. 1991;38(6):1439-53. doi: 10.1016/s0031-3955(16)38229-3
- Stang JJ. Improving the eating patterns of infants and toddlers. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(1 S1):S7-9. doi: 10.1016/j.jada.2005.10.028
- Skinner JD, Carruth BR, Bounds W, Ziegler P, Reidy K. Do food-related experiences in the first 2 years of life predict dietary variety in school-aged children? *J Nutr Educ Behav*. 2002;34(6):310-5. doi:10.1016/s1499-4046(06)60113-9
- Human Energy Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome, Italy, 17-24 October 2001[Internet]. 2004[citad 2018 Mar 20]. 96p. Chapter 3: Energy requirements of infants from birth to 12 months. Available from: <http://www.fao.org/3/y5686e/y5686e05.htm>
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):119-32. doi:10.1097/MPG.0000000000001454
- Krebs NF, Westcott JE, Butler N, Robinson C, Bell M, et al. Meat as a first complementary food for breastfed infants: feasibility and impact on zinc intake and status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(2):207-14. doi:10.1097/01.mpg.0000189346.25172.fd
- Grimm KA, Kim SA, Yaroch AL, Scanlon KS. Fruit and vegetable intake during infancy and early childhood. *Pediatrics*. 2014;134(S1):S63-9. doi:10.1542/peds.2014-0646K
- Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, et al. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005;331:929. doi:10.1136/bmj.38586.411273.E0
- Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev*. 2005;6(2):143-54. doi:10.1111/j.1467-789X.2005.00183.x
- Ong KK, Loos RJF. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006;95(8):904-8. doi:10.1080/08035250600719754
- Bentley ME, Wasser HM, Creed-Kanashiro HM. Responsive feeding and child undernutrition in low- and middle-income countries. *J Nutr*. 2011;141(3):502-7. doi:10.3945/jn.110.130005
- Kleinman RE, Greer FR, editors. *Pediatric Nutrition*, 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics[Internet]; 2014[cited 2019 Dec 2]. Complementary feeding; p.123-34. Available from: <https://reader.aappublications.org/pediatric-nutrition-7th-edition/13>
- Northstone K, Emmett P, Nethersole F. The effect of age of introduction to lumpy solids on foods eaten and reported feeding difficulties at 6 and 15 months. *J Hum Nutr Diet*. 2001;14(1):43-54. doi:10.1046/j.1365-277x.2001.00264.x
- Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040-50. doi:10.1542/peds.2010-2576
- McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(3):230-9. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01254.x

ИЗУЧЕНИЕ СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ПРАКТИКИ КОРМЛЕНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: ОПРОС РОДИТЕЛЕЙ

*Н.В. Котова, Е.А. Старец, Т.Н. Хименко,
Ю.А. Герашченко, Д.А. Коваленко*

Одесский национальный медицинский
университет
(г. Одесса, Украина)

Резюме

Введение. Здоровое питание младенцев необходимо для их здорового роста, психомоторного, когнитивного и социального развития. Первые годы жизни – важный период, когда формируются пищевые предпочтения человека и могут быстро сформироваться и реализоваться риски ожирения. На сегодня избыточный вес и ожирение является большей опасностью для здоровья детей, чем недостаточный вес и истощение.

Цель исследования. Оценить существующую практику кормления детей первого года жизни по данным опроса родителей (self-reported) с точки зрения современных рекомендаций, основанных на доказательствах, представленных в Feeding Guidelines for Infants and Young Toddlers (2017).

Материалы и методы исследования. Методом случайной выборки проведено анонимное анкетирование родителей относительно физического и психомоторного развития, практики кормления их детей, перенесенных ими заболеваний, вакцинации и т.д.. На форумах г. Одессы (Украина) родителей, имеющих детей второго-третьего года жизни, просили ответить on-line на вопросы в Google форме. Мы получили индивидуальные результаты опроса, автоматически сформированную суммарную таблицу Excel и диаграммы on-line.

Результаты исследования. Получено 168 заполненных анкет. Оценка физического развития детей с помощью z-score в возрасте 1 года следующая: масса тела к возрасту выше $+2\sigma$ – 22,6 %, выше $+3\sigma$ – 1,8 % детей; длина тела к возрасту выше $+3\sigma$ – 8,9 %; соотношение массы тела к длине тела выше $+2\sigma$ – 8,9 %; выше $+3\sigma$ – 3,0 % детей. Начали грудное вскармливание – 88,1 %, кормились грудью до 6 месяцев – 61,9 %, до 12 месяцев – 54,8 % детей. Среди детей на грудном вскармливании 35,1 % с первых месяцев жизни начали получать воду. Витамин D получали 61,9 % детей. Своевременно, в 4-6 месяцев ввели детям первый прикорм 91,6 % родителей. В возрасте 5-7 месяцев детям давали овощные пюре – 92,9 %, фруктовые пюре – 77,4 %, мясо – 49,6 %, кашу – 38,1 %, яичный желток – 28 % респондентов. В 9-12 месяцев питание младенцев было достаточно разнообразным. Выявлено, что родители давали детям следующие не рекомендованные до 1 года пищевые продукты, напитки или ингредиенты: цельное коровье молоко – 20,2 %, козье молоко – 11,3 %, фруктовые соки – 49,4 %, напитки с добавлением сахара – 28,0 %, мед – 13,1 %; соль – 58,0 %, сахар – 39,9 %; чай – 23,8 %. Кормили детей по часам 19,1 % родителей; включали телевизор (видео), чтобы накормить ребенка – 40,5 %, заставляли ребенка доедать всю порцию – 14,9 %; при этом расценивали аппетит ребенка, как удовлетворительный 91,7 % родителей.

SURVEY OF EXISTING INFANT FEEDING PRACTICES: INTERVIEWING THE PARENTS

*N.V. Kotova, O.O. Starets, T.M. Khimenko,
Y.O. Herashchenko, D.A. Kovalenko*

Odessa National Medical
University
(Odessa, Ukraine)

Summary

Introduction. Healthy feeding is essential for infants' healthy growth, psychomotor, cognitive and social development. First years of life are an important period when a person's dietary habits are formed and the risks of obesity can be quickly formed and realized. Today, overweight and obesity are more dangerous for children's health than underweight and malnutrition.

The aim of the study was to evaluate the existing infant feeding practices using parental survey data (self-reported) in the context of modern evidence-based recommendations.

Materials and methods. Anonymous survey of parents based on random sampling method was conducted as for physical and psychomotor development of their infants, feeding practices, history of diseases, vaccination etc. Parents who had children of the second or third year of life were asked to answer the questions online filling in the Google form on the forums of Odessa (Ukraine). By the end of the survey we received individual results, an automatically generated Excel pivot table and online charts.

Results. There were 168 completed questionnaires in total. Assessment of children's physical growth at the age of 1 year by using a z-score revealed: body weight for age is above $+2\sigma$ in 22.6% and $+3\sigma$ in 1.8% of children; body length for age $+3\sigma$ in 8.9%; body weight for body length ratio above $+2\sigma$ in 8.9% and above $+3\sigma$ in 3.0% of children. It was found out that 88.1% women initiated breastfeeding; 61.9% of them continued breastfeeding up to 6 months and 54.8% up to 12 months. 35.1% of breastfed children received water from the first months of life. 61.9% of children received vitamin D. 91.6% of parents started giving their children first supplementary food at the age of 4-6 months. At the age of 5-7 months, 92.9% of children were given vegetable puree, 77.4%, – fruit puree, 49.6% – meat, 38.1% – porridge, 28% – egg yolk. Infants' menu was quite diversified at 9-12 months. It was revealed that some parents gave their children the following foods, drinks or ingredients which were not recommended for infants under 1 year: whole cow's milk - 20.2%, goat's milk - 11.3%, fruit juices - 49.4%, sugary drinks - 28.0%, honey - 13.1%; salt - 58.0%, sugar - 39.9%; tea - 23.8%. Parents fed their children by the hour in 19.1% of cases, turned on the TV (video) to feed the child in 40.5% of cases and forced the child to eat up the entire portion in 14.9% of cases; while the appetite of the child was regarded as satisfactory by 91.7% of parents. By the age of 1 year 38.1% of children were not given meatballs or fish, 29.1% – pieces of vegetables or fruits; 20.2% – other food in pieces. 23.8% of parents reported about adverse food reactions / signs of food allergy in their children. 39.3% of children were exposed to secondhand tobacco smoke. 45.8% of children were vaccinated according

До 1 года ребенку не давали мясо/рыбу в виде паровых котлет, тефтелей – 38,1 %, пальчиковую пищу: овощи / фрукты кусочками – 29,1 %; другую пищу кусочками – 20,2 % родителей. Сообщили о наличии у ребенка побочных пищевых реакций / признаков пищевой аллергии 23,8 % родителей. Воздействию вторичного табачного дыма подвергались 39,3 % детей. Вакцинированы по Календарю прививок 45,8 %, вакцинированы частично / с нарушением графика – 38,7 %, не вакцинированы до 1 года – 15,5 %. Болели ОРЗ 1 раз – 30,4 %, 2 раза – 19,6 %, 3 раза и более – 18,5 % детей; болели острыми кишечными инфекциями 1 раз 20,2 % детей. Имели хронические заболевания 1,8 % детей. В течение первого года лечились в стационаре: 1 раз – 19,6 %, 2 раза и более – 4,2 % детей.

Выводы. В когорте исследования в возрасте 1 год 11,9 % детей имеют лишний вес и риск ожирения в будущем по соотношению масса тела / длина тела. Выявлено достаточную распространенность и продолжительность грудного вскармливания детей, однако более трети детей получали воду с первых месяцев жизни, то есть получали не эксклюзивное, а преимущественно грудное вскармливание. Почти все дети начали получать прикорм своевременно и в возрасте 9–12 месяцев питались достаточно разнообразно. Однако первые продукты дополнительной пищи у большинства детей не были обогащены железом, а анемия была обнаружена у 14,3 % детей. Дети часто получали не рекомендованные младенцам пищевые продукты, напитки и ингредиенты: цельное молоко животного происхождения, фруктовые соки, сладкие напитки, мед, чай, сахар, соль. Увеличение доли легко усваиваемых углеводов, вероятно, было одной из причин избыточного веса у детей. Обнаружены признаки нереспонсивного (нечуткого) кормления (кормление по часам, включения видео во время кормления, принуждение ребенка доедать всю порцию), что, вероятно, способствовало перекармливанию детей и также могло стать причиной лишнего веса. Почти треть младенцев в возрасте 1 год не приобрела навыков жевания пищи кусочками и не получала пальчиковую пищу.

Ключевые слова: грудное вскармливание; прикорм (дополнительное питание); респонсивное (чуткое) кормление; дети первого года жизни.

to immunization schedule, 38.7% of them were vaccinated partially or with a disruption of schedule, 15.5% of infants were not vaccinated until 1 year. During their life 30.4% of children had the acute respiratory diseases 1 time, 19.6% – 2 times, 18.5% – 3 times or more; 20.2% of children once suffered from acute intestinal infections; 1.8% of them had chronic diseases. During the first year of life 19.6% of children were hospitalized once and 4.2% of them twice or more.

Conclusions. According to the weight / length ratio 11.9% of one-year-old children have overweight and a risk obesity in future. Sufficient prevalence and duration of breastfeeding was revealed, however, more than one third of children received water from the first months of life, which means breastfeeding was predominant but not exclusive. Supplementary feeding was introduced mostly in time, so infants' menu was quite diversified by the age of 9-12 months. However, the first supplementary food products were not loaded with iron for most children, which caused anemia in 14.3% of them. Children often received foods, drinks, and ingredients that were not recommended for babies: whole animal milk, fruit juices, sugary drinks, honey, tea, sugar, salt. The increase of easily digestible carbohydrates was probably one of the overweight causes in children. Signs of non-responsive (inconspicuous) feeding were found (feeding by the hour, turning on the video during feeding, forcing the child to eat up the entire portion), which probably contributed to children's overfeeding and could also cause excess weight. Almost one third of one-year-old infants neither acquired the skills of chewing food in pieces nor received finger food.

Keywords: Breastfeeding; Supplementary Feeding; Responsive Feeding; Infants.

Контактна інформація:

Котова Наталія Володимирівна
д.мед.н., професор, професорка кафедри
пропедевтики педіатрії Одеського
національного медичного університету
МОЗ України (м. Одеса, Україна).

Контактна адреса:
Валиховський пров., 2, м. Одеса, 65082,
Україна.

Контактний телефон:
+38 (067) 7482670
e-mail: nvkotova@yahoo.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6023-5168>

ResearcherID: S-4471-2016

Контактная информация:

Котова Наталья Владимировна
д.мед.н., профессор, профессор кафедры
пропедевтики педиатрии Одесского
национального медицинского университета
МЗ Украины (г. Одесса, Украина).

Контактный адрес:
Валиховский пер., 2, г. Одесса, 65082,
Украина.

Контактный телефон:
+38 (067) 7482670
e-mail: nvkotova@yahoo.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6023-5168>

ResearcherID: S-4471-2016

Contact Information:

Natalia Kotova
MD, Professor, Professor of the Department
of Pediatrics Propaedeutic, Odessa National
Medical University (Odessa, Ukraine).

Contact address:
Valikhovskiy lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine

Phone: +38 (067) 7482670
e-mail: nvkotova@yahoo.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6023-5168>

ResearcherID: S-4471-2016

© Н.В. Котова, О.О. Старець, Т.М. Хіменко, Ю.О. Герашченко,
Д.А. Коваленко, 2020

© N. Kotova, O. Starets, T. Khimenko, Y. Herashchenko,
D. Kovalenko, 2020

Надійшло до редакції 24.12.2019 р.
Підписано до друку 19.02.2020 р.

УДК: 616-253.32:612.015.11
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.3

КЛІТИННИЙ ЕНЕРГОДЕФІЦИТ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Г.А. Павлишин, О.В. Кліщ,
І.М. Саранук

Тернопільський національний медичний
університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України
(м. Тернопіль, Україна)

Резюме.

Вступ. Важливим патогенетичним фактором розвитку критичних станів у передчасно народжених немовлят є гіпоксія, оскільки дефіцит кисню приводить до пригнічення енергопродукції, зменшення рівня НАД+, активації продукції лактату в анаеробних умовах.

Мета дослідження. Визначення показників клітинного енергозабезпечення – лактату, пірувату, співвідношення лактат/піруват, НАД+/НАДН у пуповинній крові передчасно народжених немовлят, їх зв'язок з раннім неонатальним наслідком.

Матеріали і методи дослідження. Було обстежено 46 передчасно народжених немовлят менше 32 тижнів гестації, серед яких 18 дітей з екстремально малою масою тіла при народженні, терміном гестації 28 тижнів і менше (I група) та 28 немовлят з дуже малою масою тіла (більше 1000 г), терміном гестації 29-32 тижні (2 група). 20 практично здорових доношених новонароджених склали групу порівняння (3 група). Залежно від виживання передчасно народжених у ранньому неонатальному періоді пацієнти були поділені на дві групи: I групу склали 12 немовлят, які померли впродовж раннього неонатального періоду, у II – 34 передчасно народжених, які вижили, і переведені на II етап виходжування. Комплекс досліджень включав клінічне обстеження немовляти та лабораторне дослідження показників клітинного енергозабезпечення – лактат, піруват, співвідношення лактат/піруват та НАД+/НАДН.

Результати дослідження. Показники клітинного енергозабезпечення у передчасно народжених дітей достовірно відрізнялися від групи порівняння ($p < 0,001$). Виявлено кореляцію показників окисно-відновлювального стану клітин від маси тіла та терміну гестації ($p < 0,001$), однак у немовлят з екстремально малою масою тіла та дуже малою масою тіла статистично достовірної різниці між ними не виявлено ($p1-2 > 0,05$).

Порівняння показників енергозабезпечення серед передчасно народжених з несприятливим наслідком (I група) та немовлят, які вижили в ранньому неонатальному періоді (II група) показало достовірне зростання рівня лактату (7,34 (7,06; 7,64) та 4,12 (3,88; 4,58), $p1-2 < 0,001$), співвідношення лактат/піруват (90,31(84,47; 98,50) та 62,63 (51,73; 68,98), $p1-2 < 0,001$) у немовлят з несприятливим прогнозом (I група). Динаміка співвідношення НАД+/НАДН у передчасно народжених дітей I групи (123,05 (113,00; 131,55)) та II групи (177,35 (161,10; 214,80)) достовірно відрізнялися. Виявлені зміни засвідчили глибоку тканинну гіпоксію, гіпоперфузію, тяжкі розлади енергопродукції у передчасно народжених немовлят з несприятливим прогнозом.

Висновок. Отримані дані підтверджують чутливість показників клітинного енергозабезпечення (лактату, пірувату, співвідношення лактат/піруват, НАД+/НАДН) в об'єктивному відображенні несприятливого наслідку щодо виживання передчасно народжених немовлят в ранньому неонатальному періоді.

Ключові слова: передчасно народжені немовлята; показники клітинного енергозабезпечення; ранні наслідки.

Вступ

На сьогодні кількість передчасних пологів не має тенденції до зменшення. З усіх пологів у світі 11,1 % є передчасними, а близько 15 % передчасних пологів відбуваються до 32 тижнів гестації. І саме ця категорія дітей визначає високу смертність та формування патологій у дитячому віці, що призводить до інвалідності [1, 2].

Особливу групу ризику складають немовлята із дуже та надзвичайно малою масою тіла, у яких ранній неонатальний період часто супроводжується гіпоксією, реоксигенацією, тканиною гіпоперфузією і поєднується з мультисистемним ураженням, високою захворюваністю з прозапальним каскадом. Важливим патогенетичним фактором розвитку критичних станів у цієї категорії пацієнтів є

гіпоксія, оскільки дефіцит кисню призводить до пригнічення енергопродукції, зменшення рівня НАД+, активації продукції лактату в анаеробних умовах [3]. Зважаючи на це, визначення концентрації метаболітів аеробного та анаеробного процесів енергоутворення дозволить оцінити тканинну гіпоперфузію, розлади енергопродукції, ступінь тяжкості патологічного процесу на ранніх стадіях та прогнозувати його наслідки.

Метою нашого дослідження було оцінити розлади клітинного енергозабезпечення – показники лактату, пірувату, співвідношення лактат/піруват, НАД+/НАДН у пуповинній крові передчасно народжених немовлят, їх залежність від маси тіла, терміну гестації та зв'язок з раннім неонатальним наслідком.

Матеріали і методи дослідження

Було обстежено 46 передчасно народжених немовлят менше 32 тижнів гестації, які знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії обласного перинатального центру, серед яких 18 новонароджених з терміном гестації менше 28 тижнів (26,50 (26,00; 27,00)), (1 група) та 28 немовлят з терміном гестації 29-32 тижні (31,00 (30,00; 31,00)), (2 група). 20 практично здорових доношених новонароджених склали групу порівняння (3 група). Залежно від наслідків раннього неонатального періоду у передчасно народжених немовлят, було сформовано дві групи: I група – з несприятливим наслідком (діти, які померли в ранньому неонатальному періоді), та II група – передчасно народжені діти з сприятливим перебігом раннього неонатального періоду.

Групу порівняння склали 20 доношених новонароджених, які народились в термін гестації 39,0 (38,0; 39,5) тижнів, з масою тіла 3200 г (3050; 3400) г, у задовільному стані, без порушень в ранньому неонатальному періоді.

Обстеження новонароджених пацієнтів проводили відповідно до основних положень Good Clinical Practice (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2008), Наказу МОЗ України №523 від 12.07.2012, схваленого Комісією з питань біомедичної етики Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Критеріями включення були передчасно народжені з терміном гестації менше 32 тижнів, масою тіла при народженні менше 1500 г. Критеріями виключення були вроджені аномалії розвитку в передчасно народжених немовлят, наявність хірургічної патології.

Комплекс досліджень включав клінічне обстеження немовляти та лабораторне дослідження показників клітинного енергозабезпечення – лактат, піруват, співвідношення лактат/піруват та НАД+/НАДН. Вміст лактату, пірувату у сироватці крові визначали ензимними методами, співвідношення НАД+/НАДН оцінювали за концентрацією лактату, пірувату у сироватці крові пуповини. Визначення концентрації субстратів здійснювали за допомогою ферментних методів з використанням стандартних наборів Sigma-Aldrich («Sigma-Aldrich Co. LLC», США), Лактат «СпайнЛаб» (LO-POD. Ензиматичний, Харків) з наступною спектрофотометрією/колориметрією при відповідній довжині хвилі.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснено з використанням комп'ютерних програм «MicrosoftExcel» та «Statistica 7». Кількісні показники з відмінним від нормального розподілом величин представляли у вигляді медіани (Me), нижнього (Lq) та верхнього (Uq) квантилів. Порівняльний аналіз двох груп здійснювали з використанням тесту Манна-Уїтні, порівняння трьох і більше груп – за допомогою критерію Краскела-Уолліса, при достовірних значеннях якого ($p < 0,05$) переходили до попарного порівняння груп за допомогою критерію Манна-Уїтні, однак із врахуванням поправки Бонферроні при

оцінці значень p . При порівнянні трьох груп рівень статистичної значущості згідно поправки Бонферроні складав $p < 0,017$. Кореляційний аналіз кількісних показників проводили з використанням коефіцієнту кореляції Спірмена (r). Порівняння частотних характеристик здійснювали з використанням двостороннього точного критерію Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна характеристика передчасно народжених дітей, залучених у дослідження залежно від терміну гестації наведені в табл.1. Особливості антенатального анамнезу – плацентарна дисфункція, передлежання плаценти, прееклампсія, інфекції сечовивідних шляхів, хоріоамніоніт у матерів передчасно народжених немовлят не виявили достовірної різниці залежно від терміну гестації. Порівняльний аналіз демографічних показників показав статистично достовірну різницю між групами щодо маси тіла при народженні ($p < 0,001$), без суттєвої різниці між хлопчиками і дівчатками ($p > 0,05$). Щодо неонатальної захворюваності – респіраторний дистрес синдром, неонатальний ранній та пізній сепсис, внутрішньочерепні крововиливи, перивентрикулярна енцефалопатія, ретинопатія недоношених, бронхолегенева дисплазія зустрічаються з однаковою частотою у порівнювальних групах передчасно народжених немовлят (табл. 1).

Оцінка активності окисно-відновних процесів у групах спостереження виявила статистичну залежність показників енергетично обміну від гестаційного віку, $p < 0,001$ (табл. 2). Зокрема, достовірну різницю між показниками у передчасно народжених немовлят та народженими в термін (38-40 тижнів).

Порівняльна оцінка досліджуваних показників (табл. 3) не виявила статистичних відмінностей у передчасно народжених з терміном гестації менше 28 тижнів та 29-32 тижні, з достовірною різницею у групі практично здорових доношених новонароджених.

У ранньому неонатальному періоді померло 12 передчасно народжених дітей (I група), з яких 7 немовлят з терміном гестації менше 28 тижнів, екстремально малою масою тіла та 5 дітей з терміном гестації 29-32 тижні, з дуже малою масою тіла при народженні. Основними причинами смерті були ранній неонатальний сепсис з поліорганною недостатністю, респіраторний дистрес синдром, внутрішньочерепні крововиливи (внутрішньошлуночкові крововиливи III-IV ст., субарахноїдальний крововилив). Передчасно народжені, які вижили в ранньому неонатальному періоді (сприятливий наслідок) – 34 дитини, склали II групу спостереження.

Оцінка показників окисно-відновлювального стану клітин у групах спостереження показала суттєві відмінності (табл. 4).

Встановлено, що рівень лактату, пірувату, співвідношення лактат/піруват у передчасно народжених дітей (I та II групи) достовірно відрізняється від показників здорових немовлят ($p1-3 < 0,001$, $p2-3 < 0,001$). При цьому, порівняння показників у I та II групах виявило достовірне зростання рівня лактату ($p1-2 < 0,001$), співвідношення лактат/піруват ($p1-2 < 0,001$) у немовлят з несприятливим прогнозом. Зокрема, співвідношення

Таблиця 1

Клінічна характеристика передчасно народжених немовлят залежно від гестаційного віку

Параметри	Гестаційний вік		p
	28 тижнів і менше	29-32 тижні групи	
Кількість, n (%)	18 (39,13)	28 (60,87)	
Стать, n (%)	Хлопчики	8 (44,44)	0,137
	дівчатка	10 (55,56)	
Маса тіла, г	800,00 (710,00; 900,00)	1475,00 (1300,00; 1760,00)	<0,001*
Асфіксія новонародженого, n (%)	2 (11,11)	1 (3,57)	0,552
Ранній неонатальний сепсис, n (%)	4 (22,22)	7 (25,00)	0,999
Пізній неонатальний сепсис, n (%)	8 (44,44)	7 (25,00)	0,208
РДС, n (%)	11 (61,11)	12 (42,86)	0,365
Внутрішньочерепний крововилив, n (%)	9 (50,00)	9 (32,14)	0,354
Ретинопатія недоношених, n (%)	11 (61,11)	7 (25,00)	0,029
Вроджена пневмонія, n (%)	3 (16,67)	9 (32,14)	0,315
Відкрита артеріальна протока, n(%)	3 (16,67)	1 (3,57)	0,284
Некротизуючий ентероколіт, n (%)	0 (0)	7 (25,00)	0,032
Перивентрикулярна лейкомаляція, n (%)	2 (11,11)	2 (7,14)	0,639
Анемія недоношених, n (%)	8 (44,44)	10 (35,71)	0,758
БЛД, n (%)	3 (16,67)	0 (0)	0,054

Примітка. * – статистично значущі результати.

Таблиця 2

Клінічна характеристика передчасно народжених немовлят залежно від гестаційного віку

Показники	Коефіцієнт кореляції Спірмена, r	p
Лактат	-0,54	p<0,001
Піруват	0,59	p<0,001
Співвідношення лактат/піруват	-0,72	p<0,001
НАД+/НАДВ	0,72	p<0,001

Таблиця 3

Показники окисно-відновного стану клітин у новонароджених груп спостереження залежно від гестаційного віку (Me (Lq; Uq))

Показники	Передчасно народжені діти (n=46)		Практично здорові доношені діти (n=20)	Критерій Краскела-Уолліса	Достовірність критерію Манна-Уїтні, p
	28 тижнів і менше (n=18)	29-32 тижні (n=28)			
Лактат, ммоль/л	4,81 (4,07; 7,14)	4,20 (3,88; 5,20)	3,70 (3,42; 3,88)	p<0,001	p ₁₋₂ =0,224 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Піруват, ммоль/л	0,08 (0,06; 0,08)	0,07 (0,06; 0,08)	0,11 (0,10; 0,13)	p<0,001	p ₁₋₂ =0,636 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Співвідношення лактат/піруват	81,02 (56,27; 91,54)	64,97 (55,69; 71,84)	34,59 (30,63; 35,69)	p<0,001	p ₁₋₂ =0,120 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
НАД+/НАДН	137,15 (121,40; 197,50)	171,00 (154,65; 199,50)	325,80 (313,05; 362,55)	p<0,001	p ₁₋₂ =0,120 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Таблиця 4

Показники окисно-відновлювального стану клітин
у новонароджених груп спостереження (Me (Lq; Uq))

Групи	Лактат, ммоль/л	Піруват, ммоль/л	Співвідношення лактат/піруват	НАД+/НАДН
I група (померлі) (n=12)	7,34 (7,06; 7,64)	0,08 (0,08; 0,09)	90,31 (84,47; 98,50)	123,05 (113,00; 131,55)
II група (n=34)	4,12 (3,88; 4,58)	0,07 (0,06; 0,08)	62,63 (51,73; 68,98)	177,35 (161,10; 214,80)
III група (n=20)	3,70 (3,42; 3,88)	0,11 (0,10; 0,13)	34,59 (30,63; 35,69)	325,80 (313,05; 362,55)
Критерій Краскела-Уолліса	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Достовірність критерію Манна-Уїтні, p	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	p ₁₋₂ =0,011 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

лактат/піруват у передчасно народжених I групи в 2,6 рази перевищує показник у групі порівняння (p1-3<0,001) та у 1,5 рази – показник II групи (p1-2<0,001).

Рівень лактату в поєднанні зі співвідношенням лактат/піруват кількісно оцінює окислювально-відновлювальний стан клітин, і може служити додатковим інструментом оцінки тяжкості перинатальної патології, тканинної гіпоксії та прогнозування короточасного результату в ранньому неонатальному періоді [4, 5]. Виявлені зміни узгоджуються з результатами, отриманими при обстеженні пацієнтів різних вікових груп з критичними станами у відділенні інтенсивної терапії, сепсисом, хірургічною патологією, травмами, які поєднувалися з ознаками глибокої тканинної гіпоксії та позитивно корелювали з ризиком смерті у цієї категорії пацієнтів [6-8].

Динаміка співвідношення НАД+/НАДН у передчасно народжених немовлят відображає пригнічення активності окисно-відновних процесів на клітинному рівні, порушення метаболічної активності, зокрема, у дітей I групи (p1-3<0,001) та II групи (p2-3<0,001) порівняно з показниками здорових немовлят, що свідчить про глибокий енергетичний дисбаланс, тяжкі розлади енергопродукції внаслідок мітохондріальної дисфункції, значних мікроциркуляторних та системних порушень у передчасно народжених немовлят (табл. 4). Водночас, достовірна різниця між показниками I та II груп (p1-2<0,001) підтверджує чутливість показника як індикатора несприятливого наслідку у ранньому неонатальному періоді у передчасно народжених дітей з тяжкою перинатальною патологією, системним ураженням органів та систем [9, 10].

Література

1. Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА, Оскоменко ММ. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(1):22-7.
2. Квашніна ЛВ, Матвієнко ІМ. Передчасні пологи: епідеміологія та причини. Журнал «Слово про здоров'я» [Інтернет]. 2018 [цитовано 2019 Вер 7];13. Доступно: <https://ozdorovie.com.ua/peredchasni-pologi-epidemiologiya-ta-prichini/>
3. Shi H, Sun N, Mayevsky A, Zhang Z, Luo Q. Early identification of acute hypoxia based on brain NADH fluorescence and cerebral blood flow. Journal of Innovative Optical Health Sciences [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 16];7(2). Available from: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S1793545814500333> doi.org/10.1142/S1793545814500333
4. Шкурупій ДА. Метаболіти гліколізу і активність сукцинатдегідрогенази у новонароджених з синдромом поліорганної недостатності. Проблеми екології та медицини. 2012;16(5-6):18-24.

Висновки.

Оцінка показників лактату, пірувату, співвідношення лактат/піруват, НАД+/НАДН у передчасно народжених немовлят є об'єктивним відображенням енергетичного дисбалансу, порушенням метаболічного обміну та несприятливою ознакою щодо виживання у ранньому неонатальному періоді.

Зміна показників енергетичного гомеостазу у передчасно народжених немовлят свідчить про гальмування аеробних процесів енергоутворення, активацію анаеробних шляхів обміну речовин, поєднується з несприятливим перебігом захворювань у ранньому неонатальному періоді. Інтенсивність цих змін, ознаки енергетичного дефіциту залежить від терміну гестації.

Ранні несприятливі наслідки у передчасно народжених немовлят супроводжуються зростанням показників лактату, співвідношення лактат/піруват, зниженням НАД+/НАДН в ранньому неонатальному періоді.

Перспективи подальших досліджень

полягають у продовженні вивчення показників енергетичного гомеостазу у передчасно народжених немовлят з різною патологією, їх поєднання з клініко-лабораторними параметрами для прогнозу та моніторингу лікування.

Конфлікт інтересів. Автори не мають конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Самофінансування.

5. Chou YH, Tsou Yau KI, Wang PJ. Clinical application of the measurement of cord plasma lactate and pyruvate in the assessment of high-risk neonates. *Acta Paediatr.* 1998;87(7):764-8. doi: 10.1080/080352598750013851.
6. Ніконов ВВ, Курсов СВ. Клінічне значення концентрації лактату в плазмі крові у хворих з ознаками сепсису (літературний огляд із результатами власних досліджень). *Медицина неотложных состояний.* 2013;4:43-8.
7. Soliman HM, Vincent JL. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg.* 2010;65(3):176-81. doi: 10.1179/acb.2010.037
8. Schumacher KR, Reichel RA, Vlasic JR, Yu S, Donohue J, Gajarski RJ, et al. Rate of increase in serum lactate level risk-stratifies infants after surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(2):589-95. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.002.
9. Murtuza B, Wall D, Reinhardt Z, Stickley J, Stumper O, Jones TJ, et al. The importance of blood lactate clearance as a predictor of early mortality following the modified Norwood procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(5):1207-14. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.081
10. Shi H, Sun N, Mayevsky A, Zhang Z, Luo Q. Preclinical evidence of mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide as an effective alarm parameter under hypoxia [Internet]. *J Biomed Opt.* 2014[cited 2019 Dec 28];19(1):17005. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/Journal-of-Biomedical-Optics/volume-19/issue-01/017005/Preclinical-evidence-of-mitochondrial-nicotinamide-adenine-dinucleotide-as-an-effective/10.1117/1.JBO.19.1.017005.full?SSO=1&tab=ArticleLink>

КЛЕТОЧНЫЙ ЭНЕРГОДЕФИЦИТ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Г.А. Павлишин, О.В. Клич, И.М. Сарапук

Тернопольский
национальный медицинский университет
им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины
(г. Тернополь, Украина)

Резюме

Введение. Важным патогенетическим фактором развития критических состояний у недоношенных новорожденных является гипоксия, поскольку дефицит кислорода приводит к подавлению энергопродукции, снижения уровня NAD⁺, активации продукции лактата в анаэробных условиях.

Цель исследования. Определение показателей клеточного энергообеспечения – лактата, пирувата, соотношение лактат/пируват, NAD⁺/NADH в пуповинной крови недоношенных новорожденных, их зависимость от массы тела, срока гестации и связь с ранним неонатальным исходом.

Материалы и методы. Было обследовано 46 недоношенных новорожденных с термином гестации меньше 32 недель, среди которых 18 детей с экстремально низкой массой тела при рождении, сроком гестации 28 недель и меньше (1 группа) и 28 детей с очень низкой массой тела (более 1000 г), сроком гестации 29-32 недели (2 группа). 20 практически здоровых доношенных новорожденных составили группу сравнения (3 группа). В зависимости от выживания недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде, все дети были разделены на две группы: I группу составили 12 недоношенных, умерших в течение раннего неонатального периода, II группу – 34 недоношенных, выживших и переведены на II этап выхаживания. Группу сравнения составили 20 практически здоровых доношенных младенцев. Комплекс исследований включал клиническое обследование ребенка и лабораторное определение показателей клеточного энергообеспечения – лактат, пируват, соотношение лактат/пируват и NAD⁺/NADH.

Результаты исследования. Показатели клеточного энергообеспечения в преждевременно рожденных детей достоверно отличались от группы

CELLULAR ENERGY DEFICIENCY IN PRETERM INFANTS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

H. A. Pavlyshyn, O. V. Klishch, I. M. Sarapuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical
University
(Ternopil, Ukraine)

Summary

Introduction. Hypoxia is an important pathogenetic factor for the development of critical conditions in preterm infants, since oxygen deficiency leads to inhibition of energy production, reduction of NAD⁺ levels, activation of lactate production under anaerobic conditions.

Objective. To determine the indicators of cellular energy supply – the level of lactate, pyruvate, the ratio of lactate / pyruvate, NAD⁺ / NADH in the umbilical cord blood of premature infants, their association with early neonatal outcome.

Materials and methods. preterm infants aged less than 32 weeks of gestation were examined, including 18 infants with extremely low birth weight whose gestational age was 28 weeks and less (group 1) and 28 infants with very low birth weight (over 1000 g) whose gestational age was 29-32 weeks (group 2). Twenty almost healthy full-term infants were included in the comparison group (group 3). Patients were divided into two groups depending on the survival of premature infants in the early neonatal period: I group consisted of 12 infants who died during the early neonatal period, II group included 34 premature infants who survived and were transferred to the neonatal department. The research complex included clinical examination of the infant and a laboratory study of cellular energy supply indicators - lactate, pyruvate, and ratio of lactate/pyruvate, NAD⁺/NADH.

Results. Indicators of cellular energy supply in preterm infants significantly differed from the comparison group (p<0.001). Correlation of the indicators of the cellular redox state depending on the birth weight and gestational age (p<0.001) was detected, however, these indicators were not statistically different in infants with extremely low birth weight and very low birth weight (p1-2 >0.05).

Comparison of indices of cellular energy supply among preterm infants with poor prognosis (group I)

сравнения ($p < 0,001$). Выявлено статистическую зависимость показателей окислительно-восстановительного состояния клеток от массы тела и срока гестации ($p < 0,001$), однако, у недоношенных с экстремально низкой массой тела и очень малой массой тела статистически достоверной разницы между ними не обнаружено ($p_{1-2} > 0,05$).

Сравнение показателей энергообеспечения среди недоношенных с неблагоприятным исходом (I группа) и младенцев, выживших в раннем неонатальном периоде (II группа) показало достоверное повышение уровня лактата (7,34 (7,06; 7,64) и 4,12 (3,88; 4,58), $p_{1-2} < 0,001$), соотношение лактат / пируват (90,31 (84,47; 98,50) и 62,63 (51,73; 68,98), $p_{1-2} < 0,001$) у младенцев с неблагоприятным прогнозом (I группа). Динамика соотношения $NAD^+ / NADH$ у недоношенных I группы (123,05 (113,00; 131,55)) и II группы (177,35 (161,10; 214,80)) достоверно отличались. Выявленные изменения подтверждают глубокую тканевую гипоксию, гипоперфузию, тяжелые расстройства энергопродукции у недоношенных новорожденных с неблагоприятным прогнозом.

Вывод. Полученные данные подтверждают чувствительности показателей клеточного энергообеспечения (лактата, пирувата, соотношение лактат/пируват, $NAD^+ / NADH$) в объективном отображении неблагоприятного исхода относительно выживания недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; показатели клеточного энергообеспечения; ранние исходы.

and infants who survived in the early neonatal period (group II) showed a significant increase of lactate levels (7.34 (7.06; 7.64) and 4.12 (3.88; 4.58, $p_{1-2} < 0.001$), lactate/pyruvate ratio (90.31 (84.47; 98.50) and 62.63 (51.73; 68.98), $p_{1-2} < 0.001$) in infants with poor prognosis (group I). The dynamics of the $NAD^+ / NADH$ ratio in premature infants of group I (123.05 (113.00; 131.55)) and group II (177.35 (161.10; 214.80)) was significantly different. The findings showed deep tissue hypoxia, hypoperfusion, severe disorders of energy production in premature infants with poor prognosis.

Conclusions. These results confirm the sensitivity of cellular energy supply indicators (lactate, pyruvate, ratio of lactate/pyruvate and $NAD^+ / NADH$) in the diagnosis of deep tissue hypoxia and the prognosis of premature infants survival in the early neonatal period.

Keywords: Premature Infants; Indicators of Cellular Energy Supply; Hypoxia.

Контактна інформація:

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

Контактна адреса:
вул. Замкова 1/32, м. Тернопіль, 46001,
Україна

Контактний телефон:
+38 (067) 393 05 41
e-mail: halynapavlishin@gmail.com

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

ResearcherID:
<http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

Контактная информация:

Павлишин Галина Андреевна
доктор медицинских наук, заведующая
кафедры педиатрии №2 Тернопольского
национального медицинского университета
им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины
(г. Тернополь, Украина)

Контактный адрес:
ул. Замковая 1/32, г. Тернополь, 46001,
Украина

Контактный телефон:
+38 (067) 393 05 41
e-mail: halynapavlishin@gmail.com

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

ResearcherID:
<http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

Contact Information:

Halyna Pavlyshyn
MD, PhD, Chief of Pediatric Department #2,
Ternopil State Medical University named
by I. Ya. Horbachevskiy (Ternopil, Ukraine)

Contact address:
Zamkova str., 1/32, Ternopil, 46001, Ukraine

Phone: +38 (067) 393 05 41
e-mail: halynapavlishin@gmail.com

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

ResearcherID:
<http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

УДК: 616.831.1/.98-036-001.8-053.31:548.75
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.4

ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ПАРАІНФРАЧЕРВОНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПІД ЧАС ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ГІПОТЕРМІЇ В ПОСТАСФІКТИЧНОМУ ПЕРІОДІ

К.Ю. Соколова

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
(м. Дніпро, Україна)

Резюме

Вступ. Незважаючи на досягнення неонатології, важка асфіксія при народженні у доношених дітей, як і раніше, асоціюється з високою летальністю, довгостроковою неврологічною захворюваністю та інвалідністю. В алгоритмі ведення дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією важливим є використання методів додаткових обстежень для ранньої оцінки тяжкості ушкоджень мозкової тканини. Оцінка церебральної оксигенації за допомогою спектроскопії у близько-інфрачервоному діапазоні (близько-інфрачервоної спектроскопії, *near-infrared spectroscopy*, NIRS) має достовірні сильні кореляційні зв'язки з оцінкою перфузії головного мозку за допомогою МРТ у доношених новонароджених з важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Проте різняться рекомендації щодо використання даних моніторингу NIRS у новонароджених з асфіксією та гіпоксично-ішемічною енцефалопатією в рутинній клінічній практиці.

Метою дослідження було визначення взаємозв'язків між показниками вимірів перфузії головного мозку за допомогою NIRS та характеристикою перебігу постасфіктичного періоду (динамікою клінічних симптомів, результатами нейросонографії та доплерографії мозкових артерій) у доношених новонароджених при проведенні терапевтичної гіпотермії.

Матеріали та методи дослідження. Були обстежені доношені новонароджені діти з важкою асфіксією при народженні, яким проводилась терапевтична гіпотермія: 33 новонароджених, які не мали ознак деструктивних уражень мозку, і 15 – з деструктивними гіпоксично-ішемічними ушкодженнями. Результати записів NIRS в постасфіктичному періоді співставлялись з даними динаміки клінічних проявів та результатами нейросонографії та доплерографії мозкових артерій.

Результати дослідження. Достовірні відмінності ($p < 0,05$) між групами спостереження було встановлено відносно реєстрації показників NIRS лівої лобової частки: показника середнього rSO_2 ($p = 0,012$; $84,01 \pm 2,64$ % у дітей з деструктивними ураженнями мозку проти $76,56 \pm 1,71$ % у дітей без деструктивних уражень); показника рівня 25-го перцентилля rSO_2 ($p = 0,024$, $80,47 \pm 2,89$ % проти $72,36 \pm 1,75$ % відповідно), показника рівня 75-го перцентилля rSO_2 ($p = 0,008$, $88,20 \pm 2,66$ проти $80,88 \pm 1,78$). Не було встановлено достовірних відмінностей реєстрації показників NIRS справа. Достовірні кореляційні зв'язки середньої сили були зафіксовані між показником швидкості кровотоку у вені Галена (вимір четвертої доби життя) та показниками середніх запису rSO_2 зліва ($R = 0,58$), справа ($R = 0,52$).

Висновки. Наявні достовірні відмінності даних записів NIRS під час терапевтичної гіпотермії груп дітей з деструктивними гіпоксично-ішемічними змінами мозкової тканини та без деструктивних змін (вищі значення середнього rSO_2 при формуванні деструктивних уражень). Вищі середні значення rSO_2 як ліво-, так і праволатерального моніторингу пов'язані з вищою швидкістю церебрального венозного кровотоку за межами періоду гіпотермії.

Ключові слова: асфіксія; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; гіпотермія; нейросонографія; близько-інфрачервона спектроскопія; новонароджені.

Вступ

Щорічно біля 4 млн. дітей мають асфіксію при народженні, і це призводить до 1 млн. смертей і 42 млн. років життя з поправкою на інвалідність. Незважаючи на досягнення неонатології останніх років, на доведений клінічний ефект використання терапевтичної гіпотермії, важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) й на тепер обумовлює 45–55 % ризик смерті або інвалідності [1-3]. Доведено, що «гіпоксія-ішемія-реперфузія» є кінцевим результатом відмови системи ауторегуляції мозкового кровотоку, тож дослідження потребують практичні аспекти зв'язку між зміненою церебральною гемодинамікою та неврологічним здоров'ям [4, 5].

Регіонарна насиченість тканин киснем (rSO_2), яку реєструє NIRS, відображає баланс між киснем, який доставляється до тканин мозку (тобто церебральним кровотоком або постачанням кисню),

і киснем, який екстрагується на рівні тканин мозку (тобто, утилізацією кисню) [6-10]. Доведено, що дані вимірювання оксигенації мозкових тканин за допомогою параінфрачервоної спектроскопії (*near-infrared spectroscopy*, NIRS) мають достовірні сильні кореляційні зв'язки з оцінкою перфузії головного мозку за допомогою МРТ у доношених новонароджених з тяжкою ГІЕ [7].

Експериментальні дослідження на тваринах показали, що показники NIRS 33-45 % протягом 30-120 хвилин є предиктором незворотніх пошкоджень мітохондрій нервової тканини [11]. В перші дні життя у новонароджених з гіпоксично-ішемічними ушкодженнями мозку відмічались більш високі значення rSO_2 в порівнянні з дітьми без таких ушкоджень. Діапазон значень NIRS при несприятливих наслідках асфіксії становив 82-95 % [12-14]. Вважалось, що використання терапевтичної гіпотермії мало б ускладнити

інтерпретацію результатів NIRS у новонароджених з ГІЕ, оскільки охолодження знижує метаболічний попит мозку і, ймовірно, знижує церебральну перфузію, витяг кисню та обмін речовин [10]. Але й під час гіпотермії в групі новонароджених зі сприятливими наслідками гіпоксично-ішемічного ушкодження спостерігалось помірне збільшення rSO_2 і нормалізація цих показників під час зігрівання. Згідно ж досліджень Lemmers P. та співав. (2013) в групі з несприятливими наслідками (смерть або розвиток деструктивних змін мозкової тканини) відмічалось значне підвищення rSO_2 з 24 години життя, яке зберігалось після зігрівання [12, 14, 15].

Goeral K. та співав. (2017), які вивчали комбіноване використання амплітудно-інтерованого електроенцефалографії та NIRS для прогнозування наслідків тяжкої ГІЕ у разі використання гіпотермії, довели що при ГІЕ середньоважкого ступеня найкращі прогностичні властивості NIRS щодо короткострокового прогнозу були зафіксовані між 18 і 60 годинам охолодження. Середні ж значення rSO_2 суттєво не розрізнялись між групами зі сприятливими (нормальна картина МРТ) та несприятливими наслідками асфіксії (патологічні зміни МРТ) – $75,4 \pm 7,9$ проти $77,5 \pm 7,3$. Тим не менш, спостерігали тенденцію до зниження rSO_2 в групі зі сприятливими наслідками [16].

Огляди, проведені Plomgaard A.M. та співавт. (2016), Gumulak R. та співавт. (2017) доводять, що моніторинг NIRS під час лікування гіпоксично-ішемічних ушкоджень дозволяє ефективно спостерігати за перебігом процесу, робити висновки стосовно можливого неврологічного виходу протягом перших 72 годин життя [3, 17]. Але на заваді практичного використання NIRS стає, по-перше, широкий діапазон нормальних значень rSO_2 у новонароджених (55-85 % і 10 % вище при використанні неонатальних датчиків), по-друге, коливання абсолютних значень при різних патологічних станах ($rSO_2 < 60$ % при анеміях, гіпоксії, гіпотензії, гіпокарбії; $rSO_2 > 90$ % при гіпероксії, гіперкарбії, седації або тяжкому ураженні мозку), по-третє, вплив на показники rSO_2 артефактів (наприклад, артефакту втрати сигналу) [10]. Важливо визначити, які саме результати NIRS можуть бути пов'язаними з клінічними проявами тяжкої НІЕ, у дітей яким проводилась терапевтична гіпотермія.

Тож, метою дослідження було визначення взаємозв'язків між показниками вимірів перфузії головного мозку за допомогою NIRS та характеристикою перебігу постасфіктичного періоду (динамікою клінічних симптомів, результатами нейросонографії та доплерографії мозкових артерій) у доношених новонароджених при проведенні терапевтичної гіпотермії.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження за своїм видом було одноцентровим, когортним, проспективним і проводилось на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф.Руднева ДОР». Проведення наукової роботи дозволено Комісією з питань біомедичної етики Державного закладу «Дніпропетровська медична

академія Міністерства охорони здоров'я України».

Критеріями включення були: верифікований діагноз важкої асфіксії при народженні у доношених дітей, ознаки ГІЕ та проведення терапевтичної гіпотермії у відповідності до положень уніфікованого клінічного протоколу «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» (наказ МОЗ України від 28.03.2014 № 225); наявність підписаної батьками інформованої згоди про проведення втручання.

Критеріями виключення були вроджені вади розвитку, ознаки нейроінфекцій, некомпенсовані метаболічні порушення, маса тіла при народженні менше 2500 г, вірогідні чинники неонатальної інфекції в анамнезі матері (хоріоамніоніт, фебрильна температура під час пологів, безводний період у випадку доношеної вагітності довше 17 год. без призначення антибіотиків, важкі гострі інфекційні захворювання у матері на момент пологів), діагностика внутрішньочерепних крововиливів протягом перших чотирьох днів життя.

Всі обстежені доношені новонароджені діти мали оцінку за шкалою Апгар на 10 хв. ≤ 5 балів або потребу ШВЛ протягом мінімум перших 10 хв. життя. Терапевтична гіпотермія була розпочата у всіх пацієнтів в перші 6 годин життя. 33 новонароджених дитини в наступному не мали ознак деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень мозку, у а 15 були діагностовані деструктивні гіпоксично-ішемічних уражень мозку. Протягом періоду спостереження виконувались стандартні клініко-інструментальні обстеження, в тому числі нейросонографічне обстеження та доплерографічне обстеження судин головного мозку (систолічної швидкості (ПМАс), діастолічної швидкості (ПМАд), індексу резистентності (ПМАІР) передньої мозкової артерії, вени Галена (ВГ) швидкості кровотоку) до 5-ї доби життя; вимірювання регіонарної насиченості мозкових тканин киснем (rSO_2). rSO_2 реєстрували з використанням системи оптичної спектроскопії (INVOS, Covidien) безперервно двома неонатальними датчиками, які були розміщені над ділянкою лобових часток, відповідно з правої і лівої сторін. Реєстрація змін rSO_2 проводилась автоматично кожні 15 секунд (абсолютне значення на моніторі у відсотках, графік моніторингу тканинної оксигенації в режимі реального часу на моніторі INVOS з записом інформації на електронний носій для подальшої статистичної обробки). Моніторинг проводився в 72-годинний період охолодження (12000-22000 моментів вимірювання протягом сеансу моніторингу). Керуючись літературними даними, щодо найкращих прогностичних якостей NIRS між 18 і 60 годинами охолодження, моніторинг проводився в цей часовий проміжок [16]. Для того, щоб виключити можливий вплив на результат артефактів втрати сигналу під час неперервного моніторингу NIRS, нульові значення rSO_2 не були включені до статистичної обробки даних [10].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v. 6.1. Розраховували статистичні критерії, які можуть бути використані для вибірок з розподілом, який не відповідає нормальному: коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, Н-критерій Краскела-Уоллеса.

Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося < 0,05.

Представлена робота є фрагментом комплексних клініко-експериментальних досліджень кафедри педіатрії 3 та неонатології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» в межах виконання НДР: «Розробка технологій діагностики, лікування та профілактики соматичної та неврологічної патології у дітей різних вікових груп» № держреєстрації 0113U007654; «Розробка стратегій інтенсивного та відновлювального лікування дітей різного віку із соматичною та неврологічною патологією», № держреєстрації 0116U004467.

Результати дослідження та їх обговорення

Протягом раннього неонатального періоду деструктивні гіпоксично-ішемічні ураження мозкової тканини були діагностовані у 15 новонароджених дітей: дифузні ішемічні ураження мозкової тканини (поширені ділянки підвищеної ехогенності сірої і білої речовини) у 6-ти новонароджених, ішемічне ураження таламусів і базальних гангліїв (двостороння гіперехогенність цих ділянок) у 9-ти дітей.

Результати моніторингу NIRS в групах спостереження (діти без деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень та з деструктивними ураженнями мозку) представлені в таблиці 1 у вигляді показників середнього значення, мінімального, максимального значення, показників 25-го перцентиля, 75-го перцентиля даних записів rSO₂ справа і rSO₂ зліва, розрахованих для відповідної групи.

Достовірні відмінності (p<0,05) згідно підрахунку

критерію Kruskal-Wallis між групами спостереження було встановлено відносно показників NIRS лівої лобової частки: показника середнього rSO₂ зліва (p = 0,012; 84,01 ± 2,64 % у дітей з деструктивними ураженнями мозку проти 76,56 ± 1,71 % у дітей без деструктивних уражень); показника рівня 25-го перцентиля записів NIRS (p = 0,024, 80,47 ± 2,89 % проти 72,36 ± 1,75 % відповідно), показника рівня 75-го перцентиля записів NIRS (p = 0,008, 88,20 ± 2,66 проти 80,88 ± 1,78).

Тож, на момент проведення моніторингу група новонароджених з деструктивними гіпоксично-ішемічними ураженнями мозкової тканини характеризувалася вищими середніми значеннями rSO₂ в порівнянні з дітьми без таких ушкоджень, але достовірність відмінностей стосувалась лише вимірів, проведених над лівою півкулею. Не було встановлено достовірних відмінностей реєстрації показників NIRS справа.

На теперішній час проведені у новонароджених дітей за допомогою сучасних неінвазивних методів білатеральні дослідження церебральної гемодинаміки та кисневого обміну показали наявність міжпівкульних асиметрій у доношених і недоношених новонароджених дітей. Об'єм крові, індекс мозкового кровотоку, швидкість метаболізму кисню були вищими для правої півкулі, ніж для лівої (у відповідності з теорією «консерватизму правої півкулі»). Так як права півкуля розвивається раніше, то її розвиток менше страждає від зовнішніх впливів, ніж розвиток лівої півкулі. Тож, теоретично, це є практичним обґрунтуванням лівопівкульного моніторингу NIRS, та його діагностичного і прогностичного значення. Хоча однозначної відповіді на це питання ще не було отримано [9].

Таблиця 1

Показники моніторингу rSO₂ в групах новонароджених без деструктивних уражень та з деструктивними ураженнями мозку (M±m, min-max)

Показники записів rSO ₂	Групи спостереження	
	Діти без деструктивних уражень мозку (n=33)	Діти з деструктивними ураженнями мозку (n=15)
Середнє rSO ₂ зліва *	76,56 ± 1,71 % (56,11 - 90,96)	84,01 ± 2,64 % (58,35 - 94,74)
Мінімальний показник rSO ₂ зліва	52,67 ± 2,17 % (25,0 - 72,0)	51,93 ± 3,22 % (38,0 - 77,0)
Максимальний показник rSO ₂ зліва	91,94 ± 1,18 % (74,0 - 100,0)	94,13 ± 1,68 % (72,0 - 100,0)
Показник рівня 25-го перцентиля rSO ₂ зліва *	72,36 ± 1,75 % (52,0 - 90,0)	80,47 ± 2,89 % (56,0 - 95,0)
Показник рівня 75-го перцентиля rSO ₂ зліва *	80,88 ± 1,78 % (61,0 - 95,0)	88,20 ± 2,66 % (61,0 - 95,0)
Середнє rSO ₂ справа	83,49 ± 1,56 % (59,18 - 94,68)	82,12 ± 2,63 % (62,92 - 94,83)
Мінімальний показник rSO ₂ справа	58,33 ± 2,30 % (32,0 - 80,0)	50,67 ± 4,73 % (22,0 - 82,0)
Максимальний показник rSO ₂ справа	93,48 ± 0,77 % (77,0 - 100,0)	93,60 ± 1,76 % (72,0 - 100,0)
Показник рівня 25-го перцентиля rSO ₂ справа	80,21 ± 1,79 % (55,0 - 95,0)	81,00 ± 3,07 (61,0 - 95,0)
Показник рівня 75-го перцентиля rSO ₂ справа	87,61 ± 1,56 % (63,0 - 95,0)	88,67 ± 2,60 % (65,0 - 95,0)

Наступним етапом дослідження було встановлення можливих взаємозв'язків (розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена) між даними моніторингу NIRS (показники середнього значення, мінімального, максимального значення, 25-го перцентилля, 75-го перцентилля кожного запису rSO₂ справа і rSO₂ зліва) та даних клініко-інструментального моніторингу стану дітей протягом перших п'яти днів життя.

Між даними моніторингу та реєстрацією клінічних ознак була виявлена невелика кількість достовірних слабких взаємозв'язків, а саме: «середнє rSO₂ зліва-підвищення рівня сечовини крові» (R = 0,46), «25-й перцентиль rSO₂ зліва- підвищення рівня сечовини крові» (R = 0,45), «75-й перцентиль rSO₂ зліва- ознаки олігурії» (R = 0,43), «75-й перцентиль rSO₂ зліва- ознаки поліорганної недостатності» (R = 0,43). Скоріше за все, подібна ситуація була обумовлена критеріями вибору групи (всі новонароджені мали ознаки важкої асфіксії та ГІЕ різного ступеня при народженні). Тож, вищі значення NIRS характеризували дітей з найтяжчими постасфіктичними ураженнями (ознаками органної дисфункції).

Показники кровотоку мозкових судин в групах спостереження представлені в таблиці 2.

Достовірні відмінності показників венозного кровотоку в групах спостереження відмічались на першу та другу добу життя, достовірні відмінності індексів резистентності артерій – на четверту та п'яту добу життя. Згідно літературних даних, зменшення

індексів резистентності мозкових артерій, прискорення венозного кровотоку є проявами реперфузійних змін. Але час розвитку таких змін може бути пролонгованим при проведенні гіпотермії [4, 18].

Численні взаємозв'язки, в тому числі середньої сили, характеризували показники rSO₂ та доплерометричні виміри мозкового кровотоку: «середнє rSO₂ зліва- ВГ 4-ї доби» (R = 0,58), «мінімальний показник rSO₂ зліва- ПМАс 4-ї доби» (R = -0,45), «Максимальний показник rSO₂зліва- ВГ 1-ї доби» (R = -0,36), «25-ий перцентиль rSO₂зліва – ВГ 4-ї доби» (R = 0,50), «75-й перцентиль rSO₂зліва – ВГ 4-ї доби» (R = 0,45), «75-й перцентиль rSO₂зліва – ВГ 5-ї доби» (R = 0,55), «середнє rSO₂справа - ВГ 4-ї доби» (R = 0,52), «мінімальний показник rSO₂ справа - ПМАс 4-ї доби» (R = -0,52), «мінімальний показник rSO₂ справа - ПМАд 4-ї доби» (R = -0,47), «25-й перцентиль rSO₂ справа – ВГ 4-ї доби» (R = 0,54), «75-го перцентиль rSO₂справа – ВГ 4-ї доби» (R = 0,49). Цілком закономірним є факт реєстрації таких взаємозв'язків, і те, що питома вага кореляційних зв'язків між даними NIRS і показниками церебрального венозного кровотоку становила 72,7 % в їх структурі. Але ці пункти були зміщені в часовому просторі (зв'язки середньої сили rSO₂ до 3-ї доби життя з показниками венозного кровотоку 4-ї доби життя). Достовірні кореляційні зв'язки були зафіксовані між швидкістю кровотоку вени Галена та показниками середніх rSO₂ і зліва, і справа.

Таблиця 2

Показники кровотоку мозкових судин в групах новонароджених без деструктивних уражень та з деструктивними ураженнями мозку (M±m)

Показники кровотоку	Групи спостереження	
	Діти без деструктивних уражень мозку (n=33)	Діти з деструктивними ураженнями мозку (n=15)
ПМАс 1-ї доби, см/сек	33,28 ± 2,42	39,16 ± 4,07
ПМАд 1-ї доби, см/сек*	9,73 ± 0,95	14,89 ± 2,15
ПМА _р 1-ї доби	0,68 ± 0,02	0,62 ± 0,03
ВГ 1-ї доби, см/сек*	5,85 ± 0,36	9,50 ± 1,45
ПМАс 2-ї доби, см/сек	34,53 ± 2,47	43,44 ± 6,79
ПМАд 2-ї доби, см/сек	11,09 ± 1,42	15,96 ± 2,89
ПМА _р 2-ї доби	0,66 ± 0,02	0,62 ± 0,03
ВГ 2-ї доби, см/сек*	5,83 ± 0,46	7,53 ± 0,57
ПМАс 3-ї доби, см/сек	36,06 ± 4,97	38,88 ± 3,28
ПМАд 3-ї доби, см/сек	14,00 ± 7,62	13,84 ± 1,94
ПМА _р 2-ї доби	0,65 ± 0,02	0,63 ± 0,05
ВГ 3-ї доби, см/сек	11,5 ± 2,35	8,03 ± 0,90
ПМАс 4-ї доби, см/сек	37,30 ± 2,41	41,32 ± 4,93
ПМАд 4-ї доби, см/сек	11,01 ± 0,80	15,47 ± 2,87
ПМА _р 4-ї доби*	0,69 ± 0,02	0,58 ± 0,04
ВГ 4-ї доби, см/сек	6,75 ± 0,57	9,78 ± 1,55
ПМАс 5-ї доби, см/сек	43,18 ± 4,30	44,26 ± 4,91
ПМАд 5-ї доби, см/сек	12,68 ± 1,59	15,75 ± 2,87
ПМА _р 5-ї доби*	0,70 ± 0,02	0,62 ± 0,04
ВГ 5-ї доби, см/сек	7,07 ± 0,74	8,67 ± 0,96

Висновок

Відносний внесок гемодинамічної нестабільності та реперфузійних порушень в постасфіктичному періоді залишається не до кінця зрозумілим. Більшість клініцистів «відчувають потребу» моніторингу церебральної перфузії та можливості проведення діагностичної та прогностичної оцінки її трендів.

Середні значення лівопівкульного моніторингу rSO_2 під час терапевтичної гіпотермії є достовірно вищими у новонароджених з деструктивними гіпоксично-ішемічними ураженнями мозку. Тож, практичного значення набуває використання, наприклад, міжквартильної оцінки rSO_2 для діагностичної та прогностичної інтерпретації тренду запису rSO_2 .

Вищі середні значення rSO_2 як ліво-, так і праволатерального моніторингу пов'язані з вищою швидкістю церебрального венозного кровотоку за межами періоду гіпотермії, тож, моніторинг NIRS в сукупності з доплерографією мозкових судин може бути засобом оцінки динаміки реперфузійних порушень.

Література

1. Saugstad OD. Reducing global neonatal mortality is possible. *Neonatology*. 2011;99(4):250-7. doi: 10.1159/000320332.
2. Nair J, Kumar VHS. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children (Basel)*. 2018;5(7):99. doi:10.3390/children5070099.
3. Gumulak R, Lucanova LC, Zibolen M. Use of near-infrared spectroscopy (NIRS) in cerebral tissue oxygenation monitoring in neonates. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017;161(2):128-33. doi: 10.5507/bp.2017.012.
4. Badurdeen S, Roberts C, Blank D, Miller S, Stojanovska V, Davis P, et al. Haemodynamic Instability and Brain Injury in Neonates Exposed to Hypoxia/Ischaemia. *Brain Sci*. 2019;9(3):49. doi:10.3390/brainsci9030049.
5. Giesinger RE, Bailey LJ, Deshpande P, McNamara PJ. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia: The Hemodynamic Perspective. *J Pediatr*. 2017;180:22-30. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.009.
6. 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. doi: 10.1159/000351346.
7. Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D, Soul JS. Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *NeuroImage*. 2014;85(1):287-93. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.072.
8. Lin PY, Roche-Labarbe N, Dehaes M, Fenoglio A, Grant PE, Franceschini MA. Regional and hemispheric asymmetries of cerebral hemodynamic and oxygen metabolism in newborns. *Cereb Cortex*. 2013;23(2):339-48. doi: 10.1093/cercor/bhs023.
9. 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 [Internet]*. 2016[cited 2019 Oct 15];170:73-8. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(15\)01465-1/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(15)01465-1/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.053.
10. El-dib M, Soul JS. Monitoring and management of brain hemodynamics and oxygenation. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;162:295-314. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00014-X.
11. Hou X, Ding H, Teng Y, Zhou C, Tang X, Li S, et al. Research on the relationship between brain anoxia at different regional oxygen saturations and brain damage using near-infrared spectroscopy. *Physiol Meas*. 2007;28(10):1251-65. doi: 10.1088/0967-3334/28/10/010
12. Dehaes M, Aggarwal A, Lin PY, Rosa Fortunato C, Fenoglio A, Roche-Labarbe N, et al. Cerebral oxygen metabolism in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy during and after therapeutic hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(1):87-94. doi: 10.1038/jcbfm.2013.165.
13. Toet MC, Lemmers PMA, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics*. 2006;117(2):333-39. doi: 10.1542/peds.2005-0987.
14. Ancora G, Maranella E, Grandi S, Sbravati F, Coccolini E, Savini S, Faldella G. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants: a combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy. *Brain Dev*. 2013;35(1):26-31. doi: 10.1016/j.braindev.2011.09.008.
15. Lemmers PM, Zwanenburg RJ, Benders MJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Bel F, Toet MC. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res*. 2013;74(2):180-5. doi: 10.1038/pr.2013.84.
16. Goeral K, Urlesberger B, Giordano V, Kasprian G, Wagner M, Schmidt L, et al. Prediction of Outcome in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy II: Role of Amplitude-Integrated Electroencephalography and Cerebral Oxygen Saturation Measured by Near-Infrared Spectroscopy. *Neonatology*. 2017;112(3):193-202. doi: 10.1159/000468976.
17. Plomgaard AM, van Oeveren W, Petersen TH, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, 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;79(4):528-35. doi: 10.1038/pr.2015.266.
18. Tanasescu R, editors. *Miscellanea on Encephalopathies - A Second Look [Internet]*. InTech; 2012[cited 2019 Oct 1]. Ilves P. Sonographic Changes in Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy, *Miscellanea on Encephalopathies*. Available from: <https://www.intechopen.com/books/miscellanea-on-encephalopathies-a-second-look>

Перспективи подальших досліджень

Лікувальна гіпотермія є нейропротективним втручанням з доведеною ефективністю. Але її терапевтичні можливості можуть бути обмежені розвитком реперфузійного ураження. Інструменти «приліжкової» оцінки стану церебральної гемодинаміки в режимі реального часу, «персоналізація» стратегій клінічного ведення (індивідуалізація цільових показників гемодинаміки, кислотно-лужного стану, які мають вплив на стан мозкового кровотоку) можуть поліпшити результати лікування. Тож, саме моніторинг NIRS може сприяти зменшенню ішемічного і реперфузійного ушкоджень мозкової тканини, і для розробки алгоритму такого моніторингу в майбутній клінічній практиці можуть бути корисними отримані результати дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Джерела фінансування. Самофінансування.

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ПАРАИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
ГИПОТЕРМИИ В ПОСТАСФИКТИЧЕСКОМ
ПЕРИОДЕ**

Е.Ю. Соколова

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»
(г. Днепр, Украина)

Резюме

Введение. Несмотря на достижения неонатологии, тяжёлая асфиксия при рождении у доношенных детей, как и раньше, ассоциируется с высокой летальностью, долгосрочной неврологической заболеваемостью и инвалидностью. В алгоритме ведения детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией важным является использование методов дополнительных обследований для ранней оценки тяжести повреждений мозговой ткани. Оценка церебральной оксигенации с помощью спектроскопии в около-инфракрасном диапазоне (около-инфракрасной спектроскопии, near-infrared spectroscopy, NIRS) имеет достоверные сильные корреляционные связи с оценкой перфузии головного мозга с помощью МРТ у доношенных новорождённых с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией. Однако различаются рекомендации по использованию данных мониторинга NIRS у новорожденных с асфиксией и гипоксически-ишемической энцефалопатией в рутинной клинической практике.

Поэтому, целью исследования было определение взаимосвязей между показателями измерений перфузии головного мозга при помощи NIRS и характеристикой течения постасфиктического периода (динамикой клинических симптомов, результатами нейросонографии и доплерографии мозговых артерий) у доношенных новорождённых при проведении терапевтической гипотермии.

Материалы и методы исследования. Были обследованы доношенные новорождённые дети с тяжелой асфиксией при рождении, которым проводилась терапевтическая гипотермия: 33 новорождённых, не имевших признаки деструктивных поражений мозга, и 15 - с деструктивными гипоксически-ишемическими изменениями. Результаты записей NIRS в постасфиктическом периоде сопоставлялись с данными динамики клинических проявлений и результатам нейросонографии и доплерографии мозговых артерий.

Результаты исследования. Достоверные различия ($p < 0,05$) между группами наблюдения были установлены относительно регистрации показателей NIRS левой лобной доли: показателя среднего rSO₂ ($p = 0,012$; $84,01 \pm 2,64$ % у детей с деструктивными поражениями мозга против $76,56 \pm 1,71$ % у детей без деструктивных поражений) показателя уровня 25-го перцентиля rSO₂ ($p = 0,024$, $80,47 \pm 2,89$ % против $72,36 \pm 1,75$ % соответственно), показателя уровня 75-го перцентиля rSO₂ ($p = 0,008$, $88,20 \pm 2,66$ против $80,88 \pm 1,78$). Не было

**DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES OF PARA
INFRARED SPECTROSCOPY
IN FULL-TERM NEWBORNS DURING
THERAPEUTIC HYPOTHERMIA
IN THE POST ASPHYXIAL
PERIOD**

K. Yu. Sokolova

The State Establishment
«Dnipropetrovsk Medical Academy of Health
Ministry of Ukraine»
(Dnipro, Ukraine)

Summary

Introduction. Despite the achievements of neonatology, severe birth asphyxia in full-term infants is still associated with high mortality, long-term neurological morbidity and disability. In the algorithm of managing children with hypoxic-ischemic encephalopathy, it is important to use additional testing methods for early assessment of the severity of brain tissue damage. Assessment of cerebral oxygenation by near-infrared range (near-infrared spectroscopy, NIRS) has strong correlation with MRI brain perfusion in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. However, recommendations for the use of NIRS monitoring data in neonates with asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy may differ in routine clinical practice.

The objective of the study was to determine the relationship between brain perfusion measurements using NIRS and post asphyxial period characteristics (clinical symptoms, neurosonography, and cerebral artery Doppler ultrasound) in full-term newborns during therapeutic hypothermia.

Materials and methods. Full-term infants with severe birth asphyxia who underwent therapeutic hypothermia were examined: 33 infants who had no signs of destructive brain damage, and 15 with destructive hypoxic-ischemic lesions. The results of the NIRS recordings in the post asphyxial period were compared with those of the clinical manifestations and the results of neurosonography and cerebral artery dopplerography.

Results. Significant differences ($p < 0.05$) between observation groups were found regarding the registration of left frontal lobe NIRS: mean rSO₂ ($p=0.012$; 84.01 ± 2.64 % in children with destructive brain lesions) against 76.56 ± 1.71 % in children without destructive lesions); the 25th percentile level of rSO₂ ($p=0.024$, 80.47 ± 2.89 % vs. 72.36 ± 1.75 %, respectively), the 75th percentile of rSO₂ ($p=0.008$, 88.20 ± 2.66 vs. 80.88 ± 1.78). There were no significant differences in the registration of NIRS indicators on the right side. Significant correlation relationships of average strength were recorded between the Galen vein blood flow rate (measurement on the 4th day of life) and the rSO₂ average rates on the left ($R=0.58$), and on the right ($R=0.52$).

Conclusions. Significant differences in the NIRS record scores of children groups with destructive hypoxic-ischemic changes in brain tissue and without destructive changes were observed (Max average rSO₂ value on the left during destructive lesions formation). Max average rSO₂ values were observed in both left- and right-sided monitoring and were associated with

установлено достовірних різниць реєстрації показувачів NIRS справа. Достовірні кореляційні зв'язи середньої сили були зафіксовані між показувачем швидкості кровотоку в вені Галена (вимірювання четвертих суток життя) і показувачами середніх rSO_2 зліва ($R = 0,58$), справа ($R = 0,52$)

Висновки. Існують достовірні різниці даних записів NIRS при терапевтичній гіпотермії груп дітей з деструктивними гіпоксическо-ішемічними змінами мозкової тканини і без деструктивних змін (більш високі середні значення rSO_2 при деструктивних ураженнях). Високі середні rSO_2 як ліво-, так і праволатерального моніторингу, корелювали з більш високою швидкістю церебрального венозного кровотоку за межами періоду гіпотермії.

Ключові слова: асфіксія; гіпоксическо-ішеміческа енцефалопатія; гіпотермія; нейросонографія; окольно-інфрачервона спектроскопія; новонароджені.

a higher rate of cerebral venous blood flow beyond hypothermia period.

Key words: Asphyxia; Hypoxic Ischemic Encephalopathy; Hypothermia; Neurosonography; Near-infrared Spectroscopy; Newborns.

Контактна інформація:

Соколова Катерина Юрївна
аспірант кафедри педіатрії та неонатології
Державного закладу «Дніпропетровська
медична академія Міністерства охорони
здоров'я України» (м. Дніпро, Україна).

Контактна адреса:
вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044,
Україна

Контактний телефон:
+38(067)9254403

e-mail: mschilddoc@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9045-2016

Контактная информация:

Соколова Екатерина Юрьевна
аспірант кафедри педіатрії 3 і
неонатології Государственного учреждения
«Днепропетровская медицинская академия
Министерства здравоохранения Украины» (г.
Днепр, Украина).

Контактный адрес:
ул. В. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044,
Украина

Контактный телефон:
+38(067)9254403

e-mail: mschilddoc@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9045-2016

Contact Information:

Kateryna Sokolova
Postgraduate student, Department of
Pediatrics 3 and Neonatology; State
Institution "Dnipropetrovsk medical academy
of the Ministry of Health of Ukraine" (Dnipro,
Ukraine)

Contact address:
V. Vernadskogo str., 9, Dnipro, 49044,
Ukraine

Phone: +38(067)9254403

e-mail: mschilddoc@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9045-2016

УДК: 616.717.11-007.51-053.1
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.5А.А. Данилов, В.Ф. Рыбальченко,
О.М. ГорбатюкРЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ШПРЕНГЕЛЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА
БОЛЬНЫХНациональная медицинская академия
последипломного образования имени П. Л. Шупика
МЗ Украины (г. Киев, Украина)**Резюме**

Актуальность. Несмотря на разработки, до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы, касающиеся эффективности оперативного лечения болезни Шпренгеля у детей старше 7-летнего возраста, устранение косметического дефекта, связанного с гипоплазией лопатки и укорочением надплечья, предупреждение неврологических нарушений, связанных с компрессией стволов плечевого сплетения.

Цель исследования: оценка эффективности хирургического лечения болезни Шпренгеля у пациентов различных возрастных групп, улучшение результатов хирургической коррекции высокого стояния лопатки.

Материалы и методы исследования. Проанализированы данные, полученные при лечении 14 больных с высоким стоянием лопатки. Для сравнительной оценки эффективности хирургического лечения выделено 2 группы пациентов: I группа – 6 (42, 8%) детей в возрасте от 4 до 8 лет; II группа – 8 (57,2 %) детей в возрасте от 9 до 16 лет. В плане обследования измерялось в градусах активное и пассивное отведение плеча, а также его ротация. На рентгенограммах обоих плечевых поясов измерялась длина надплечий, поперечные и продольные размеры тела лопатки. Определялись диаметры суставной поверхности и головки плеча.

Результаты исследования. Анализ клинических проявлений заболевания показал, что постановка диагноза у детей до 2 лет отмечена только в 2 (14,3 %) случаях с костной формой заболевания. У остальных больных деформация расценивалась как проявление сколиоза, аномалия развития шейного отдела позвоночника по типу Клиппель-Фейля, наличие шейных ребер, доброкачественной костной опухоли. Симптомом, на который обращали внимание родители, было ограничение отведения плеча. Все больные оперированы. Анализ результатов оперативного лечения двух групп пациентов показал, что в первой группе больных положение лопатки по нижнему ее углу соответствовало противоположной стороне. Имелась симметрия и по положению остей лопаток. У всех больных первой группы имелось укорочение надплечья за счет уменьшения поперечного размера лопатки, которое колебалось от 2,5 до 3 см в зависимости от возраста больного. Дальнейшее наблюдение на протяжении 2 лет показало, что в 5 (35,7 %) случаях разница в поперечном размере лопатки уменьшилась и составила 1,2-1,5 см. У больных второй группы поперечный размер лопатки до операции был уменьшен от 3,1 до 4,5 см, что зависело от формы болезни Шпренгеля. Через 6 месяцев после операции стояние лопатки по нижнему ее углу равнялось показателям здоровой половины туловища. Следовательно, сравнительный анализ анатомических данных в срок наблюдения после операции до 2 лет показал, что у больных первой возрастной группы прослеживалась тенденция улучшения показателей размеров лопатки и длины надплечья. Анализ функции плечевого сустава в виде отведения плеча показал, что у больных первой группы его среднее увеличение составило 700, в то время как у больных второй группы только 500.

Выводы. Оперативное лечение высокого стояния лопатки дает положительный результат у детей старше 7-8 лет в виде устранения косметического дефекта и некоторого улучшения объема движений в плечевом суставе. У детей младшей возрастной группы функциональные показатели лучше, однако, возможно отставание роста лопатки и укорочение надплечья. При наличии резкого укорочения надплечья после низведения лопатки возможна его коррекция посредством удлинения ости методом остеотомии и замещения дефекта костным аллотрансплантатом.

Ключевые слова: дети; болезнь Шпренгеля; диагностика; хирургическое лечение.

Вступление

Болезнь Шпренгеля – это врожденный порок развития опорно-двигательного аппарата, который характеризуется высоким стоянием лопатки [2]. Причиной аномалии является нарушение эмбриогенеза на 5 неделе жизни эмбриона, препятствующего опущению лопатки [1].

Впервые данный порок развития описан германским хирургом Otto Gerhard Karl Sprengel (1852-1915), который в 1891 году опубликовал четыре наблюдения [8]. Ряд исследователей указывают на генетическую передачу порока развития. Так Gottesleben (1927) наблюдал 9 случаев у 6 братьев и сестер 3 поколений семьи с передачей от мужчины

к мужчине. Schwarzweller (1937) обнаружил 2 пораженных сибса в 2 из 9 семей. У одного из них, у отца была легкая степень высокого стояния лопатки. Hodgson и Chiu (1981) описали семью с передачей деформации Шпренгеля в сочетании с расщелиной неба через 3 последующих поколения (бабушка, сын и внучка). У прадеда была только деформация Шпренгеля. У некоторых из пострадавших был обнаружен синдром Клиппеля-Фейля. Таким образом, вероятно, существует простая часть случаев [7].

В результате врожденного патологического процесса одна из лопаток располагается выше другой, поворачивается вокруг саггитальной оси, нижний угол приближается к позвоночнику, а

наружный край смещается вниз [3]. Лопатка отстаёт в росте, наблюдается аплазия мышц плечевого пояса, гипоплазия суставной впадины. Патология в большинстве случаев сочетается с аномалией развития позвоночника в виде незаращения дужек шейных позвонков, их конкреценцией [1, 6]. Выделяют мышечную (мягкотканную) и костную формы заболевания. При первой фактором, обуславливающим неправильное положение лопатки, является гипоплазия или даже аплазия мышц плечевого пояса, прежде всего ромбовидных и мышц, поднимающих лопатку. Костная форма, наряду с поражением мышечного компонента, сопровождается формированием костных синостозов с позвоночником или ребрами (омовертебральные кости) [1, 2, 4]. Классические проявления болезни Шпренгеля, кроме неправильного положения лопатки, сопровождаются функциональными нарушениями в виде ограничения отведения плеча. Феномен заключается в наклоне суставной впадины лопатки вниз, ее ротацией и гипоплазией [4, 6, 7].

Диагностика заболевания у детей старшей возрастной группы или тяжелой степени заболевания не представляет трудностей, однако у детей до 3 лет и с легкой степенью патологии распознавание сопровождается определенными трудностями [3]. Поэтому для уточнения диагноза, кроме исследования функциональных нарушений плечевого сустава, рекомендуется проводить рентгенографию плечевого пояса с целью сравнительного измерения высоты стояния обеих лопаток. Некоторые авторы рекомендуют добавлять к обследованию пациентов компьютерную томографию [6]. Учитывая, что часто порок развития сопровождается атипичным ростом волос в проекции нижнего угла лопатки, некоторые авторы рекомендуют данную зону отмечать металлическим маркером и на рентгенограммах определять положение лопатки. Данный прием нашел широкое применение у детей в возрасте до 2 лет [3].

Несмотря на то, что с момента описания болезни Шпренгеля прошло 128 лет, в литературе и сегодня присутствуют разные классификации. Так, Cavendish (1952) выделяет 4 класса порока развития:

I класс - наблюдается очень легкая деформация, при укрытии одежды уродство почти незаметно;

II класс - уродство умеренно выраженное, но верхнемедиальная часть лопатки образует выпуклость;

III класс - умеренная деформация с видимым возвышением пораженного плеча на 2-5 см;

IV класс - определяется тяжелая деформация с подъемом пораженного плеча более, чем на 5 см, сопровождаемая перекошенностью шеи [11].

Однако данная классификация не учитывает степень функциональных нарушений плечевого пояса.

На основании рентгенологических данных Rigault (2010) выделяет три степени смещения лопатки [10]:

I степень - нижнемедиальный угол лопатки ниже T2, но выше поперечного отростка T4;

II степень - указанный угол расположен между поперечными отростками C5 и T2;

III степень - угол расположен выше поперечного отростка C5.

Наиболее точно отражает тяжесть заболевания классификация, в которой в качестве критериев оценки предлагается определять уровень смещения лопатки и степень ограничения отведения плеча. При легкой степени лопатка смещается вверх на 2 см, а отведение плеча возможно до 1600 и выше. Средняя степень характеризуется смещением лопатки от 2 до 5 см, угол отведения - от 1200 до 1600. Тяжелая степень патологии сопровождается смещением лопатки более 5 см, угол отведения составляет менее 1200. Метод не всегда достоверный из-за изменения цифровых значений у детей различных возрастных групп. Кроме того, методика не позволяет определить величину ротации лопатки в сагиттальной плоскости.

Консервативное лечение заболевания малоэффективно, поэтому основным методом лечения является оперативное. Разночтения имеются в возрастных показаниях. Некоторые авторы считают, что у детей до 3 лет не следует применять хирургическое лечение из-за технических сложностей, поэтому оптимальным возрастом считают возраст после трех лет. Отмечается, что оперативное лечение больных старше 6 лет малоэффективно [2, 4]. Однако, по нашим данным, у детей младшей возрастной группы легкая степень мышечной формы болезни Шпренгеля довольно часто не распознается. В процессе роста ребенка деформация увеличивается, что становится поводом для обследования больного и постановки правильного диагноза.

Предложено множество оперативных вмешательств. Так, при мягкотканной форме заболевания широкое распространение нашла операция ПУТТИ, заключающаяся в мобилизации лопатки посредством пересечения трапециевидной, ромбовидной и мышцы, поднимающей лопатку, устранении ротации лопатки и ее низведении. Фиксировать лопатку предлагается к мышечному массиву или ребру [1]. Большинство авторов отмечали, что метод малоэффективен при костной форме болезни Шпренгеля и при тяжелых ее степенях [3, 4]. При наличии тяжелой степени болезни Шпренгеля, ее костной форме, низведение лопатки в необходимых пределах сопровождается техническими сложностями и большой вероятностью компрессии нервных стволов плечевого пояса между I ребром и ключицей. Для предупреждения неврологических осложнений и достижения косметического эффекта Кениг производил продольную остеотомию лопатки, низводил ее латеральную часть с последующей фиксацией проволочными швами к медиальному фрагменту. Также для достижения хорошего косметического эффекта предлагается резекция надостной части лопатки [5]. Однако при всех вышеописанных методиках отрицательным моментом является частое сдавливание стволов плечевого сплетения сухожилиями мышц, прикрепляющихся к клювовидному отростку. Для профилактики осложнения предлагается остеотомия ключицы в средней трети или клювовидного отростка [1, 2, 3, 5]. Для восстановления отведения плеча предлагается также производить остеотомию в области шейки лопатки с изменением позиции ее суставной поверхности [4].

Таким образом, до настоящего времени

остаются дискуссионными вопросы, касающиеся эффективности оперативного лечения болезни Шпренгеля у детей старше 7-летнего возраста, устранение косметического дефекта, связанного с гипоплазией лопатки и укорочением надплечья, предупреждение неврологических нарушений, связанных с компрессией стволов плечевого сплетения.

Цель исследования: оценка эффективности хирургического лечения болезни Шпренгеля у пациентов различных возрастных групп, улучшение результатов хирургической коррекции высокого состояния лопатки.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные, полученные при лечении 14 больных с высоким стоянием лопатки. Для сравнительной оценки эффективности проведенных хирургических вмешательств в зависимости от возраста выделено 2 группы пациентов:

I группа – 6 (42,8 %) детей в возрасте от 4 до 8 лет;

II группа – 8 (57,2 %) детей в возрасте от 9 до 16 лет.

В первой группе у 3 детей была костная форма тяжелой степени, у остальных – мягкотканная форма средней степени тяжести. Во второй группе в 2 (14,3 %) случаях имела костная форма тяжелой степени, у 6 больных – мягкотканная форма средней степени тяжести. У 7 (50,0 %) больных обеих групп имелся порок развития шейного отдела позвоночника в виде незаращения дужек С6 - С7 позвонков (6 случаев, 42,8 %) и конкреценции на уровне С5 - С7 (1 больной).

Измерялось в градусах активное и пассивное отведение плеча, а также его ротация. По проекции ости лопатки определялись их разница в положении в сантиметрах, а также сравнивалась длина надплечий. По положению внутреннего края лопатки изучалась степень ее ротации и угол наклона суставной впадины. Для этого проводилась условная линия по проекции медиального края лопатки и вторая по проекции остистых отростков шейного и грудного отделов позвоночника. По пересечению линий определялся угол ротации лопатки и соответственно степень наклона суставной поверхности.

На рентгенограммах обоих плечевых поясов измерялась длина надплечий, поперечные и продольные размеры тела лопатки. Определялись диаметры суставной поверхности и головки плеча.

Статья написана с учетом существующих этических норм и стандартов по проведению клинических исследований.

В работе использованы общепринятые методы статистической обработки данных медико-биологических исследований. Цифровой материал представлен в абсолютных величинах и в процентном соотношении.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических проявлений заболевания показал, что постановка диагноза у детей до 2 лет отмечена только в 2 (14,3 %) случаях с костной формой заболевания. У остальных больных деформация расценивалась как

проявление сколиоза, аномалия развития шейного отдела позвоночника по типу Клиппель-Фейля, наличие шейных ребер, доброкачественной костной опухоли (при наличии омовертебральной кости) (рис.1). Симптомом, на который в первую очередь обращали внимание родители больного, было ограничение отведения плеча. Сравнительный анализ клинических и рентгенологических показателей у больных обеих групп показал, что длина надплечья в возрастном периоде до 7 лет на стороне поражения была короче на $2,5 \pm 0,3$ см, а у детей старшего возраста разница составляла $3,8 \pm 0,7$ см. Укорочение составило в среднем 1,5 см. Однако, в одном случае разница в размерах надплечий у больного 7 лет достигала 4,1 см. У данного больного имела костная форма заболевания и наличие 2 омовертебральных костей (одна в шейном отделе, вторая на уровне Th2), которые замедляли рост лопатки. Разница поперечных размеров лопатки колебалась от 1,0 до 2 см у больных первой группы и от 1,5 до 3 см у пациентов второй группы. Продольный размер лопатки был короче от 2 до 5 см в первой и от 3 до 6 см во второй группе наблюдения. Таким образом, рост лопатки был замедлен как при мягкотканной, так и при костной формах болезни Шпренгеля. Однако, при последней рост лопатки замедляется в большей степени из-за наличия омовертебральных костей. Сравнение диаметров суставных поверхностей лопаток и головок плеча показал уменьшение значений соответственно на 15 % и 10 % у больных первой группы и на 24 % и 16 % - во второй. Отмечено изменение формы суставной поверхности в виде ее уплощения и гипотрофии нижнего полюса. Причем изменение в большей степени проявлялись у детей старшей возрастной группы. Сравнительная оценка угла ротации лопатки и, соответственно, угла наклона суставной впадины показала отсутствие изменений показателей в процессе роста ребенка, т.е. среднее значение в первой группе составило 28-300, во второй – 27-350. Следовательно, позиция лопатки не изменялась в сагиттальной плоскости по мере роста больного и, соответственно, тенденция ухудшения объема движений в плечевом суставе отсутствовала.

При мягкотканной форме болезни Шпренгеля применялся модифицированный метод Путти. Проводился окаймляющий разрез по проекции медиального края лопатки с переходом на верхний край. Послойно выделялась трапецевидная и ромбовидные мышцы, после чего пересекались. В области верхнего края лопатки мобилизовалась мышца, поднимающая лопатку, и также пересекалась. Задняя поверхность лопатки мобилизовалась посредством поднадкостничной отслойки подлопаточной мышцы. В случаях смещения лопатки до 3 см данного приема было достаточно, чтобы развернуть и низвести лопатку. Из дополнительного разреза, поднадкостнично выделалось VII ребро, затем по проекции нижнего угла лопатки между трапецевидной мышцей и ребрами формировался промежуток, в который помещался нижний угол лопатки с его фиксацией к ребру проволокой или лавсановой лентой. К местам прикрепления пересеченных мышц пришивались ромбовидные мышцы. Восстанавливалась трапецевидная мышца, свободные края которой пришивались кости и задней поверхности лопатки.

Мышца, поднимающая лопатку, швами фиксировалась к ее верхнему краю. Рана послойно зашивалась, при необходимости ставились дренажи. Гипсовая торокобрахиальная повязка в позе голосующего сроком на 3-4 недели (рис. 2 и 3). После снятия иммобилизации назначалась разработка движений в плечевом суставе, физиотерапия. Фиксирующий лопатку материал удалялся через 4-6 месяцев.

При костной форме болезни Шпренгеля из описанного выше доступа выделялись и резецировались омовертебральные кости. По нашим наблюдениям они, как правило, располагались в верхнем крае лопатки, соединяя ее с поперечными отростками III-V шейных позвонков и в области ее наружного края, соединяя с II-III ребрами. Во всех случаях при костной форме наблюдалась гипоплазия ромбовидных мышц и наличие фиброзных тяжей, соединяющих внутреннюю поверхность лопатки с ребрами или остистыми отростками грудных позвонков. После мобилизации верхнего края производилась его резекция на протяжении 1-1,5 см до вырезки лопатки. Последняя, посредством окаймляющей остеотомии, мобилизовалась вместе с сосудами. Выделялось от окружающих тканей основание клювовидного отростка, проводился защитник и долотом производилась его остеотомия. Лопатка ротировалась, низводилась и фиксировалась к ребру по вышеописанной методике. В двух случаях у больных в возрасте 12 и 15 лет вследствие деформации реберной поверхности лопатки была проведена дополнительная фиксация внутреннего края к остистым отросткам T4-T5 позвонков. Восстановление пересеченных мышц по описанной выше методике. Иммобилизация гипсовой повязкой в течение 3-4 недель с последующей реабилитацией, направленной на восстановление движений в плечевом суставе. Удаление швов, фиксирующих лопатку, через 4-6 месяцев.

Сравнительный анализ результатов оперативного лечения двух групп пациентов показал, что в первой группе больных положение лопатки по нижнему ее

углу соответствовало противоположной стороне. Имелась симметрия и по положению остей лопаток. У всех больных первой группы имелось укорочение надплечья за счет уменьшения поперечного размера лопатки, которое колебалось от 2,5 до 3 см в зависимости от возраста больного. Наибольшая асимметрия отмечалась у больных в возрасте 5-6 лет. Дальнейшее наблюдение на протяжении 2 лет показало, что в 5 случаях разница в поперечном размере лопатки уменьшилась и составляла 1,2-1,5 см. У одного больного она увеличилась на 2,7 см с сокращением надплечья, по сравнению со здоровым, на 4,8 см. С целью сокращения асимметрии произведена остеотомия ости в области перехода ее в акромиальный отросток с последующей дистракцией в области остеотомии, замещением дефекта костным аллотрансплантантом и фиксацией последнего биодеградирующим болтом/

Поперечный размер лопатки у больных второй группы до операции был уменьшен от 2,5 до 3,5 см, и зависел от формы болезни Шпренгеля. Через 6 месяцев после операции стояние лопатки по нижнему ее углу равнялось показателям здоровой половины туловища. Однако поперечный размер лопатки не увеличивался. Асимметрия показателей сохранялась на протяжении 2 лет наблюдения. Длина надплечья также была меньше на протяжении всего срока наблюдения, однако в 4 случаях асимметрия сократилась преимущественно за счет роста акромиального отростка. Следовательно, сравнительный анализ анатомических данных в срок наблюдения после операции до 2 лет показал, что у больных первой возрастной группы прослеживалась тенденция улучшения показателей размеров лопатки и длины надплечья. Только у одного больного (16,6%) отмечено увеличение асимметрии. Причиной, на наш взгляд, являлась тяжелая степень костной формы патологии, наличие нескольких омовертебральных костей, резекция которых привела к повреждению ростков зон лопатки (рис. 4).



Рис.1. Больная М.14 лет. Костная форма болезни Шпренгеля. Омовертебральная кость симулирует костную опухоль



Рис.2. Больная Т. 15 лет. Костная форма болезни Шпренгеля 2 степени. Вид до операции



Рис.3. Больная Т. 15 лет. Вид после операции

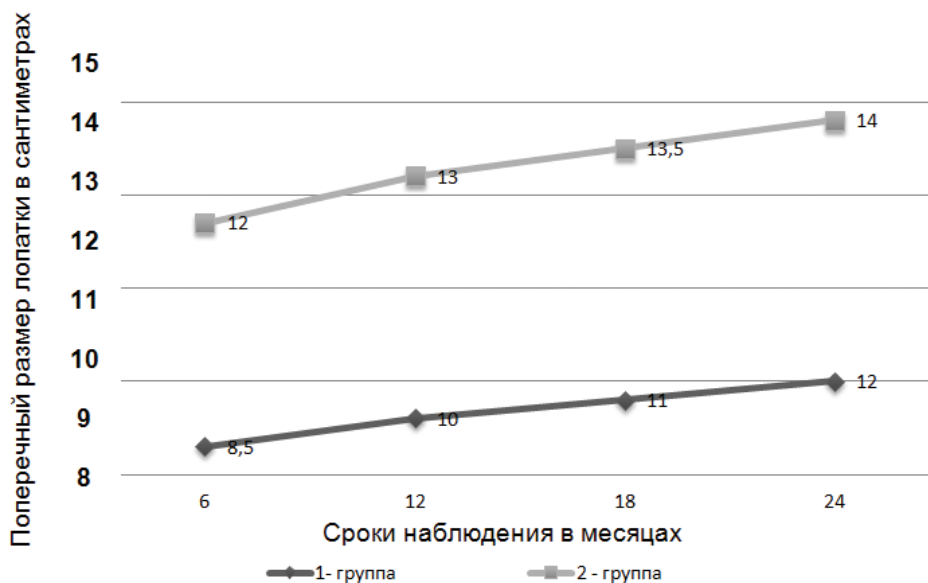


Рис. 4. Показатели средних размеров поперечного среза лопатки в зависимости от срока после операции

Анализ функции плечевого сустава в виде отведения плеча показал (рис. 5), что у больных первой группы его среднее увеличение составило до 700, в то время, как у больных второй группы, только 500.

Следовательно, низведение лопатки до физиологических пределов удалось достичь в обеих группах больных. Однако, по мере роста сокращалась асимметрия поперечного разреза лопатки у больных первой группы, во второй группе показатели сохранялись практически в прежних пределах на протяжении всего срока наблюдения. Разница размеров надплечья на протяжении указанного срока была больше у больных 1 возрастной группы, однако функциональные показатели после операции были лучше у детей второй группы. Данный феномен объясняется прежде всего повреждением зон роста лопатки во время ее мобилизации, а также снижением показателей кровотока. В то же время функциональные показатели у больных первой группы были лучше за счет

мобильности сумочно-связочного аппарата плечевого сустава и меньшей деформации суставной впадины. У больных второй группы, наряду с увеличением наклона впадины вследствие ротации лопатки, имелась ретракция зоны Риделя капсулы (ее нижней зоны), что также влияло на амплитуду движения в суставе.

На наш взгляд даже остетомия шейки лопатки с целью изменения позиции суставной поверхности вряд ли могла улучшить мобильность плеча. На основании вышеизложенного можно сказать, что у детей старше 7-8 летнего возраста оперативное лечение болезни Шпренгеля, даже тяжелой степени, позволяет устранить косметический дефект и улучшить функциональные показатели плечевого сустава в пределах 500. У детей младшей возрастной группы отведение плеча возможно в большем объеме, однако не исключены такие негативные последствия, как отставание в росте лопатки и, как следствие, укорочение надплечья.

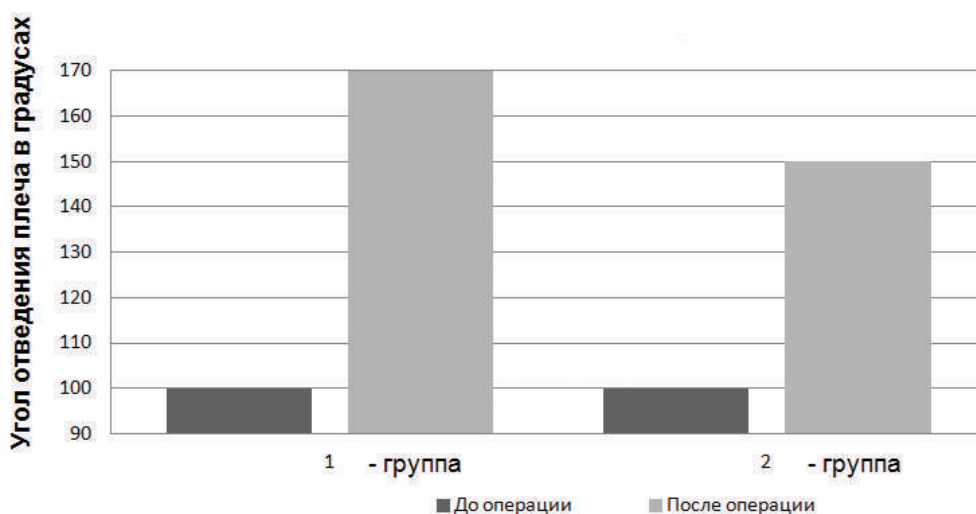


Рис. 5. Амплитуда отведения плеча в зависимости от срока наблюдения

Выводы

1. Оперативное лечение высокого стояния лопатки дает положительный результат у детей старше 7-8 лет в виде устранения косметического дефекта и некоторого улучшения объема движений в плечевом суставе. У детей младшей возрастной группы функциональные показатели лучше, однако, возможно отставание роста лопатки и укорочение надплечья.

2. При наличии резкого укорочения надплечья после низведения лопатки возможна его коррекция посредством удлинения ости посредством остеотомии, дистракции и замещения дефекта

костным аллотрансплантатом.

Перспективы дальнейших исследований – накопление клинического опыта в диагностике и лечении болезни Шпренгеля у детей.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с данным исследованием.

Источник финансирования: самофинансирование.

Література

1. Андрианов ВЛ, Дедова ВД, Колядицкий ВГ, Кузьменко ВВ. Врожденные деформации верхних конечностей. Москва: Медицина; 1972. 102 с. Болезнь Шпренгеля – высокое стояние лопатки. с.75-98.
2. Веселовский ЮА. Болезнь Шпренгеля. Анатомо-физиологическое и клиническое обоснование метода оперативного лечения [автореферат] Ростов-на-Дону; 1973. 19 с.
3. Колчин ДВ. Ранняя диагностика врожденного высокого стояния лопатки. Хирургия позвоночника. 2009;1:69-75.
4. Поздеев АА. Оперативное лечение тяжелых форм врожденного высокого стояния лопатки у детей. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2006;165(1):56-61.
5. Chapman MW, James MA, editors. Chapman's Comprehensive Orthopaedic Surgery: Four Volume Set. 4th ed. Hardcover; 2018. 5807p.
6. Cho T-J, Choi IH, Chung CY, Hwang JK. The sprengel deformity. Morphometric analysis using 3D-CT and Its clinical relevance. J Bone Joint Surg Br. 2000;82(5):711-8. doi: 10.1302/0301-620x.82b5.10389
7. Farsetti P, Weinstein S, Caterini R, De Maio F, Ippolito E. Sprengel's deformity: Long-Term follow-up study of 22 cases. J Pediatr Orthop B. 2003;12(3):202-10. doi: 10.1097/01.bpb.0000049568.52224.1e
8. Thacker MM. Sprengel Deformity. Medscape. Orthopedic Surgery [Internet]. 2018 [update 2018 Oct 1; cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1242896-overview>
9. Kabbani AA, Trajcevska E. Sprengel Deformity. Radiopaedia [Internet]. [cited 2019 Oct 15]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/sprengel-deformity>
10. Wada A, Nakamura T, Fujii T, Takamura K, Yanagida H, Yamaguchi T, et al. Sprengel deformity: morphometric assessment and surgical treatment by the modified green procedure. J Pediatr Orthop. 2014;34(1):55-62. doi: 10.1097/BPO.0b013e318288b407.
11. Cavendish ME. Congenital elevation of the scapula. J Bone Joint Surg Br. 1972;54(3):395-408.

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ШПРЕНГЕЛЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ ХВОРИХ

О.А. Данилов, В.Ф. Рибальченко, О.М. Горбатюк

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

Резюме

Актуальність. Незважаючи на розробки, до теперішнього часу залишаються дискусійними питання, що стосуються ефективності оперативного лікування хвороби Шпренгеля у дітей старше 7-річного віку, усунення косметичного дефекту, пов'язаного з гіпоплазією лопатки і укороченням надпліччя, попередження неврологічних порушень, пов'язаних з компресією стовбурів плечового сплетіння.

Мета роботи: оцінка ефективності хірургічного лікування хвороби Шпренгеля у пацієнтів різних вікових груп, поліпшення результатів хірургічної корекції високого стану лопатки.

Матеріали і методи дослідження. Проаналізовано дані, отримані при лікуванні 14 хворих з високим стоянням лопатки. Для порівняльної оцінки ефективності хірургічного лікування виділено 2 групи пацієнтів: I група – 6 (42,8 %) дітей у віці від 4 до 8 років; II група – 8 (57,2 %) дітей у віці від 9 до 16 років. У плані обстеження вимірювалося в

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF SPRENGEL'S DEFORMITY DEPENDING ON THE PATIENTS' AGE

A.A. Danilov, V.F. Rybalchenko, O.M. Gorbatyuk

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Summary

Introduction. Despite the developments, up to now, such questions as the effectiveness of surgical treatment of Sprengel's deformity in children older than 7 years; elimination of the cosmetic defect caused by scapular hypoplasia and shoulder girdle shortening; and prevention of neurological disorders caused by the brachial plexus compression remain debatable.

Objective. Effectiveness evaluation of surgical treatment of Sprengel's deformity in patients of various age groups, and the improvement of the results of surgical correction of high scapula.

Materials and methods. Treatment data of 14 patients with high scapula were analyzed. To compare the effectiveness evaluation of surgical treatment, patients were divided into 2 groups: I group - 6 children (42.8 %) aged 4 to 8 years; II group - 8 children (57.2 %) aged 9 to 16 years. During examination, the active and passive shoulder abduction alongside with its rotation was measured in degrees. Shoulder girdles length and the size of transverse and longitudinal scapula bodies

градусах активне і пасивне відведення плеча, а також його ротація. На рентгенограмах обох плечових поясів вимірювалася довжина надпліччій, поперечні і поздовжні розміри тіла лопатки. Визначалися діаметри суглобової поверхні і головки плеча.

Результати дослідження. Аналіз клінічних проявів захворювання показав, що постановка діагнозу у дітей до 2 років відзначена тільки у 2 (14,3 %) випадках з кістковою формою захворювання. У решти хворих деформація розцінювалася як прояв сколіозу, аномалія розвитку шийного відділу хребта за типом Кліннел-Фейля, наявність шийних ребер, доброякісної кісткової пухлини. Симптомом, на який звертали увагу батьки, було обмеження відведення плеча. Всі хворі оперовані. Аналіз результатів оперативного лікування двох груп пацієнтів показав, що в першій групі хворих положення лопатки по нижньому кутку відповідало протилежному боку. Була симетрія й відповідно положенню остей лопаток. У всіх хворих першої групи було вкорочення надпліччя за рахунок зменшення поперечного розміру лопатки, яке коливалося від 2,5 до 3 см залежно від віку хворого. Подальше спостереження протягом 2 років показало, що у 5 (35,7 %) випадках різниця в поперечному розмірі лопатки зменшилася і становила 1,2-1,5 см. У хворих другої групи поперечний розмір лопатки до операції був зменшений від 3,1 до 4,5 см, що залежало від форми хвороби Шпренгеля. Через 6 місяців після операції стояння лопатки по нижньому кутку дорівнювало показникам здорової половини тулуба. Отже, порівняльний аналіз анатомічних даних у загальному не змінився після операції до 2 років, і показав, що у хворих першої вікової групи простежувалася тенденція щодо поліпшення показників розмірів лопатки і довжини надпліччя. Аналіз функції плечового суглоба у вигляді відведення плеча показав, що у хворих першої групи його середнє збільшення склало 700, у той час як у хворих другої групи – тільки 500.

Висновки. Оперативне лікування високого стану лопатки дає позитивний результат у дітей старше 7-8 років у вигляді усунення косметичного дефекту і деякого поліпшення обсягу рухів в плечовому суглобі. У дітей молодшої вікової групи функціональні показники кращі, проте можливо відставання росту лопатки і вкорочення надпліччя. При наявності різкого вкорочення надпліччя після зведення лопатки можлива його корекція за допомогою подовження ості методом остеотомії й заміщення дефекту кістковим алотрансплантатом.

Ключові слова: діти; хвороба Шпренгеля; діагностика; хірургічне лікування.

were measured in the radiographs of both shoulders. Diameters of the articular surface and the head of the shoulder were determined.

Results. Analysis of the clinical manifestations of the disease showed that diagnosis in children under 2 years of age was noted only in 2 (14.3 %) cases with a bone form of the disease. Deformity in other patients was regarded as a manifestation of scoliosis, an anomaly in the development of the cervical spine according to the Clinnel-Feil type, the presence of cervical ribs, and a benign bone tumor. Restriction of shoulder abduction was a symptom that drew parents' attention. All patients underwent surgery. Analysis of the results of surgical treatment of two groups of patients showed that the scapula position along its lower corner corresponded to the opposite side in the first group of patients. There was symmetry in the position of the spine of the scapula. All patients of the first group had shortening of the shoulder girdle due to the decrease of scapula lateral size, which ranged from 2.5 to 3 cm, depending on the age of the patient. Further observation over the next 2 years showed that the difference in the scapula transverse size decreased to 1.2-1.5 cm in 5 (35.7 %) cases. Scapula transverse size before surgery was reduced from 3.1 up to 4.5 cm. in patients of the second group, depending on the form of Sprengel's deformity. 6 months after the operation, scapula position in its lower corner was equal to the indices of a healthy half of the body. Therefore, a comparative analysis of the anatomical data during the follow-up period after surgery up to 2 years showed that patients of the first age group had a tendency to improve indicators of scapular size and shoulder length. Analysis of the shoulder joint function in the form of shoulder abduction showed that its average increase was 700 in patients of the first group, and only 500 in patients of the second group.

Conclusions. Surgical treatment of high scapula gives a positive result in children older than 7-8 years in the form of cosmetic defect elimination and some improvement in the range of shoulder joint motion. Functional indicators in children of a younger age group are better, however, lagging in scapula growth and shortening of the shoulder girdle is possible. Sharp shortening of the shoulder girdle while pulling shoulders back can be corrected by lengthening the spine of the scapula with the help of osteotomy method and replacing the defect with a bone allograft.

Keywords: Children; Sprengel's Deformity; Diagnosis; Surgical Treatment.

Контактна інформація:

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

Контактна адреса:

Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л.
Шупика, кафедра дитячої хірургії, вул.
Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон:

+38 (050) 382 06 41

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

ORCID ID:

<http://orcid.org/0000-0002-1472-5737>

Scopus Author ID:

[https://www.scopus.com/authid/detail.
uri?authorid=6602182209](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6602182209)

Контактная информация:

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

Контактный адрес:

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.
Л. Шупика, кафедра детской хирургии, ул.
Дорогожичская, 9; г. Киев, 04112, Украина.

Контактный телефон:

+38 (050) 382 06 41

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

ORCID ID:

<http://orcid.org/0000-0002-1472-5737>

Scopus Author ID:

[https://www.scopus.com/authid/detail.
uri?authorid=6602182209](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6602182209)

Contact Information:

Olga Gorbatyuk

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

Contact address:

Shupyk National Medical Academy of
Postgraduate Education, Department of
Neonatology, Dorogozhitska str., 9; Kyiv,
04112, Ukraine.

Phone:

+38 (050) 382 06 41

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

ORCID ID:

<http://orcid.org/0000-0002-1472-5737>

Scopus Author ID:

[https://www.scopus.com/authid/detail.
uri?authorid=6602182209](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6602182209)

© А.А. Данилов, В.Ф. Рибальченко, О.М. Горбатюк, 2020

© А.А. Danilov, V.F. Rybalchenko, O.M. Gorbatyuk, 2020

Надійшло до редакції 15.12.2019 р.
Підписано до друку 10.02.2020 р.

УДК: 618.34 – 022
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.6ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ
ІЗ ПОЛІГІДРАМНІОНОМ*А.В. Семеняк, О.А. Андрієць,
І.Р. Ніцович, С.В. Коляндрицька,
Л.В. Хрикова*Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)**Резюме**

Вступ. Лікування полігідрамніону, як наслідку інфекційного процесу, є складним завданням, оскільки вимагає термінових результатів. У випадку нечутливості умовно патогенної чи патогенної мікрофлори або наявності вірусів, зволікання у лікуванні може призвести до внутрішньоутробного інфікування плоду.

Мета дослідження. Оцінити ефективність лікування полігідрамніону вірусного генезу.

Матеріали та методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне обстеження та лікування 60 вагітних із полігідрамніоном та наявністю в анамнезі гострого респіраторного вірусного захворювання або виділено вірус простого герпесу.

Методи дослідження, які застосовувалися, – зовнішнє акушерське обстеження, УЗД, мікроскопічний, бактеріологічний, імунофлуоресцентний, імуноферментний.

Результати дослідження. Вагітних розділено на дві підгрупи: у першій підгрупі одразу призначалися імунокорегуючі противірусні препарати (n=30), у другій – антибактеріальні препарати, які виявилися неефективними, що було причиною проведення змін у лікуванні (n=30). Для лікування використано імунокорегуючий препарат флавоноїдних глікозидів в дозі 12 крапель двічі на добу per os за 10-15 хвилин до прийому їжі. Через 7-10 днів застосування препарату у 67 % вагітних прояви полігідрамніону зменшилися, через 14 днів у 87 % вагітних не було ознак полігідрамніону.

Висновки. Патогенетичне лікування полігідрамніону вірусного генезу шляхом застосування імунокорегуючих противірусних препаратів є безпечним високоефективним методом лікування, оскільки, призводить до одужання у 87 % впродовж 10-14 днів, у решти випадків – до позитивної динаміки, що потребує тривалішого лікування.

Ключові слова: полігідрамніон; багатоводдя.

Вступ

Серед патології амніотичної рідини виділяють збільшення її кількості – полігідрамніон (багатоводдя) і, відповідно, зменшення – олігогідрамніон (маловоддя). Полігідрамніон визначається у випадку збільшення об'єму амніотичної рідини більше 1500 мл, олігогідрамніон – при її зменшенні менше 500 мл.

Амніотична рідина після 20 тижнів складається переважно з плодової сечі, тому об'єм залежить від виділення сечі, заковтування вод та їх засвоєння. Кількість вод у нормі зростає з терміном вагітності, при цьому найбільша кількість вод спостерігається у терміні 24-36 тижнів.

Кількість амніотичної рідини, з одного боку, є маркером стану плода, з іншого, може спричинити ряд ускладнень вагітності, зокрема, передчасні пологи, неправильні положення плода, передчасний розрив плодових оболонок, дискомфорт у матері, спричинений перерозтягненням матки (біль, задуха, порушення серцевої діяльності та ін.), що потребує проведення як патогенетичного, так і симптоматичного лікування.

Основними причинами полігідрамніону є зростання виділення плодової сечі при цукровому діабеті у матері, синдромі фето-фетальної трансфузії (реципієнт), набряку плода, зазвичай, в результаті імунного конфлікту, при порушенні заковтування та засвоєння амніотичної рідини, у зв'язку з порушенням прохідності шлунково-кишкового тракту (езофагогастроуденальна

атрезія, трахеоезофагофістула), вадах розвитку нервової та м'язевої системи (міотонічна дистрофія, аненцефалія) чи іншими рідкісними вадами розвитку чи синдромами (обтурація обличчя). Зазначене діагностується за допомогою додаткових методів обстеження та потребує, відповідно до причини, певних особливостей при веденні вагітності чи лікування. Також виділяють ідіопатичний полігідрамніон, який, зазвичай, є безсимптомним. Однак, найчастішою причиною полігідрамніону залишається підвищення секреторної функції амніону, спричинене гострою чи хронічною бактеріальною інфекцією [5].

Пренатальна діагностика проводиться за допомогою зовнішнього акушерського обстеження при вираженому полігідрамніоні та УЗД. Наявність полігідрамніону за допомогою УЗД визначається шляхом вимірювання розміру максимально вільної кишені та вирахування індексу амніотичної рідини, також визначаються ехографічні критерії материнсько-плодового інфікування. Специфічними ультразвуковими ознаками внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) є полігідрамніон, збільшення розмірів живота, гепатоспленомегалія, асцит, пієлоектазія, гіперехогенні вclusions в паренхіматозних органах, потовщення та кальцифікати стінки кишки та між петлями кишок, різко розширені петлі кишок з ехонегативним вмістом та ехопозитивними вclusions, аркоподібні ехокомплекси, асцит – при інфекції

бактеріальної етіології. Включення в печінці, разом зі збільшенням її та селезінки, наявністю гідротораксу, полісерозиту, помірного гідроамніону визначаються більше як ехографічний маркер ВУІ вірусної етіології.

Специфічність ехографічного зображення складає 50-60 %, проте до 90 % відповідає тяжкості інфекційного ураження плода, проявами якого є глибоке пошкодження печінки, селезінки та кишечника плода, тому ехографічні критерії материнсько-плодового інфікування можуть бути маркерами діагностики ВУІ плода з подальшими ускладненнями, - як для самого плода, так і для новонародженого. У процесі патогенетичного лікування можна визначити позитивний ефект стану плода та компенсацію материнсько-плодових відносин за допомогою УЗД діагностики та доплерометрії.

Лікування полігідрамніону, як наслідку інфекційного процесу, є складним завданням, оскільки вимагає термінових результатів. У випадку нечутливості умовно патогенної чи патогенної мікрофлори, вірусів, зволікання у лікуванні може призвести до прогресування процесу [5].

Лікування потребує специфічної антибактеріальної терапії, яка призначається у відповідності з отриманими результатами бактеріоскопічного, бактеріологічного, імунофлуоресцентного та імуноферментного методів дослідження. Навіть при такому підході лікування не завжди є ефективним, оскільки мікрофлора піхви може відрізнитися від мікрофлори верхніх жіночих статевих органів і порожнини матки, тому призначаються антибактеріальні препарати широкого спектру дії [3, 4, 6, 7]. У випадку вірусного інфікування антибіотики є неефективними. Внутрішньоутробне інфікування вірусами є, скоріш, діагнозом виключення, коли антибактеріальна терапія є неефективною при відсутності інших причин полігідрамніону.

Спрогнозувати неефективність антибактеріальної терапії можна, виходячи із результатів бактеріоскопічного, бактеріологічного, імунофлуоресцентного, імуноферментного досліджень, коли не виявлено патогенну мікрофлору чи умовно патогенну мікрофлору при наявності полігідрамніону та специфічних УЗД критеріїв ВУІ чи антитіл до вірусів, тому важливим для негайного призначення протівірусної терапії є анамнестичні дані з перенесенням вірусної інфекції чи безпосереднє виявлення вірусів.

Мета

Оцінити ефективність лікування полігідрамніону вірусного генезу.

Матеріал і методи дослідження

Проведено клініко-лабораторне обстеження та лікування 60 вагітних із полігідрамніоном (основна група), чому передувало наявність гострого респіраторного вірусного захворювання або виділено вірус простого герпесу та 20 здорових вагітних, що становили контрольну групу. Термін вагітності у обох групах складав 22-34 тижні.

Діагностика полігідрамніону проводилася за допомогою зовнішнього акушерського обстеження,

що підтверджувалося при проведенні УЗД. При УЗД вимірювався розмір максимально вільної кишені та вираховувався індекс амніотичної рідини, після чого виставлявся діагноз. Також враховувалися УЗД критерії ВІП, саме, вірусної етіології (включення в печінці одночасно зі збільшенням селезінки, гідроторакс, полісерозит, перикардит).

Методи дослідження, які застосовувалися, - мікроскопічний, бактеріологічний, імунофлуоресцентний (для ідентифікації інфекційного збудника у виділеннях із піхви, цервікального каналу) та імуноферментний (для визначення наявності антитіл ІG М до вірусу герпесу *HHV*, цитомегаловірусу *CMV*, аденовірусів *Adenovirus*, вірус *Influenza Parainfluenza* вірус, як причини полігідрамніону).

За наявності полігідрамніону проводився комплекс обстежень для виявлення можливої причини. Після виключення інших вказаних причин полігідрамніону та виявленні ознак інфекційного процесу у жіночих статевих органах, що підтверджувалося додатковими методами дослідження, лікування розпочиналося згідно зі стандартними схемами із антибактеріальних препаратів.

Вагітних основної групи було розділено на дві однакові підгрупи. Вагітним першої підгрупи одразу призначали імунокоригуючі протівірусні препарати (n=30). Вагітним другої підгрупи, після виключення інших вказаних причин полігідрамніону, крім інфекційного генезу, так як виявлено умовно патогенну мікрофлору у виділеннях із піхви та цервікального каналу, лікування розпочинали згідно зі стандартними схемами із антибактеріальних препаратів, оскільки вагітні не бажали приймати імунокоригуючі протівірусні препарати. Однак, через неефективність лікування (контроль кількості вод проводили кожні три дні УЗД), проведено зміни у лікуванні на користь імунокоригуючих протівірусних препаратів (n=30).

При проведенні дослідження нами використано імунокоригуючий протівірусний препарат, який містить флавоноїдні глікозиди у дозі 12 крапель двічі на добу per os за 10-15 хвилин до прийому їжі. Препарат не є протипоказаний при вагітності, призначення даного препарату не потребує обов'язкового визначення імунограми та консультації імунолога.

Флавоноїдні глікозиди містяться в диких злаках Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis erigeios* L.) і здатні пригнічувати вірусоспецифічні ферменти ДНК-полімерази та тимідинкінази у вірус інфікованих клітинах. Це призводить до зниження або повного блокування реплікації вірусів. Одночас, викликають збільшення продукції ендогенних альфа-та гама-інтерферонів, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій, нормалізує імунний статус людини.

При проведенні дослідження дотримано етичних принципів, всіх вагітних ознайомлено із запропонованим лікуванням. Вагітні погодилися на проведення лікування, про що оформлено інформовану згоду хворого, яка зберігається у медичній документації.

Результати дослідження та їх обговорення

При порівнянні стану мікробіоценозу піхви у

вагітних контрольної та основної групи встановлено, що у 18 вагітних (90 %) контрольної групи у виділеннях з піхви та цервікального каналу наявні лактобактерії, які були виявлені у вагітних основної групи лише у 10 %. Представниками умовно патогенної флори у вагітних контрольної групи у 4 випадках (20 %) були дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Мікрофлора піхви та цервікального каналу у вагітних обох підгруп основної групи представлена рядом умовно патогенних мікроорганізмів та вірусів, встановлено ряд особливостей.

Виявлено умовно патогенні мікроорганізми, які контамінували слизову оболонку піхви та цервікального каналу – стафілококи (золотистий та епідермальний) – *Staphylococcus aureus* – 14 випадків (43 %) ($p < 0,001$), *Staphylococcus epidermidis* – 8 випадків (27 %) ($p < 0,001$), ешерихії – *Escherichia coli* – 10 випадків (33 %) ($p < 0,001$), дріжджоподібні гриби роду *Candida* – *Candida albicans* – 12 випадків (40 %) ($p < 0,05$), коринебактерії – *Corynebacterium* – 9 випадків (30 %) ($p < 0,001$), гарднерели – *Gardnerella vaginalis* – 4 випадки (13 %) ($p < 0,001$). У 9 вагітних (30 %) виявлено вірус герпесу ($p < 0,001$). Лактобактерії виявлено у 10 вагітних (10 %) з одночасною персистенцією інших умовно патогенних мікроорганізмів. При проведенні бактеріологічного обстеження КУО (колоній утворюючих одиниць) умовно патогенних мікроорганізмів було менше 104, що є допустимою нормою.

У 40 вагітних (67 % із 60 вагітних обох підгруп основної групи) полігідрамніону передувало гостре респіраторне вірусне захворювання.

Враховуючи відсутність патологічних змін у виділеннях із піхви та цервікального каналу, наявність умовно патогенної мікрофлори у допустимих межах, виявлення вірусу простого герпесу у 30 % при проведенні додаткових методів обстеження, наявність в анамнезі гострого респіраторного вірусного захворювання у 67 % вагітних, запропоновано вагітним основної групи лікування полігідрамніону імунокорегуючим противірусним препаратом у дозі 12 крапель двічі на добу.

Вагітним першої підгрупи основної групи, одразу при встановленні діагнозу полігідрамніон та проведенні додаткових обстежень, розпочато лікування імунокоригуючим противірусним препаратом. Контроль ефективності лікування проводили кожні три дні за допомогою УЗД з визначенням індексу амніотичної рідини. Через 7-10 днів застосування препарату у $67 \pm 8,6$ % ($p < 0,05$) (у 20 вагітних із 30) прояви полігідрамніону зменшилися, що є достовірним, через 14 днів у $87 \pm 6,15$ % (у 26 вагітних із 30) не було ознак полігідрамніону. У

решти прояви полігідрамніону незначно зменшилися впродовж 7-10 днів, тому додатково було призначено антибактеріальні засоби широкого спектру дії, через три дні кількість навколоплідних вод зменшилась.

У вагітних другої підгрупи прояви полігідрамніону після призначення антибактеріальних засобів зменшилися тільки у $20 \pm 7,3$ % ($p < 0,05$) (у 6 вагітних із 30). Решті 80 % (24 вагітним із 30) після триденного курсу антибактеріальної терапії призначено імунокоригуючий противірусний препарат через неефективність попередньої терапії. Лікування виявилось ефективним у $75 \pm 7,9$ % (у 18 вагітних із 24) через 14 днів, тобто зволікання з противірусним лікуванням призводить до дещо нижчої ефективності (87 % при вчасно розпочатій терапії проти 75 %), однак, це не є достовірним.

При наявності полігідрамніону, що розвинувся після перенесеного гострого респіраторного вірусного захворювання чи спричиненого вірусом герпесу (що підтверджено лабораторними даними, з одночасним виключенням інших, вказаних вище причин полігідрамніону), потрібно розпочинати лікування препаратами, що мають імунокоригуючий та противірусний ефект. У нашому випадку – препарат, що містить флавоноїдні глікозиди, у дозі 12 крапель двічі на добу per os за 10-15 хвилин до прийому їжі, впродовж 10-14 днів або триваліше до повного одужання за наявності позитивної динаміки.

Висновки

Патогенетичне лікування полігідрамніону вірусного генезу шляхом застосування імунокоригуючих противірусних препаратів є безпечним високоефективним методом лікування полігідрамніону, оскільки призводить до одужання у 87 % впродовж 10-14 днів, у решти випадків – до позитивної динаміки, що потребує тривалішого лікування.

Перспективи подальших досліджень

Залишаються дискусійними питання призначення антибактеріальної терапії за наявності умовно патогенної флори та призначення противірусної терапії при відсутності ідентифікації вірусів і неефективності антибактеріальної терапії, що робить проблему актуальною та необхідною для подальшого вивчення.

Конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Запорожан ВМ, редактор. Акушерство та гінекологія. В 4-х т. Київ: Медицина; 2013. Т.1, Акушерство; 1032 с.
2. Куса ОМ, Макачук ОМ. Оцінка ультразвукових та морфологічних маркерів внутрішньоутробного інфікування у вагітних високого інфекційного ризику. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012; 2:127-9.
3. Корчинська ОО, Маляр ВВ. Клініко-морфологічні аспекти маловоддя і багатоводдя при цитомегаловірусно-хламідійному інфікуванні вагітних жінок. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2008;4:140-2.
4. Лайкова ЛМ. Багатоводдя у жінок внаслідок внутрішньоутробного інфікування [магістерська]. Суми; 2016. 58 с.
5. Ласитчук ОМ. Багатоводдя: акушерська тактика та заходи профілактики. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013;1(3):292-300.
6. Маляр ВВ. Особливість гестаційних ускладнень, фактори ризику і причини розвитку багатоводдя. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2008;1:45-7. doi: 10.11603/24116-4944.2008.1.9492
7. Маляр ВВ, Маляр ВА. Дослідження навколоплідних вод у діагностиці стану плода. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2012;1:190-3.

ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ПОЛИГИДРАМНИОНОМ

*А.В. Семеняк, О.А. Андриец, И.Р. Ницович,
С.В. Коляндрецкая, Л.В. Хрикова*

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

Резюме

Введение. Лечение полигидрамниона как следствия инфекционного процесса, является сложной задачей, поскольку требует срочных результатов. В случае нечувствительности условно патогенной или патогенной микрофлоры, или наличия вирусов, промедление в лечении может привести к внутриутробному инфицированию плода.

Материалы и методы исследования. Проведено клинично-лабораторное обследование и лечение 60 беременных с полигидрамнионом и наличием в анамнезе острого респираторного вирусного заболевания или выделен вирус простого герпеса. Методы исследования, которые применялись, - внешнее акушерское обследование, УЗИ, микроскопический, бактериологический, иммунофлуоресцентный, иммуноферментный.

Цель исследования. Оценить эффективность лечения полигидрамниона вирусного генеза.

Результаты исследования. Беременных разделено на две подгруппы: в первой подгруппе использован иммунокоригирующий противовирусный препарат (n=30), во второй – антибактериальные препараты, которые оказались неэффективными, что было причиной проведенных изменений в лечении (n=30). Для лечения использован иммунокоригирующий препарат флавоноидных гликозидов в дозе 12 капель два раза в сутки per os за 10-15 минут до приема пищи. Через 7-10 дней применения препарата у 67 % беременных проявления полигидрамниона уменьшились, через 14 дней у 87 % беременных не было признаков полигидрамниона.

Выводы. Патогенетическое лечение полигидрамниона вирусного генеза путем использования противовирусных препаратов является безопасным высокоэффективным методом лечения полигидрамниона и приводит к выздоровлению в 87% в течение 10-14 дней, в остальных случаях - к положительной динамике, что требует длительного лечения.

Ключевые слова: полигидрамнион; многоводие.

TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH A POLYHYDRAMNION

*A.V. Semenyak, O. A. Andriets, I. R. Nitsovich,
S.V. Kolyandretska, L. V. Hrykova*

Higher state educational establishment of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Introduction. Treatment of polyhydramnios as a consequence of the infectious process is a difficult task because it requires urgent results. In the case of insensitivity to conditionally pathogenic or pathogenic microflora, or the presence of viruses, delay in treatment can lead to intrauterine infection of the fetus.

The aim of the study. To evaluate the efficacy of treatment of viral genesis polyhydramnion.

Materials and Methods. Clinical and laboratory examination and treatment of 60 pregnant women with polyhydramnion and the presence of an acute respiratory viral disease or isolated herpes simplex virus. The methods of study used were external obstetric examination, ultrasound, microscopic, bacteriological, immunofluorescence, enzyme immunoassay.

Results. Pregnant women are divided into two subgroups: the first subgroup immediately assigned immunocorrective antiviral drugs (n=30), the second – antimicrobial drugs, which proved to be ineffective, leading to changes in treatment (n=30). For the treatment immunocorrective preparations of flavonoid glycosides are used – drops in a dose of 12 drops twice a day per os for 10-15 minutes before meals. After 7-10 days of application of the drug in 67 % of polyhydramnion decreased, in 14 days in 87 %, no signs of polyhydramnion.

Conclusions. The pathogenetic treatment of polyhydramnion the use of antiviral drugs is a safe highly effective method of treating polyhydramnion, leads to recovery in 87% within 10-14 days, in other cases, to positive dynamics, which requires long-term treatment.

Keywords: Polyhydramnion.

Контактна інформація:

Семеняк Аліна Вікторівна

к.мед.н., доцент кафедри акушерства і гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна)

Контактна адреса:

вул. Поштова 3/46, м. Чернівці, 58000, Україна

Контактний телефон:

+38 (050) 612 02 80

e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua

ORCID ID:

<http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>

Researcher ID:

<http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

Контактная информация:

Семеняк Алина Викторовна

к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г.Черновцы, Украина)

Контактный адрес:

ул. Поштова 3/46, г. Черновцы, 58000, Украина

Контактный телефон:

+38 (050) 612 02 80

e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua

ORCID ID:

<http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>

Researcher ID:

<http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

Contact Information:

Alina Semeniak

PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Contact address:

3 Poshtova str., app. 46, Chernivtsi, 58000, Ukraine

Phone:

+38 (050) 612 02 80

e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua

ORCID ID:

<http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>

Researcher ID:

<http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

© А. В. Семеняк, О. А. Андрієць, І. Р. Ніцович,
С. В. Коляндрецька, Л. В. Хрикова, 2020

© A.V. Semeniyak, O. A. Andriets, I. R. Nitsovich,
S.V. Kolyandretska, L. V. Hrykova, 2020

Надійшло до редакції 12.01.2020 р.
Підписано до друку 25.02.2020 р.

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 618.3:618.211:618.29 (048.8)
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.7

**В.Л. Дронова¹, О.І. Дронов^{1,2,3},
О.М. Мокрик¹, П.П. Бакунець^{1,2,3}
Р.С. Теслюк¹, Л.О. Рощина^{1,2,3}**

ПЕРИНАТАЛЬНА ДОПОМОГА ВАГІТНИМ
ЖІНКАМ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМИ
ДОБРОЯКІСНИМИ КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ
(ОГЛЯД НАУКОВИХ ПРАЦЬ)

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О. М. Лук'янової Національної
академії медичних наук України»¹,

Національний медичний університет імені
О.О. Богомольця²,

Київська міська клінічна лікарня №103
(м. Київ, Україна)

Резюме

Вступ. В статті представлено огляд наукових праць з проблем перинатальної допомоги вагітним жінкам з вперше виявленими доброякісними новоутвореннями яєчників під час даної вагітності. Наша зацікавленість даним питанням обумовлена зростанням частоти виявлення доброякісних новоутворень яєчників під час вагітності в Україні. Діагностика новоутворень яєчника під час вагітності спрямована на встановлення характеру даного утворення (доброякісне чи злоякісне) з метою вироблення індивідуальної тактики ведення даної вагітності. В огляді наукової літератури наведено частоту, з якою кісти яєчників зустрічаються під час вагітності та їх можливі різновиди. Гістологічна класифікація новоутворень та кіст яєчників є однією з найважливіших, оскільки відображає уявлення про патогенез, молекулярно-генетичні та біологічні особливості кожної патології. Непростим завданням є діагностика та верифікація кіст яєчників на фоні вагітності, оскільки існують обмеження в застосуванні необхідних методів діагностики, патологія характеризується безсимптомним перебігом та маніфестацією проявів. У статті представлені та детально описані можливі варіанти діагностичного обстеження, яке включає проведення ультразвукового дослідження та магнітно-резонансної томографії з внутрішньовенним посиленням. Кісти яєчників, як правило, діагностуються випадково в першому триместрі вагітності. Сонографічне обстеження в ранній період вагітності підвищило рівень виявленості кістозних утворень яєчників. Детально викладені терміни виконання оперативного втручання та його можливі варіанти: лапароскопічний або лапаротомічний. Наведені переваги та недоліки обох можливих варіантів. Все вище викладене диктує необхідність дотримання принципу мультидисциплінарності та спадкоємності між лікарями акушерами-гінекологами, онкологами та сімейними лікарями при веденні даного контингенту пацієнток, з метою своєчасного виявлення та адекватного хірургічного лікування даних новоутворень на тлі вагітності при її збереженні.

Ключові слова: доброякісні новоутворення яєчників; вагітність.

Гінекологічні захворювання на фоні яких настає вагітність, являються непростим завданням в діагностиці та лікувальному менеджменті. Доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників не заважають початку та розвитку вагітності. Як правило, більшість випадків протікають без клінічних проявів, діагностуються при першому зверненні вагітної або при проведенні обов'язкового сонографічного скринінгу в першому триместрі вагітності [1,2].

У зв'язку з впровадженням УЗД-діагностики частота виявлення новоутворень яєчників збільшилась та за даними авторів становить від 0,19 – 8,8 % випадків [3-6].

Гістологічна класифікація новоутворень та кіст яєчників є однією з найважливіших, оскільки відображає уявлення про патогенез, молекулярно-генетичні та біологічні особливості кожної патології. Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO, 2019 рік) виділяє наступні утворення, які розвиваються: 1) з епітелію; 2) із зародкових клітин; 3) зі статевого канатику та 4) метастази в яєчники. Епітеліальні пухлини додатково

класифікуються за: 1) типом клітин - серозна, муциозна, ендометріюїдна; 2) атипією- доброякісні, пограничні (атипова проліферація та з низьким злоякісним потенціалом), злоякісні (інвазивні та неінвазивні). У свою чергу, серед 1) епітеліальних – стромальних пухлин виділяють: а) серозні пухлини: - цистаденома (доброякісна), - серозна погранична пухлина, - серозна аденокарцинома; б) муциозні пухлини: - муциозна цистаденома (доброякісна), - погранична муциозна пухлина, - муциозна аденокарцинома; в) клітинні пухлини: - доброякісні, - пограничні, - злоякісні (clear cell adenocarcinoma); г) перехідні клітинні пухлини: - пухлини Бреннера, - погранична пухлина Бреннера, - злоякісна пухлина Бреннера; д) епітеліально-стромальні пухлини: - аденосаркома, - карциносаркома. 2) Пухлини статевого канатику: а) гранульозно-тканинна пухлина: фіброма, фібротекома, текома; б) пухлини клітин Сертолі. 3) Пухлини зародкових клітин: тератома (незріла, зріла, солідна, кістозна – дермоїдна кіста), монодермальна, дисгермінома, пухлини жовтого мішка, змішані пухлини статевих клітин. 4) Метастатичні пухлини: первинна пухлина

товстої кишки, апендиксу, шлунку, молочної залози тощо [7].

За даними WHO (2019 рік) утворення яєчників, які походять з епітелію, виявляються у 65 % пацієнтів, із зародкових клітин – в 15 %, із статевого канатика – 10 % та метастази в яєчники діагностуються у 5 % [7].

Серед доброякісних утворень яєчників основну масу становлять кістозні утворення. Найбільш розповсюдженні серед них є функціональні кісти. До функціональних кіст відносять фолікулярну кісту та кісту жовтого тіла. Фолікулярні кісти виникають на фоні гормонального впливу, являють собою фолікул, який не піддався процесу овуляції. Фолікулярні кісти мають гладку, тонку стінку та виникають з одного боку. Кісти жовтого тіла складають 13-17 % кістозних утворень, розвиваються з жовтого тіла, яке утворюється після овуляції та зберігається протягом 8-9 тижнів. Жовте тіло продукує прогестерон до початку його утворення в плаценті. У випадку, коли жовте тіло не зникає, утворюється кіста [8]. Функціональні кісти, як правило, самостійно зникають до 16 тижня вагітності [9, 10].

Серед нефункціонуючих кіст найбільш розповсюдженими є дермоїдні, ендометріодні кісти та цистаденоми [11]. Після 16 тижнів вагітності найчастіше серед кістозних утворень діагностуються тератоми або дермоїдні кісти, які загалом являються доброякісним процесом з менше ніж 2 % рівнем малігнізації в інвазивну форму. У 15 % випадків вони є двобічними, розміром від декількох міліметрів до 10 см та діагностуються до 27 % [9]. Ендометріодні кісти під час вагітності мають тенденцію до регресії або залишаються без змін, тоді як невелика кількість ендометріом можуть підлягати процесу децидуалізації на фоні високого рівня прогестерону. Зустрічаються вони до 3 % випадків. Відповідно, вогнища ендометріозу збільшуються в об'ємі, змінюють свою структуру через клітинну гіпертрофію та набряк стромы, що пов'язано із підвищеною васкуляризацією на фоні гормональних змін у вагітних. Тому ця доброякісна патологія при сонографії може імітувати злоякісний процес [12, 13]. Цистаденоми діагностуються в 40-50 % всіх доброякісних утворень епітелію яєчників. Виділяють серозну та муцинозну цистаденому. Серозна цистаденома зустрічається від 5 до 28 % випадків, у 30 % вони є багатокамерними та двобічними, у 20 % діагностується малігнізація процесу [2, 14, 15]. Муцинозні кісти більше ніж в 95 % випадків є односторонніми та містять муцинозну рідину [16]. Вони складають 12-15 % всіх пухлин яєчників. Серед муцинозних кіст 75 % доброякісні, 10 % пограничні та 15 % являються інвазивними карциномами [17].

У пацієнтів, що отримують індукційну терапію, спостерігаються гіперстимульовані яєчники, які, як правило, на фоні вагітності регресують у 90 % випадків. Вагітні жінки з надзвичайно високим рівнем хоріонічного гонадотропіну людини мають підвищений ризик утворення текалютеїнових кіст. Параоваріальні кісти є ембріональними залишками парамезонефросу або мезонефральних протоків. Діагностуються до 12 % випадків, виникають в мезосальпінксі та, як правило, не мають клінічної значимості [13].

Непростим завданням є діагностика та

верифікація кіст яєчників на фоні вагітності, оскільки існують обмеження в застосуванні необхідних методів діагностики, патологія характеризується безсимптомним перебігом та маніфестацією проявів.

Можливості діагностики кістозних утворень яєчників розширилися із впровадженням в практику ультразвукового дослідження. Сонографія дозволяє оцінити локалізацію, розміри, структуру, темпи росту та співвідношення кістозного утворення до сусідніх органів [2, 18, 19]. Використання правил, які були описані групою International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), показало високу чутливість та специфічність сонографії в стратифікації ризиків злоякісного процесу. Принципи IOTA виявилися надійними, навіть при вагітності, що відображається в деяких дослідженнях [20, 21].

Кісти яєчників, як правило, діагностуються випадково в першому триместрі вагітності. Сонографічне обстеження в ранній період вагітності підвищило рівень виявленості кістозних утворень яєчників. При рутинному використанні абдомінального або тазового ультразвукового дослідження (УЗД) кісти яєчників виявляються у 0,2 – 4,0 % серед усіх вагітних жінок [22, 23]. Крім того, прості кісти яєчників, виявлені при кесаревому розтині, зустрічаються у 0,5 % [24]. Доведена висока чутливість та специфічність сонографії для характеристики морфологічної природи кіст яєчників, що робить даний метод ідеальним для використання в якості діагностичного методу першого ряду. Більшість виявлених при сонографії кістозних утворів походять з яєчників, але виявлені кістозні утворення можуть бути зумовлені також паратубальними кістами, хронічними захворюваннями маткових труб (гідросальпінгс) та фібромами. Майже всі кісти яєчників, виявлені під час вагітності, є доброякісними, але загальна кількість випадків захворювання на рак яєчників у вагітних жінок варіюється від 0,004–3,6 % по даним різних авторів [25-29]. Оскільки виявлення кістозних утворень яєчників під час вагітності в основному є випадковим, важливим є точний діагноз для виявлення тих пацієнтів, які потребують операції [30]. В основі визначення характеристик морфологічної природи полягає проведення диференційної діагностики між доброякісними та злоякісними пухлинами [31, 32]. Таким чином, важливо відзначити різні ультразвукові особливості етіології. Для підозри на злоякісність кісти є характерним наявність твердих компонентів, багаточисельні кісти великих розмірів з потовщеною стінкою, діаметром більше 6 см, грубі внутрішні перетинки (більше 2-3 мм), папілярні розростання, зниження опору кровотоку при доплерографії, вільна рідина в черевній порожнині та порожнині малого тазу [33-36].

Утворення середнього ризику є неанехогеними та/чи односторонніми, але не мають ознак злоякісності. До низького ризику відносять анехогенні утворення, заповнені рідиною, з тонкими стінками [37]. Великий ретроспективний аналіз трьох баз даних оцінив частоту захворюваності вагітних жінок на кісти яєчників, згідно якого кісти яєчників виявлені у 9375 з 4 466 605 (0,14 %) вагітних жінок. З цих 9375 вагітних пацієнок з кістозними

утвореннями у 2,1 % (202/9375) були виявлені злоякісні пухлини яєчників [38].

Занетта та співавтори виявили, що 55 % простих кіст яєчників повністю розсмоктуються або значно зменшуються в розмірах у першому триместрі вагітності [39]. Також, Бернхард та співавтори у своєму дослідженні оцінили 432 випадки простих кіст яєчників, які були діагностовані під час вагітності, і виявили, що у 76 % пацієнок були кісти середнім діаметром менше 5 см, а решта пацієнок мали кісти більші за 5 см в діаметрі, серед них у 69 % випадків спостерігалось повне самостійне розсмоктування кіст [40]. Багато досліджень підтверджують, що предикторами до стійкості розсмоктування кіст є складний вигляд та розмір кісти більший за 5 см.

У відповідності до рекомендацій Американської Асоціації акушерства та гінекології сонографічне дослідження органів малого тазу при вагітності у пацієнтів з індексом маси тіла більше 30 має обмежену здатність ідентифікувати утворення яєчників, що знижує надійність їх виявлення та верифікації [41]. Автори також вказують на те, що при сонографії зустрічаються хибнонегативні результати, а в 20 % випадків утворення яєчників не можуть бути адекватно оцінені [42]. Для таких ситуацій методом вибору є магнітно-резонансна томографія (МРТ), для якої є характерним 93 % рівень точності при диференційній діагностиці між доброякісними та злоякісними утвореннями яєчників. МРТ створює трьохмірні зображення, є інформативним методом в діагностиці ендометріом, складних утворень з твердим компонентом, параоваріальних кіст [2, 33]. МРТ може забезпечити інформацією, яку не може надати сонографія. Використання МРТ рекомендують в тих випадках, коли результати сонографії неоднозначні, утворення яєчників великих розмірів, висока вірогідність злоякісних новоутворень [33, 43]. МРТ вважається безпечним методом діагностики при вагітності, оскільки немає повідомлень про небезпечні наслідки для матері та плоду. У той же час, контрастні речовини, які містять гадоліній, збільшують ризик дефектів скелету та пороків розвитку, що було доведено в дослідженнях на тваринах, тому ці препарати класифікуються як лікарські засоби категорії С. Було доведено, що контрастні речовини на основі гадолінію можуть проникати в кровообіг плода та виводитися нирками в амніотичну рідину [31, 33]. На думку авторів МТР можна безпечно використовувати в другому та третьому триместрі вагітності, контрастні речовини варто використовувати при наявності ознак злоякісності, які були отримані за результатами сонографії [44-46]. Комп'ютерна томографія при вагітності має обмежену роль через потенційний ризик, зумовлений опроміненням плода, хоча може бути корисна для оцінки стану органів грудної порожнини при променевому захисті черевної порожнини [2, 33].

Інформативність пухлинних маркерів у діагностиці пухлин яєчників на фоні вагітності часто дискутується. На думку авторів, під час вагітності відмічається підвищення рівнів пухлинних маркерів, що обумовлено нормальними фізіологічними процесами та спостерігається на фоні акушерських ускладнень [47, 48].

У дослідженні Nan N (2012) проведений аналіз змін рівнів шести пухлинних маркерів на фоні нормальної вагітності. Серед маркерів досліджувалися: СА 15-3 (рак молочної залози), антиген плоскоклітинної карциноми (рак шийки матки), СА 125 (маркер епітеліальних пухлин яєчника), анти-мюллеровий гормон, інгібін В та лактатдегідрогеназа (рак яєчників). Зміни СА 15-3 були зафіксовані у всіх випадках, показники вище референтних значень від 3,3 до 20,0 % (максимум 56 Од / мл в третьому триместрі). Рівень антигену плоскоклітинної карциноми був вищий референтних значень від 3,1 до 10,5 % (максимум 4,3 мкг/л в третьому триместрі). До 35 % показників СА 125 були вищі референтних значень: найвищі рівні спостерігались в першому триместрі, з максимальним значенням до 550 Од/мл. Рівень інгібіну В, анти-мюллерового гормону та лактатдегідрогенази не підвищувались. У висновку, під час вагітності можуть підвищуватись рівні СА 15-3, антиген плоскоклітинного раку, СА 125. Рівні інгібіну В, анти-мюллерового гормону та лактатдегідрогенази залишаються нижче нормальних референтних значень [49].

У дослідженні Egan S результати свідчать, що рівні СА 125, PEA і СА 19-9 у вагітних були підвищені протягом третього триместру вагітності, але знаходилися в межах референтних значень. СА 15-3 не залежав від вагітності та був надійним пухлинним маркером при моніторингу злоякісних процесів у вагітних [50].

Системний огляд літератури демонструє, що СА 19-9 при вагітності починає підвищуватися з 30-40 дня після останньої менструації та знижується до норми в кінці першого триместру. Є корисним для діагностики епітеліальних пухлин яєчника з 15 тижня вагітності до пологів. СА 19-9 специфічний до муцинозних пухлин яєчників, помірно підвищений зі збільшенням терміну вагітності, але ніколи не перевищує референтні значення, тому може застосовуватися при вагітності. Існують повідомлення про підвищення рівнів СА 19-9 при зрілих тератомах [51]. PEA (раково-ембріональний антиген) характерний для епітеліальних пухлин, рівень не змінюється під час вагітності та може бути використаний під час будь-якого терміну вагітності. Хоріонічний ганадотропін людини (b-HCG) специфічний до пухлин ембріонального походження. Рівень фізіологічно підвищується протягом вагітності, тому його показник не може враховуватись з метою диференційної діагностики кістозних пухлин яєчників. Альфа-фетопротеїн специфічний до пухлин ембріонального походження (ендодермальна карцинома, пухлина жовтого мішка, пухлини змішаного генезу) фізіологічно підвищується відповідно вагітності, аномально збільшується при дефектах нервової трубки та знижений при синдромі Дауна. Рівень нижче 500 нг/мл характерний для вагітності з ускладненнями розвитку нервової трубки, вище 1000 нг/мл для пухлин статевих клітин. Лактатдегідрогеназа (LDH) специфічний до дисгерміном, підвищується протягом всієї вагітності та при патологічних станах – прееклампсія, HELPP синдром. Інгібін А специфічний до гранульозно-клітинних пухлин та муцинозної карциноми. Рівень підвищується

в першому триместрі вагітності, аномальне підвищення спостерігається при синдромі Дауна. Може застосовуватися в другому триместрі вагітності, вимагає контролю за станом плода та яєчників. Не4 чутливий до серозних, ендометріюїдних та епітеліальних кістозних пухлин яєчників. Рівень нижчий протягом вагітності, помірно підвищується в третьому триместрі, його значення під час вагітності не доведене [52-57].

Інформація про рівень онкологічних маркерів під час вагітності може бути клінічно важливим у становленні діагнозу, в той же час необхідно обережно інтерпретувати значення відносно терміну вагітності.

Як було вказано вище, більшість кістозних утворень яєчників є функціональними та зникають спонтанно без хірургічного втручання в терміні до 16 міс. [58]. Хірургічному втручання в першу чергу підлягають хворі з ускладненням кіст яєчників. Серед ускладнень виділяють три групи: 1) ускладнення, які потребують негайного оперативного втручання: розрив, перекрут кісти, 2) обструкція полових шляхів, 3) малігнізація процесу [33, 36]. Частота перекруту кісти за даними різних авторів становить від 3 до 27 % [59, 60]. Вагітність збільшує ризик перекруту, особливо в перші два триместри вагітності. Причиною перекруту є переміщення придатків матки в черевну порожнину та великі розміри придатків [59, 63, 69]. Розрив капсули утворень яєчників спостерігається в 12-14 %. Найбільш серйозною проблемою є малігнізація процесу яєчників, що зустрічається від 0,5 до 5 % та змушує відмовитись від очікувальної тактики, проводити хірургічне втручання під час вагітності [70].

Лікувальна тактика при кістозних утвореннях яєчників залишається суперечливою [60]. Деякі автори наголошують на необхідності хірургічного втручання у другому триместрі вагітності. Інші вважають, що спостереження є правильною тактикою, оскільки більшість патологій спонтанно вирішується під час вагітності, при пологах або після них. У свою чергу, оперативне втручання має загрозу для матері та її плоду, а спостереження загрожує такими несприятливими наслідками, як перекрут або розрив кісти. Перекрут яєчника є найбільш частим ускладненням серед вагітних пацієнок, які мають кістозні утворення. Ризик виникнення перекруту яєчників збільшується у 5 разів під час вагітності, що частіше всього спостерігається протягом першого триместру [61, 62]. Спостереження є розумним у випадку, коли патологія протікає безсимптомно та сонографічні ознаки вказують на доброякісну етіологію процесу [33]. В літературі не існує єдиного консенсусу відносно хірургічного чи консервативного лікування доброякісних утворень яєчників під час вагітності [63].

Навіть при відсутності загальноприйнятих рекомендацій автори вважають, що оперативне лікування показано вагітним, в яких з'явилися симптоми гострого живота, кістозні утворення яєчників, які зберігаються в другому триместрі вагітності, діаметром більше 6-8 см, з твердим чи змішаним компонентом, з підозрою на злаякісний процес [18, 59, 71]. Середина лапаротомія з мінімальними маніпуляціями з маткою є кращою методикою у випадку необхідності виконання

відкритого оперативного втручання.

Переваги лапароскопії перед лапаротомією заключаються у скороченні післяопераційного перебування в стаціонарі, зменшення потреби в наркотичних анальгетиках на фоні зниження інтенсивності післяопераційного болю, меншої частоти ранньової інфекції, низькому рівні крововтрати та маніпуляцій на матці, що знижує ризик передчасних пологів [33, 36, 72]. У той же час, використання CO₂, ризику травми матки, ймовірність ацидозу плода викликає суперечки та потребує подальшого вивчення [33, 63]. Лапароскопія більш безпечна та менш травматична на відміну від відкритої операції, якщо потребує дотримуватися конкретних вказівок. Виконання лапароскопічного втручання показано між 16 та 20 тижнем вагітності, що є максимально оптимальним, виходячи з часу, дозволеного для спонтанного розсмоктування, оптимізованої візуалізації кісти, на відміну від збільшеної матки в пізні строки вагітності та зменшеного співвідношення передчасних пологів [64]. Важливо врахувати позицію пацієнтки, щоб уникнути гіповолемії, гіпотензії та гіпоксемії плоду при виконанні положення Тренделенбурга. Починаючи з 20 тижня вагітності, необхідно використовувати положення лівого бокового нахилу. Переважним методом первинного введення троакара має бути відкрита лапароскопія та розміщення порту над пупком з використанням голки Veress для уникнення можливості перфорації матки. Використання CO₂ пневмо-очеревини, електрокоагуляції, використання максимального тиску 10-13 мм.рт. ст., дії досвідченого хірурга та обмежений час операції дозволяють уникнути негативного впливу на плід. Плід оточений навколоплідними водами, які поглинають електричний струм. Поряд з цими профілактичними заходами, у разі лапароскопічних оперативних втручань, необхідно враховувати загальні рекомендації щодо операції під час вагітності. Пацієнтки, які перенесли оперативне втручання після 24 тижнів, але до 34 тижня, повинні отримувати бетаметазон для підвищення зрілості легень плода. Крім того, пацієнтам, які потребують втручання в першому триместрі, особливо до 10 тижнів, слід вводити прогестеронові препарати для підтримки ранньої вагітності, якщо має місце видалення жовтого тіла [65]. Лапароскопічний метод демонструє прийнятний час операції. Середня тривалість лапароскопічного видалення кісти яєчника становила 87,4 хв. (± 34,8 хв.), середня втрата крові 110,3 мл (± 32,0). Близько 87,9 % жінок мають незначний больовий синдром, лише 64,6 % потребують знеболення парацетамолом. Тому використання наркотиків або НПЗЗ переважно було непотрібним після лапароскопічних оперативних втручань [66-68].

Асоціація американських шлунково-кишкових та ендоскопічних хірургів (SAGES) заявляють, що лапароскопія може бути безпечно виконана в будь-якому триместрі вагітності. SAGES розробили технічні рекомендації по проведенню лапароскопії у вагітних: 1) пацієнтка повинна бути розміщена на лівому боці; 2) доступ у черевну порожнину може бути безпечно виконаний відкритим методом (Hasson), за допомогою голки Вереша або оптичного

троакару; 3) інсуфляція CO₂ при тиску 10-15 мм рт. ст. є безпечним, але необхідний інтраопераційний CO₂ моніторинг за допомогою капнографії; 4) профілактика тромбоемболії; 5) призначення токолітичної терапії [72, 33, 36].

Успіхи в рутинній візуалізації під час вагітності призвели до збільшення виявлення кістозних утворень яєчників. Кісти яєчників під час вагітності треба вивчати ретельно з метою вибору правильної лікувальної тактики. Очікування та спостереження рекомендовано для кіст з доброякісними характеристиками. Кісти із товстими перетинками, наявністю твердого компоненту, з папілярними, сосочковими розростаннями, які зберігаються після 16 тижнів, повинні додатково досліджуватися. МРТ - безпечний метод з другого триместру вагітності, дозволяє диференціювати доброякісні утворення

від злоякісних. Тактика лікування повинна визначатися індивідуально для кожної хворої. Вибір методу операції лапароскопічно чи відкрито з урахуванням діаметру кісти, терміну вагітності та хірургічного досвіду. При підозрі на злоякісний процес необхідним є міждисциплінарний підхід та лікування в спеціалізованих закладах.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: стаття публікується в рамках виконання НДР «Розробити комплекс заходів перинатальної допомоги вагітним жінкам з вперше виявленими доброякісними новоутвореннями» 2018-2021 рр.

Література

1. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):97-102. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.050
2. Yacobozzi M, Nguyen D, Rakita D. Adnexal Masses in Pregnancy. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(1):55-64. doi: 10.1053/j.sult.2011.10.004
3. Bignardi T, Condous G. The management of ovarian pathology in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(4):539-48. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.01.009
4. Goh W, Bohrer J, Zalud I. Management of the adnexal mass in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(2):49-53. doi: 10.1097/gco.0000000000000048
5. Mukhopadhyay A, Shinde A, Naik R. Ovarian cysts and cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;33:58-72. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.10.015
6. Runowicz CD, Brewer M. Adnexal mass in pregnancy. *UpToDate [Internet].* 2018[updated: 2018 Nov 07; cited 2020 Jan 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adnexal-mass-in-pregnancy>
7. Ehdavand S. WHO classification of ovarian neoplasms [Internet]. 2012[updated:2019 Feb 7; cited 2019 Dec 18]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>
8. Schwartz N, Timor-Tritsch IE, Wang E. Adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(4):570-85. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181bea9d7
9. Fruscio R, Haan J, Calsteren K, Verheeecke M, Mhallem M, Aman F. Ovarian cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;41:108-17. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.013
10. Mimoun C, Bader G. Masse ovariche: tumori benigni e maligni. *EMC - AKOS Trattato di Med.* 2016;18(2):1-7. doi: 10.1016/S1634-7358(16)77614-5
11. Giuntoli RL, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:492-505. doi: 10.1097/00003081-200609000-00009
12. Mascilini F, Moruzzi C, Giansiracusa C, Savelli L, De Meis L, Epstein E, et al. Imaging in gynecological disease 10: Clinical and ultrasound characteristics of decidualized endometriomas surgically removed during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):354-60. doi: 10.1002/uog.13323
13. Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *Am Fam Physician.* 2016;93(8):676-81.
14. Foti PV, Attinà G, Spadola S, Caltabiano R, Farina R, Palmucci S, et al. MR Imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. *Insights Imaging.* 2016;7(1):21-41. doi: 10.1007/s13244-015-0455-4
15. Mussetto I, Rosa F, Matos J, Ficarra G, Schettini D, Morcaldi D, et al. Poster No.: C-0597. Ovarian Masses: role of MRI in the differential diagnosis. A systematic approach. *Eur Soc Radiol [Internet].* 2017[cited 2019 Aug 11];1-21. Available from: https://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=137349 doi: 10.1594/ecr2017/C-0597
16. Hoffman MS, Hochberg L. Differential diagnosis of the adnexal mass. *UpToDate [Internet].* 2019[updated: 2019 Oct 24; 2019 Dec 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/differential-diagnosis-of-the-adnexal-mass>
17. Latika DP. Ovarian mass in pregnancy: a case report. *IJRCOG.* 2015;4(3):915-7. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20150128
18. Yakasai IA, Bappa LA. Diagnosis and management of adnexal masses in pregnancy. *J Surg Tech Case Rep.* 2012;4(2):79-85. doi: 10.4103/2006-8808.110249
19. Aggarwal P, Kehoe S. Ovarian tumours in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155(2):119-24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.11.023
20. Cavaco-Gomes J, Moreira CJ, Rocha A, Mota R, Paiva V, Costa A. Investigation and Management of Adnexal Masses in Pregnancy. *Scientifica (Cairo) [Internet].* 2016[cited 2019 Dec 21] Available from: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2016/3012802/> doi: 10.1155/2016/3012802
21. Brun JL, Fritel X, Aubard Y, Bourdel N, Chabbert-Buffet N, Collinet P, et al. Management of presumed benign ovarian tumors: Updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;183:52-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.012
22. Nelson MJ, Cavalieri R, Graham D, Sanders RC. Cysts in pregnancy discovered by sonography. *J Clin Ultrasound.* 1986;14:509-12. doi: 10.1002/jcu.1870140703
23. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):97-102. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.050
24. Koonings PP, Platt LD, Wallace R. Incidental adnexal neoplasms at cesarean section. *Obstet Gynecol.* 1988; 72(5):767-9.

25. Sherard GB 3rd, Hodson CA, Williams HJ, Semer DA, Hadi HA, Tait DL. Adnexal masses and pregnancy: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2):358-62. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00731-2
26. Sayedur Rahman M, Al-Sibai MH, Rahman J, Al-Suleiman SA, El-Yahia AR, Al-Mulhim AA, et al. Ovarian carcinoma associated with pregnancy. A review of 9 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(3):260-4.
27. Condous G, Khalid A, Okaro E, Bourne T. Should we be examining the ovaries in pregnancy? Prevalence and natural history of adnexal pathology detected at first-trimester sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(1):62-6. doi: 10.1002/uog.1083
28. Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *J Ultrasound Med*. 1997;16(7):447-52. doi: 10.7863/jum.1997.16.7.447
29. Zanetta G, Mariani E, Lissoni A, Ceruti P, Trio D, Strobelt N, et al. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy. *BJOG*. 2003;110(6):578-83.
30. Rieber A, Nussle K, Stohr I, Grab D, Fenchel S, Kreienberg R, et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *Am J Roentgenol*. 2001;177(1):123-9. doi: 10.2214/ajr.177.1.1770123
31. Cohen-Herriou K, Semal-Michel S, Lucot JP. Management of ovarian cysts during pregnancy: Lille's experience and literature review. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013;41(1):67-72. doi: 10.1016/j.gyobfe.2012.12.001
32. Barbieir RL, Levine D, editor. UpToDate. 2015. Sonographic differentiation of benign versus malignant adnexal masses. [Google Scholar].
33. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and Management of Adnexal Mass in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(2):97-102. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.050
34. Aggarwal P, Kehoe S. Ovarian tumours in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155(2):119-24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.11.023
35. Grigoriadis C, Eleftheriades M, Panoskaltzis T, Bacanu AM, Vitoratos, Kondi-Pafiti A, et al. Ovarian cancer diagnosed during pregnancy: clinicopathological characteristics and management. *G Chir*. 2014;35(3-4):69-72.
36. Cavaco-Gomes J, Moreira CJ, Rocha A, Mota R, Paiva V, Costa A. Investigation and Management of Adnexal Masses in Pregnancy. *Scientifica (Cairo)* [Internet]. 2016[cited 2019 Dec 15]; 3012802. Availabl from: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2016/3012802/>
37. Muto MG. Management of an adnexal mass. UpToDate [Internet]. 2016[update 2017 Apr 03; cited 2019 Dec 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-an-adnexal-mass>
38. Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, Brahmhatt B, Dalrymple JL, Smith LH. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol*, 2006;101(2):315-21. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.10.022
39. Zanetta G, Mariani E, Lissoni A, Ceruti P, Trio D, Strobelt N, et al. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy. *BJOG*. 2003;110(6):578-83.
40. Bernhard LM, Klebba PK, Gray DL, Mutch DG. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. *Obstet Gynecol*; 1999;93(4):585-9. doi: 10.1016/S0029-7844(98)00490-6.
41. Graham L. ACOG releases guidelines on management of adnexal masses. *Am Fam Physician*. 2008;77(9):1320-3.
42. Adusumilli S, Hussain HK, Caoili EM, Weadock WJ, Murray JP, Johnson TD, et al. MRI of sonographically indeterminate adnexal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(3):732-40. doi: 10.2214/AJR.05.0905
43. Glanc P, Salem S, Farine D. Adnexal masses in the pregnant patient: a diagnostic and management challenge. *Ultrasound Q*. 2008;24(4):225-40. doi: 10.1097/RUQ.0b013e31819032f.
44. de Haan J, Verheecke M, Amant F. Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy. *Facts views Vis ObGyn*. 2015;7(1):25-31.
45. Testa A, Kaijser J, Wynants L, Fischerova D, Van Holsbeke C, Franchi D, et al. Strategies to diagnose ovarian cancer: new evidence from phase 3 of the multicentre international IOTA study. *Br J Cancer*. 2014;111(4):680-8. doi: 10.1038/bjc.2014.333
46. De Haan J, Vandecaveye V, Han SN, Van de Vijver KK, Amant F. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 33: 19-32. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.10.005
47. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos DA. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2007;44(2):151-78. doi: 10.1080/10408360601003143
48. Giuntoli RL 2nd, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(3):492-505. doi: 10.1097/00003081-200609000-00009
49. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med*. 2012;10:86. doi: 10.1186/1741-7015-10-86.
50. Ercan Ş, Kaymaz Ö, Yücel N, Orçun A. Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(3):579-84. doi: 10.1007/s00404-011-2025-4.
51. Ahmadzadeh A, Shabbazian N, Arkavazi B. Examining CA 19-9 Tumor Marker in Ovarian Dermoid Cysts; A Retrospective Study. *J Obstet, Gynecol Cancer Res*. 2018;3(1):19-22.
52. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2007; 44(2):151-78. doi: 10.1080/10408360601003143
53. Aslam N, Ong C, Woelfer B, Nicolaidis K, Jurkovic D. Serum CA 125 at 11–14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *BJOG*. 2000;107(5):689-90. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13314.x
54. Gagnon A, Wilson RD. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(10):918-32. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32973-5.
55. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC Jr, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancermarker HE4 are decreased in pregnancy and increase withage. *Am J Obstet Gynecol*[Internet]. 2012[cited 2019 Oct 15];206(4):349.e1-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987114/>
56. Pyeon SY, Park JY, Ki KD, Lee JM. Abnormally high level of CA-19-9 in a benign ovarian cyst. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(6):530-2. doi: 10.5468/ogs.2015.58.6.530
57. Wu L, Dai ZY, Qian YH, Shi Y, Liu FJ, Yang C. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(7):1106-12. doi: 10.1097/IGC.0b013e318263efa2.

58. Nakoun AM, AbouAl-Shaar I, Zaza KJ, Abou-Al-Shaar H, A Salloum MN. Adnexal masses in pregnancy: An updated review. *Avicenna J Med.* 2017;7(4):153-7. doi: 10.4103/ajm.AJM_22_17.
59. Naqvi M, Kaimal A. Adnexal Masses in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2015;58(1):93-101. doi: 10.1097/GRF.0000000000000088.
60. Aggarwal P, Kehoe S. Ovarian tumours in pregnancy: A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155(2):119-24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.11.023.
61. Kamalimanesh B, Esfehaneh RJ, Agah J. Papillary serous cystadenoma of ovary: A huge ovarian cyst complicating the pregnancy. *J Cases Obstet Gynecol.* 2016;3(4):121-4.
62. Ventolini G, Hunter L, Drollinger D, Hurd WW. Ovarian torsion during pregnancy. Resident and Staff Physician[Internet]. 2005[cited 2019 Sep 30];51(9):26. Available from: https://www.mdmag.com/journals/resident-and-staff/2005/2005-09/2005-09_04
63. Mukhopadhyay A, Shinde A, Naik R. Ovarian cysts and cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;33:58-72. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.10.015.
64. Jackson H, Granger S, Price R, Rollins M, Earle D, Richardson W, et al. Diagnosis and laparoscopic treatment of surgical diseases during pregnancy: an evidence-based review. *Surg Endosc.* 2008;22(9):1917-27. doi: 10.1007/s00464-008-9989-6
65. Wang PH, Chang WH, Cheng MH, Horng HC. Management of adnexal masses during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(3):597-8. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01048.x.
66. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011;183(15):1713-20. doi: 10.1503/cmaj.110454.
67. Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):113-22. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182595671
68. Yazdy MM, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. *Obstet Gynecol.* 2013;122(4):838-44. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a6643c.
69. Goh WA, Rincon M, Bohrer J, et al. Persistent ovarian masses and pregnancy outcomes. *J Matern Neonatal Med.* 2013; 26: 1090-1093.
70. Koo YJ, Kim TJ, Lee JE, Kwon YS, Kim HJ, Lee IH, et al. Risk of torsion and malignancy by adnexal mass size in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(4):358-61. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01070.x
71. Horowitz NS. Management of adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(4):519-27. doi: 10.1097/GRF.0b013e318236c583.
72. Liu YX, Zhang Y, Huang JF, Wang L. Meta-analysis comparing the safety of laparoscopic and open surgical approaches for suspected adnexal mass during the second trimester. *Int J Gynecol Obstet.* 2017;136(3):272-9. doi: 10.1002/ijgo.12069

**ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ БЕРЕМЕННЫМ
ЖЕНЩИНАМ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ КИСТАМИ
ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР НАУЧНЫХ РАБОТ)**

*В.Л. Дронова¹, А.И. Дронов^{1,2,3}, А.Н. Мокрик¹,
П.П. Бакунец^{1,2,3}, Р.С. Теслюк¹, Л.А. Рощина^{1,2,3}*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины»¹,
Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца²,
Киевская городская клиническая больница №10³
(г. Киев, Украина)

Резюме

В статье представлен обзор научных трудов по проблеме перинатальной помощи беременным женщинам с впервые выявленными доброкачественными новообразованиями яичников во время данной беременности. Наша заинтересованность данным вопросом обусловлена ростом частоты выявления доброкачественных новообразований яичников во время беременности в Украине. Диагностика новообразований яичника во время беременности направлена на установление характера данного образования (доброкачественное или злокачественное) с целью выработки индивидуальной тактики ведения данной беременности. В обзоре научной литературы приведена частота, с которой кисты яичников встречаются во время беременности и их возможные разновидности. Гистологическая классификация новообразований и кист яичников является

**PERINATAL ASSISTANCE TO PREGNANT
WOMEN WITH FIRST TIME IDENTIFIED
BENEFICIAL OVARIAN CYST
(OVERVIEW OF SCIENTIFIC WORKS)**

*V.L. Dronova¹, O.I. Dronov^{1,2,3}, O.M. Mokryk¹,
P.P. Bakunets^{1,2,3}, R.S. Teslyuk¹, L.O. Rochina^{1,2,3}*

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»¹,
National Medical University named after A.A. Bogomolets²,
Kyiv City Clinical Hospital №10³
(Kyiv, Ukraine)

Summary

The article presents a review of scientific works on problems of perinatal care for pregnant women with first-time benign ovarian tumors during this pregnancy. Our interest in these issues is due to the increasing frequency of detection of benign ovarian neoplasms during pregnancy in Ukraine. Diagnosis of ovarian neoplasms during pregnancy is aimed at establishing the nature of this formation (benign or malignant) in order to develop individual tactics for managing this pregnancy. The review of the scientific literature describes the frequency with which ovarian cysts occur during pregnancy and their possible varieties. The histological classification of neoplasms and ovarian cysts is one of the most important because it reflects the understanding of pathogenesis, molecular genetic and biological features of each pathology. Diagnosis and verification of ovarian cysts on the background of pregnancy is a difficult task, since there are limitations

одной из важнейших, поскольку отражает представления о патогенезе, молекулярно-генетических и биологических особенностях каждой патологии. Непростой задачей является диагностика и верификация кист яичников на фоне беременности, поскольку существуют ограничения в применении необходимых методов диагностики, патология характеризуется бессимптомным течением и манифестацией проявлений. В статье представлены и подробно описаны возможные варианты диагностического обследования, которое включает проведение ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии с внутривенным усилением. Кисты яичников, как правило, диагностируются случайно в первом триместре беременности. Сонографическое обследование в ранний период беременности повышает уровень выраженности кистозных образований яичников. Подробно изложены сроки выполнения оперативного вмешательства и его возможные варианты: лапароскопический или лапаротомический. Представлены преимущества и недостатки обоих возможных вариантов. Все вышеизложенное диктует необходимость соблюдения принципов мультидисциплинарности и преемственности между врачами акушерами-гинекологами, онкологами и семейными врачами при ведении данного контингента пациенток с целью своевременного выявления и адекватного хирургического лечения данных новообразований на фоне беременности при ее сохранении.

Ключевые слова: доброкачественные новообразования яичников; беременность.

in the application of the necessary diagnostic methods, the pathology is characterized by asymptomatic course or clinical manifestations. Possible variants of the diagnostic examination are presented and described in detail, which includes ultrasound examination and magnetic resonance imaging with intravenous amplification. Ovarian cysts are usually diagnosed accidentally in the first trimester of pregnancy. Sonographic examination in early pregnancy increased the incidence of cystic ovarian lesions. The timing of surgery and its possible options: laparoscopic or laparotomy are detailed. The advantages and disadvantages of both options are given. All of the above dictates the need for adherence to the principle of multidisciplinary and continuity between gynecologists, oncologists, and family physicians in managing this contingent of patients, with a view to timely detection and adequate surgical treatment of neoplasms.

Key words: Benign Neoplasms of the Ovarie; Pregnancy.

Контактна інформація:

Дронова Вікторія Леонідівна
доктор медичних наук, професор,
перший заступник директора з науково-
організаційної роботи ДУ «Інститут
педіатрії, акушерства і гінекології імені
академіка О. М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ, Україна)

Контактна адреса:

вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050,
Україна.

Контактний телефон:

+38 (044) 489 53 63

e-mail: oog_ipag@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-3863-8910

Контактная информация:

Дронова Виктория Леонидовна
доктор медицинских наук, профессор,
первый заместитель директора с научно-
организационной работы ГУ «Институт
педиатрии, акушерства и гинекологии
имени академика О. М. Лукьяновой НАМН
Украины» (г. Киев, Украина)

Контактный адрес:

ул. Платона Майбороды, 8, г. Киев, 04050,
Украина.

Контактный телефон:

+38 (044) 489 53 63

e-mail: oog_ipag@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-3863-8910

Contact Information:

Viktoriya Dronova
Doctor of Medical Sciences, Professor,
First Deputy Director for Scientific and
Organizational Work State Institution
«Pediatrics, Obstetrics and Gynecology
named after Academician O. M. Lukyanova of
the National Academy of Medical Sciences of
Ukraine» (Kiev, Ukraine).

Contact address:

Platona Mayborody str. 8, Kiev, 04050,
Ukraine.

Phone:

+38 (044) 489 53 63

e-mail: oog_ipag@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-3863-8910

УДК: 616.831-001.8-092.8-053.31/.32-
039.72:616.155.1-007.1-085.273.2:615.21
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.8

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ АСФИКСИЯ: ВАРИАНТЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК И НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОПОЭТИНА

Л. Д. Танцюра

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

Резюме

Перинатальная асфиксия является важным фактором риска развития неврологического дефицита и когнитивных нарушений у новорожденных детей. В остром периоде, после перенесенной гипоксии-ишемии, в головном мозге происходит необратимая гибель части клеток по типу некроза. Поврежденные таким образом клетки уже не могут быть восстановлены. Во вторую фазу повреждения, которая обусловлена вторичной энергетической недостаточностью, варианты гибели клеток включают апоптоз, аутофагию, партанатоз и ферроптоз. Эти типы разрушения клеток являются регулируемы, они могут модулироваться, в том числе и фармакологическими средствами. Препаратом, который продемонстрировал свои нейропротективные свойства и улучшение нейро-когнитивных исходов у новорожденных детей после перенесенной гипоксии-ишемии, выявился эритропоэтин. Результаты исследований среди недоношенных детей противоречивы. Улучшение когнитивного развития недоношенных детей при раннем профилактическом назначении рекомбинантного человеческого эритропоэтина получено у детей с гестационным возрастом более 28-ми недель. У глубоко недоношенных детей, рожденных в сроке менее 28-ми недель гестации, применение эритропоэтина не оказало какого-либо влияния на дальнейшие исходы при оценке к 2-х летнему возрасту. У доношенных новорожденных применение эритропоэтина в ранние сроки после перенесенной гипоксии-ишемии сокращает риск развития церебрального паралича и когнитивных нарушений. Продолжающиеся исследования призваны получить информацию о влиянии раннего использования эритропоэтина на исходы как недоношенных детей, так и доношенных новорожденных при сочетании эритропоэтина и лечебной гипотермии.

Ключевые слова: эритропоэтин; повреждение головного мозга; нейропротекция; новорожденные дети; гипоксически-ишемическая энцефалопатия; апоптоз; некроз; аутофагия.

Перинатальная асфиксия является одной из основных причин летальных исходов у новорожденных детей. У выживших сохраняется высокий риск неврологического дефицита и когнитивных нарушений. Современные доказательства свидетельствуют об эффективности лечебной гипотермии после перенесенной перинатальной асфиксии. Было доказано, что в результате использования краниocereбральной или общей гипотермии происходило сокращение летальности без увеличения частоты неврологических нарушений у выживших детей. Однако, несмотря на улучшение исходов после начала использования лечебной гипотермии, сохраняется до 25% детей с различной степенью неврологического дефицита после перенесенной перинатальной асфиксии [1]. Именно поэтому продолжается поиск веществ или стратегий, которые могли бы оказывать нейропротективное действие и улучшать нейро-когнитивное развитие новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Препаратом, который продемонстрировал такие свойства, оказался эритропоэтин.

Особенности повреждения головного мозга у новорожденных детей.

Среди множества этиологических факторов повреждения головного мозга у новорожденных детей ведущим является гипоксически-ишемическая энцефалопатия у доношенных новорожденных и перивентрикулярная лейкомаляция у недоношенных детей.

В сравнении с взрослым мозгом, мозг

новорожденного имеет высокий уровень потребления кислорода, высокие концентрации ненасыщенных жирных кислот и низкие концентрации антиоксидантов, что делает его особенно чувствительным к окислительным повреждениям [2].

Возникновение гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных детей связывают с нарушением перфузии и оксигенации ткани головного мозга, которые возникают после перинатальной асфиксии. В своем развитии она проходит несколько фаз. Начальная фаза связана с нарушением доставки кислорода. Организм переходит на анаэробный тип метаболизма, при котором существенно уменьшается образование энергетических субстратов, в частности, аденозинтрифосфата (АТФ) и фосфокретина. Дефицит энергии приводит к нарушению работы мембранных насосов, что ведет к накоплению в клетке ионов натрия и кальция, развитию цитотоксического отека головного мозга, высвобождению возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат) и накоплению свободных жирных кислот [3].

Вторая фаза обусловлена вторичной энергетической недостаточностью и развивается на протяжении 6 – 48 часов после первоначального повреждения. Это стадия реперфузионных повреждений связана с продукцией токсических веществ, в том числе и таких как свободные радикалы. В эту фазу фиксируется воспаление, митохондриальная дисфункция, усиливается си-

нтез оксида азота, продолжает усугубляться цитотаксический отек головного мозга. Основная гибель клеток происходит в результате изменений, происходящих во вторую стадию повреждения мозга. Характер повреждения включает повреждение глубокого серого вещества мозга (базальные ганглии и таламус) и поликистозную энцефалопатию [4].

В поисках нейротропных стратегий именно на вторую стадию реперфузионного повреждения направлены большинство усилий. На сегодняшний день единственным нейропротективным средством с доказанной эффективностью является лечебная гипотермия. Ее использование включено в международные рекомендации по сердечно-легочной реанимации. Применять лечебную гипотермию рекомендуют на протяжении первых 72 часов после перенесенной асфиксии.

Негативные неврологические исходы у глубоко недоношенных детей связаны как с прерыванием нормального развития головного мозга, так и повреждением, вызванным перинатальной гипоксией-ишемией. В третьем триместре беременности происходит быстрое увеличение размера, формы и усложнение структуры головного мозга. Специфическим, особо уязвимым структурным элементом мозга является зародышевый матрикс, который в постнатальном периоде у недоношенных детей может служить источником внутричерепного кровоизлияния [5].

В этот же период происходит активное развитие олигодендроцитов. Несмотря на то, что в последнее время наблюдается сокращение частоты тяжелых внутричерепных кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции, неврологические исходы, особенно у глубоко недоношенных детей, остаются неизменными [6].

Классически считается, что у недоношенных детей существует наибольший риск повреждения белого вещества мозга из-за уязвимости развития олигодендроцитов. Однако по результатам недавних исследований показано, что также нарушается и дендритогенез, что приводит к уменьшению объема как белого, так и серого вещества мозга [7].

Варианты гибели клеток

Гибель клетки происходит разными путями. Для разработки новых методов нейропротекции необходимо понимать, какие механизмы лежат в основе необратимого повреждения клеток при гипоксически-ишемической энцефалопатии [8].

Выделяют два варианта гибели клеток:

1) Внезапная гибель клетки, фактически мгновенное неконтролируемое состояние, связанное с физическим повреждением плазматической мембраны, вызванной экстремальным физическим, химическим или механическим воздействием. К такому виду повреждения относят некроз. Поврежденные таким образом клетки уже не могут быть восстановлены. Гибель клетки по типу некроза происходит практически сразу после воздействия повреждающего фактора, например, острой гипоксии-ишемии.

2) Регулируемая гибель клетки, которая дифференцирована по многим типам. Согласно данным Номенклатурного комитета по изучению гибели клеток выделяется 13 вариантов смерти

клеток [9]. Варианты, которые встречаются после перинатального повреждения мозга, включает в себя некроз, апоптоз, аутофагию, партанатос и ферроптоз. Наиболее хорошо изученными являются некроз, апоптоз и аутофагия. Гибель клеток посредством партанатоса и ферроптоза изучена пока недостаточно.

Регулируемая смерть (не одно и то же, что запрограммированная гибель клеток, термин, который используется как синоним апоптоза) подразумевает запуск процесса гибели клетки путем активации или угнетения отдельных структурных элементов клетки. И запущенный таким образом процесс разрушения клетки может модулироваться фармакологическими средствами [10].

Регулируемая гибель клеток обычно происходит с некоторой задержкой, в ситуациях, когда эндогенные защитные механизмы не способны восстановить клеточный гомеостаз.

В развивающемся головном мозге новорожденного ребенка повреждение клетки может быть запущено гипоксией, гипероксией, гипоксией-ишемией, травмой, воспалением / инфекцией [8]. Механизм гибели клетки, который будет запущен, зависит от метаболического состояния, тяжести повреждения / состояния, типа клетки, гестационного возраста ребенка и др.

Наиболее изученным механизмом повреждения клеток в перинатальном периоде является гипоксия-ишемия. При этом состоянии происходит истощение высокоэнергетических фосфатов, особенно АТФ и фосфокреатина. Со временем, постепенно их уровень возвращается к норме. Но эти нарушения сопровождаются длительным истощением энергетических резервов, что способствует гибели клеток и дальнейшему повреждению головного мозга [11].

Апоптоз является формой запрограммированной гибели клетки и характеризуется иммунологически «тихим» сморщиванием клетки, пикнозом ядра и интактной мембраной клетки. Апоптоз может быть активирован внутренними или внешними путями. Внутренний, или митохондриальный, зависит от баланса анти- и про-апоптотических белков. Внешний путь апоптоза запускается внеклеточными сигналами и вызывает активацию проапоптотических рецепторов на поверхности клетки.

Аутофагия – это гомеостатический процесс, при котором нежелательные белки и поврежденные органеллы удаляются из клеток путем образования аутофагосом [12]. Аутофагосома сливается с лизосомами клетки с образованием аутофаголизосомы. На заключительной стадии процесса содержимое аутофаголизосомы под действием лизосомальных гидролаз разрушается, а содержимое аутофагосомы в дальнейшем используется повторно для метаболических потребностей клетки.

Аутофагия в первую очередь действует как защитный механизм, который может предотвратить гибель клеток. Она может уменьшить апоптоз, удаляя поврежденные митохондрии из клетки, или может сама по себе быть самостоятельным механизмом гибели клеток, который взаимосвязан как с некрозом, так и с апоптозом. Существуют механизмы, которые могут как подавлять, так и

стимулировать аутофагию. Поэтому одним из новых подходов к нейропротекции является влияние на процесс аутофагической гибели клеток [13].

Аутофагия наблюдается при различных физиологических и патологических состояниях, таких как нормальное развитие, недостаток питательных веществ, нейродегенерация, иммунитет и старение [14]. Отличительной чертой аутофагической гибели клеток является накопление аутофагических вакуолей лизосомального происхождения.

Принимая во внимание, что базовый уровень аутофагии необходим для благополучия клеток, особенно нейронов, его индукция может привести к противоположным эффектам в зависимости от уровня активации, стимула и типа клеток [15].

Самая известная роль усиленной аутофагии – это защитная реакция, способствующая выживанию клеток путем предоставления альтернативного источника энергии в клетках, лишенных питательных веществ. Это механизм, который способствует выживанию благодаря способности уничтожать токсичные метаболиты или внутриклеточные патогены [16]. Тем не менее, в патологических ситуациях аутофагия может способствовать гибели клеток.

Дуальная роль аутофагии особенно важна для нейронов. В центральной нервной системе чрезмерно низкая базальная активность процесса аутофагии, что приводит к сокращению оборота / обмена белков внутри клетки, что является фактором риска развития нейродегенеративных заболеваний [17]. Напротив, избыточно активная аутофагия зафиксирована при гибели клеток, которая происходит естественным образом в период морфогенеза или при острых неврологических расстройствах, к которым относят и гипоксию-ишемию [18].

Аутофагия может быть вовлечена в гибель клеток одним из двух способов: в качестве триггера апоптотической или некротической гибели клеток или, реже, как независимый молекулярный механизм гибели клеток, морфологически отличающийся от апоптоза и некроза. В последнем случае происходит избыточная активация аутофагии, что приводит к деградации важных структурных элементов клетки или даже ее ядра [19]. Усиленную аутофагию можно рассматривать как автономный путь гибели клеток, если его ингибирование уменьшает или замедляет гибель клеток при отсутствии признаков апоптоза или некроза.

Однако на сегодняшний день нет четкого понимания, какие механизмы запускают эти оба пути. При гипоксически-ишемических состояниях чаще наблюдаются смешанные формы гибели клеток, имеющие общие аутофагические и апоптотические признаки [20].

Для разработки новых терапевтических подходов необходимо понимать, какие патологические процессы происходят после перенесенной перинатальной асфиксии и морфологические особенности гибели клеток после перенесенной гипоксии-ишемии, а также временные рамки течения того или иного состояния. Согласно результатам исследований в модели перинатальной церебральной гипоксии-ишемии наиболее часто встречаются некроз, апоптоз и аутофагия. В процесс гибели нейрона могут быть вовлечены

все указанные виды смерти клетки. Для поиска нейропротективных средств необходимо понимать, почему, когда и каким образом погибает нейрон после перинатальной асфиксии [21].

При повреждениях головного мозга у новорожденных были обнаружены несколько иных видов гибели клеток, включая ферроптоз. Этот тип разрушения клетки является железо-зависимой, неапоптотической формой гибели клеток, которая характеризуется ранним перекисным окислением липидов и отличается от других форм регулируемой гибели клеток с точки зрения ее генетических компонентов, специфических морфологических особенностей и биохимических механизмов [22].

Ферроптоз был впервые описан в мутантных раковых клетках в 2012 году и был определен как железо- и липид-зависимая форма перекисного окисления клеток, которая генетически, биохимически, морфологически и механически отличается от других типов гибели клеток.

Наряду с перивентрикулярной лейкомаляцией, одним из наиболее часто встречаемых повреждений головного мозга у недоношенных детей являются внутричерепные кровоизлияния. Такое повреждение мозга характеризуется первичным повреждением, вызванным присутствием кровоизлияния, и вторичным повреждением, связанным с действием нейротоксичных соединений, высвобождаемых из гематомы, включая свободное железо и внеклеточный гемоглобин. Аккумуляция железа способствует дилатации желудочков мозга [23]. Интересно, что при повреждениях головного мозга у новорожденных при использовании хелаторов железа и эритропоэтина был продемонстрирован нейропротективный эффект.

Механизм нейропротекторного действия эритропоэтина

Эритропоэтин – это гликопротеин с молекулярной массой 30,4 кДа. Пренатально синтезируется в печени. После рождения секретруется почками в ответ на гипоксию и является основным гемопоэтическим фактором роста, ответственным за эритропоэз. Кроме этого, в ответ на гипоксию эритропоэтин также вырабатывается и в мозге. Его синтез происходит в астроцитах, олигодендроцитах, клетках микроглии и нейронах. Усиленный выброс эритропоэтина в ответ на гипоксию является естественной реакцией организма [21].

В головном мозге он действует как нейропротективное вещество, оказывая антиапоптотическое действие посредством связывания с рецепторами эритропоэтина на зрелых нейронах, предшественниках нейронов и других клетках, что приводит к индукции антиапоптотических генов, Bcl-2 и Bcl-xL [24]. Также эритропоэтин обладает противовоспалительным, нейротропным и антиоксидантным действием, уменьшая циркуляцию свободного железа путем его включения в эритропоэз. Указанные процессы способствуют нейрогенезу, ремоделированию ткани головного мозга и обеспечению пластичности после перенесенной гипоксии-ишемии [25].

Эритропоэтин ослабляет эффекты воспаления, уменьшая реактивный астроцитоз и активацию микроглии, и уменьшает / минимизирует действие медиаторов воспаления, уменьшая количество

иммунных клеток в поврежденной области. Это способствует ограничению степени ишемического повреждения.

Доказательства эффективности эритропоэтина как нейропротектора

С увеличением выживаемости глубоко-недоношенных детей одной из основных задач неонатологии является улучшение их дальнейшего неврологического развития. Одним из перспективных веществ, продемонстрировавших позитивное влияние на дальнейшее развитие недоношенных детей, выявился эритропоэтин. В последние годы появились доказательства эффективности эритропоэтина как у доношенных, так и недоношенных детей.

Согласно результатам недавно проведенного метаанализа было показано, что раннее профилактическое использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина улучшает когнитивное развитие недоношенных детей к 18-24-м месяцам скорректированного возраста [26]. В метаанализ были включены четыре рандомизированных контролируемых исследования, в которых принимали участие недоношенные дети с гестационным возрастом 27 – 30 нед. Следует отметить, что эритропоэтин назначали в возрасте от 3-х до 96-и часов жизни. Но по данным представленного метаанализа назначение эритропоэтина не влияло на моторное развитие ребенка, нарушения зрения и слуха.

Однако, по данным недавно опубликованного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования PENUT (Preterm Erythropoietin Neuroprotection Trial) назначение эритропоэтина с целью нейропротекции глубоконедоношенным детям с гестационным возрастом 24 недели и 0 суток – 27 недель и 6 суток не продемонстрировало преимуществ в сравнении с плацебо [27]. Эритропоэтин начинали вводить в первые сутки жизни внутривенно в дозе 1000 ЕД на килограмм массы тела каждые 48 часов в общей сложности шесть доз с последующей поддерживающей дозой 400 ЕД на килограмм три раза в неделю подкожно до достижения полных 32-х недель постконцептуального возраста. В качестве плацебо использовали физиологический раствор натрия хлорида.

Значимых различий между группой эритропоэтина и группой плацебо по частоте летальных исходов или тяжелого нарушения развития нервной системы в возрасте 2 лет не зафиксировано. Также не обнаружено статистически значимых различий между группами по частоте развития ретинопатии недоношенных, внутричерепного кровоизлияния, сепсиса, некротического энтероколита, бронхолегочной дисплазии.

Одной из возможных причин отсутствия каких-либо позитивных результатов от применения эритропоэтина в исследование PENUT является тот факт, что дети, включенные в исследование, имели меньший гестационный возраст, чем дети, результаты которых анализировались в метаанализе.

Результаты продолжающихся исследований, возможно, предоставят новые доказательства относительно эффективности раннего использования эритропоэтина как нейропротектора

у недоношенных детей.

Современные рекомендации по ведению доношенных новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию-ишемию, включают проведение лечебной гипотермии. Однако несмотря на улучшение исходов детей, лечившихся с использованием терапевтической гипотермии, у значительной части этих детей сохраняется неврологический дефицит разной степени выраженности [1].

Согласно результатам недавно выполненного метаанализа при раннем назначении эритропоэтина без использования лечебной гипотермии доношенным новорожденным с умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией сокращался риск развития церебрального паралича и когнитивных нарушений [28].

При анализе состояния мозга по данным магнитно-резонансной терапии было показано уменьшение риска повреждения головного мозга у детей, получавших эритропоэтин с использованием или без применения гипотермии. Также была получена тенденция сокращения летальности при назначении эритропоэтина с использованием или без применения охлаждения. Средняя кумулятивная доза эритропоэтина в анализируемых исследованиях составила 2750 ЕД/кг (2100 – 5000 ЕД/кг).

На сегодняшний день остается открытым вопрос о сочетании лечебной гипотермии и эритропоэтина, как двух терапевтических вмешательств с доказанной эффективностью, оказывающих нейропротективное воздействие. Вполне вероятно, что можно было бы ожидать существенное сокращение частоты нежелательных последствий после перинатальной асфиксии при сочетании эритропоэтина и лечебной гипотермии в сравнении с монотерапией эритропоэтином и монотерапией гипотермии. Данные РКИ показывают, что абсолютный риск смерти или неврологического дефицита ниже у детей, получающих эритропоэтин в сочетании с гипотермией (16,7% при использовании эритропоэтина против 38,5% в группе плацебо) [29] по сравнению с монотерапией эритропоэтином (24,6% в группе применения эритропоэтина против 43,8% в группе плацебо) [30].

Заключение. На сегодняшний день нейропротективные свойства эритропоэтина продолжают изучаться. Имеющиеся на сегодняшний день доказательства эффективности у недоношенных детей противоречивы. У детей с гестационным возрастом более 28 недель раннее использование эритропоэтина сопровождалось улучшением когнитивных исходов. Тогда как у глубоконедоношенных детей, рожденных в сроке до 28 недель гестации, применение эритропоэтина не оказало какого-либо влияния на дальнейшие исходы при оценке к 2-х летнему возрасту. Продолжающиеся исследования предоставят информацию о влиянии раннего использования эритропоэтина на неврологические исходы недоношенных детей.

Совершенно иные результаты получены при раннем использовании эритропоэтина у доношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию-ишемию. Было получено сокращение риска повреждения головного мозга и уменьшение частоты неврологических и когнитивных

расстройств, получена тенденция к сокращению летальности. Поскольку в настоящее время терапевтическая гипотермия является стандартом терапии перинатальной асфиксии, продолжающиеся исследования призваны получить информацию о влиянии на исходы новорожденных детей сочетания

эритропоэтина с лечебной гипотермией.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования:

Самофинансирование.

Література

1. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2013[cited 2019 Aug 19];1:Cd003311. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003311.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3
2. Blomgren K, Zhu C, Hallin U, Hagberg H. Mitochondria and ischemic reperfusion damage in the adult and in the developing brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;304(3):551-9. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00628-4
3. Robertson NJ, Tan S, Groenendaal F, van Bel F, Juul SE, Bennet L, et al. Which neuroprotective agents are ready for bench to bedside translation in the newborn infant? *J Pediatr*. 2012;160(4):544-52. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.052
4. Penn AA, Gressens P, Fleiss B, Back SA, Gallo V. Controversies in preterm brain injury. *Neurobiol Dis*. 2016;92(A):90-101. doi: 10.1016/j.nbd.2015.10.012
5. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):110-24. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1
6. Buser JR, Maire J, Riddle A, Gong X, Nguyen T, Nelson K, et al. Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. *Ann Neurol*. 2012;71(1):93-109. doi: 10.1002/ana.22627
7. Back SA. Cerebral white and gray matter injury in newborns: new insights into pathophysiology and management. *Clin Perinatol*. 2014;41(1):1-24. doi: 10.1016/j.clp.2013.11.001
8. Thornton C, Leaw B, Mallard C, Nair S, Jinnai M, Hagberg H. Cell death in the developing brain after hypoxia-ischemia. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017[cited 2019 May 27];11:248. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00248/full>
9. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
10. Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Kroemer G. Organelle-specific initiation of cell death. *Nat. Cell Biol*. 2014;16(8):728-36. doi: 10.1038/ncb3005
11. Hagberg H, Mallard C, Rousset CI, Thornton C. Mitochondria: hub of injury responses in the developing brain. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):217-32. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70261-8
12. Boland B, Nixon RA. Neuronal macroautophagy: from development to degeneration. *Mol Aspects Med*. 2006;27(5-6):503-19. doi: 10.1016/j.mam.2006.08.009
13. Bendix I, Schulze C, Haefen C, Gellhaus A, Endesfelder S, Heumann R, et al. Erythropoietin modulates autophagy signaling in the developing rat brain in an in vivo model of oxygen-toxicity. *Int J Mol Sci*. 2012;13(10):12939-51. doi: 10.3390/ijms131012939
14. Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*. 2013;368(7):651-62. doi: 10.1056/NEJMr1205406
15. Wang Y, Han R, Liang ZQ, Wu JC, Zhang XD, Gu ZL, et al. An autophagic mechanism is involved in apoptotic death of rat striatal neurons induced by the non-N-methyl-D-aspartate receptor agonist kainic acid. *Autophagy*. 2008;4(2):214-26. doi: 10.4161/auto.5369
16. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozena A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd Edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222. doi: 10.1080/15548627.2015.1100356
17. Puyal J, Ginet V, Grishchuk Y, Truttmann AC, Clarke PGH. Neuronal autophagy as a mediator of life and death: contrasting roles in chronic neurodegenerative and acute neural disorders. *Neuroscientist*. 2012;18(3):224-36. doi: 10.1177/1073858411404948
18. Uchiyama Y, Shibata M, Koike M, Yoshimura K, Sasaki M. Autophagy-physiology and pathophysiology. *Histochem Cell Biol*. 2008;129:407-20.
19. Clarke PG, Puyal J. Autophagic cell death exists. *Autophagy*. 2012;8(6):867-69. doi: 10.4161/auto.20380
20. Marino G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, Kroemer G. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(2):81-94. doi: 10.1038/nrm3735
21. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and neonatal neuroprotection. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):469-81. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.004
22. Wu Y, Song J, Wang Y, Wang X, Culmsee C, Zhu C. The potential role of ferroptosis in neonatal brain injury. *Front Neurosci*. 2019;13:115. doi: 10.3389/fnins.2019.00115
23. Chen Q, Tang J, Tan L, Guo J, Tao Y, Li L, et al. Intracerebral hematoma contributes to hydrocephalus after intraventricular hemorrhage via aggravating iron accumulation. *Stroke*. 2015;46(10):2902-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009713
24. Sun Y, Calvert JW, Zhang JH. Neonatal hypoxia/ischemia is associated with decreased inflammatory mediators after erythropoietin administration. *Stroke*. 2005;36(8):1672-8. doi: 10.1161/01.STR.0000173406.04891.8c
25. Dame C, Juul SE, Christensen RD. The biology of erythropoietin in the central nervous system and its neurotrophic and neuroprotective potential. *Biol Neonate*. 2001;79(3-4):228-35. doi: 10.1159/000047097
26. Fischer HS, Reibel NJ, Bühner C, Dame C. Prophylactic early erythropoietin for neuroprotection in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics*[Internet]. 2017[cited 2019 Sep 5];139(5):e20164317. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/139/5/e20164317.long>

27. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T, et al. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;382(3):233-43. doi: 10.1056/NEJMoa1907423

28. Razak A, Hussain A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2019;47(4):478-89. doi: 10.1515/jpm-2018-0360

29. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, et al. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: a phase II trial. *Pediatrics*[Internet]. 2016[cited 2019 Oct 9];137(6):e20160191. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/6/e20160191.long>

30. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*[Internet]. 2009[cited 2019 Oct 9];124(2):e218-26. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/124/2/e218.long>

ПЕРИНАТАЛЬНА АСФІКСІЯ: ВАРІАНТИ ЗАГИБЕЛІ КЛІТИН І НЕЙРОПРОТЕКТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОПОЕТИНУ

Л.Д. Танцюра

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

Резюме

Перинатальна асфіксія є істотним чинником ризику розвитку неврологічного дефіциту і когнітивних порушень у новонароджених дітей. У гострому періоді, після перенесеної гіпоксії-ішемії, в головному мозку відбувається необоротна загибель частини клітин за типом некрозу. Пошкоджені таким чином клітини вже не можуть бути відновлені. У другу фазу ушкодження, яка обумовлена вторинною енергетичною недостатністю, варіанти загибелі клітин включають апоптоз, аутофагію, партанатос і ферроптоз. Ці типи руйнування клітин є регульованими, вони можуть модулюватися, у тому числі й фармакологічними засобами. Препаратом, який продемонстрував свої нейропротективні властивості та поліпшення нейро-когнітивних результатів у новонароджених дітей після перенесеної гіпоксії-ішемії, виявився еритропоетин. Результати досліджень серед недоношених дітей досить суперечливі. Поліпшення когнітивного розвитку недоношених дітей при ранньому профілактичному призначенні рекомбінантного людського еритропоетину отримано у дітей з гестаційним віком понад 28-тижнів. У глибоконедоношених дітей, народжених в терміні менше 28-тижнів гестації, застосування еритропоетину не вплинуло на неврологічний розвиток або летальність при оцінці к 2-х річному віку. У доношених новонароджених застосування еритропоетину в ранні терміни після перенесеної гіпоксії-ішемії скорочує ризик розвитку церебрального паралічу і когнітивних порушень. Дослідження, що тривають, покликані отримати інформацію про вплив раннього використання еритропоетину на результати як недоношених, так і доношених новонароджених дітей при поєднанні еритропоетину та лікувальної гіпотермії.

Ключові слова: еритропоетин; ураження головного мозку; нейропротекція; новонароджені діти; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; апоптоз; некроз; аутофагія.

PERINATAL ASPHYXIA: THE CELL DEATH MECHANISMS AND THE NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN

L.D. Tantsiura

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

Summary

Perinatal asphyxia is a major factor for the development of long-term neurological deficit and cognitive disorders in neonates. Brain shows signs of irreversible cell death (necrosis) after hypoxic-ischemic injury during the acute period. Damaged cells cannot be regenerated in future. Mechanisms of cell death caused by secondary energy deficiency during the second phase of damage include apoptosis, autophagy, parthanatos, and ferroptosis. This type of cell destruction can be regulated and modulated by means of pharmacological agents. Erythropoietin was a medication to show its neuroprotective properties and improve neurocognitive outcomes in newborns with hypoxia-ischemia. Evidence of its effectiveness in preterm infants is contradictory. Recent meta-analysis shown, that early prophylactic administration of recombinant human erythropoietin improved the cognitive development of very preterm infants without affecting other neurodevelopmental outcomes. However, the use of erythropoietin didn't affect the neurological development or death rate among extremely preterm infants with a gestational age of less than 28 weeks compared to 2-year-olds. The use of erythropoietin early after hypoxia-ischemia in full-term infants reduced the risk of cerebral palsy and cognitive disorders. Ongoing studies are aimed at providing information about effect of erythropoietin use alongside with therapeutic hypothermia both on preterm and full-term newborns.

Keywords: erythropoietin; brain injury; neuroprotection; neonates; hypoxic ischemic encephalopathy; apoptosis; necrosis; autophagy.

Контактна інформація:

Танцюра Людмила Дмитрівна
кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої анестезіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ, Україна)

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

Контактний телефон:
+38 (063) 114 03 89

e-mail: nicu72.anesth@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8294-4122

Researcher ID: <https://publons.com/researcher/3287248/liudmyla-tantsiura/Web of Science ResearcherID AAH-4925-2019>

Контактная информация:

Танцюра Людмила Дмитриевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской анестезиологии Национальной медицинской академии последиломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины (г. Киев, Украина)

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

Контактный телефон:
+38 (063) 114 03 89

e-mail: nicu72.anesth@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8294-4122

Researcher ID: <https://publons.com/researcher/3287248/liudmyla-tantsiura/Web of Science ResearcherID AAH-4925-2019>

Contact Information:

Ludmila Tantsiura
PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric anesthesiology and critical care, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, (Ukraine, Kyiv)

Contact address:
9 Dorozhzytska str., Kyiv, 04112 Ukraine

Phone:
+38 (063) 114 03 89

e-mail: nicu72.anesth@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8294-4122

Researcher ID: <https://publons.com/researcher/3287248/liudmyla-tantsiura/Web of Science ResearcherID AAH-4925-2019>

© Л.Д. Танцюра, 2020

© Л.Д. Танцюра, 2020

Надійшло до редакції 10.01.2020 р.
Підписано до друку 26.02.2020 р.

УДК: 616.511-053.31:616.5-002-053.36
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.9

ЧИ НЕОБХІДНО ВВАЖАТИ ТОКСИЧНУ ЕРИТЕМУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПЕРЕДУМОВОЮ РОЗВИТКУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У НЕМОВЛЯТ?

М.М. Кисельова, О.М. Маланчак

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

Резюме

У статті наведені сучасні наукові і власні дані про окремі епідеміологічні характеристики токсичної еритеми у новонароджених дітей, її етіопатогенетичні складові. Зазначено, що особливістю перехідних станів новонароджених вважається не тільки те, що вони виникають на межі двох періодів життя (внутрішньоутробного і позаутробного), але й те, що звичайні на перший погляд, фізіологічні процеси для новонароджених, за певних умов, що, в першу чергу, залежать від гестаційного віку при народженні, особливостей перебігу внутрішньоутробного періоду, пологів, умов зовнішнього середовища, догляду, годування, наявності захворювання, можуть трансформуватися у патологічні стани.

Частота токсичної еритеми серед новонароджених може коливатись від 16 до 60 %, що залежить від низки перинатальних факторів. Токсична еритема проявляється великою кількістю маленьких ділянок почервоної шкіри з жовтувато-білою папулою в центрі. Незважаючи, що елементи краще за все видно на другий, третій день життя, їх появу необхідно передбачати в наступні кілька тижнів. Ретельну диференціальну діагностику цього доброякісного висипу необхідно проводити у всіх новонароджених з особливим акцентом уваги на недоношених дітей, оскільки токсична еритема більше характерна для доношених новонароджених.

Зосереджена увага на важливості інформованості пацієнтів при прийнятті рішення про надання медичної допомоги пацієнту. Підкреслена роль зрілості шкіри у частоті виникнення токсичної еритеми. Описані клінічні прояви, особливості перебігу, верифікації діагнозу. Показано, що понад 85 % немовлят з проявами atopічного дерматиту мали токсичну еритему в періоді новонародженості. На підставі аналізу наукових досліджень представлені сучасні складові догляду за дитиною з проявами токсичної еритеми. Забезпечення раннього грудного вигодовування, сприяння фізіологічному формуванню мікробного бар'єру шкіри (догляд за шкірою із застосуванням емолієнтів), кишечнику (призначення, при потребі, лактобацил GG), дозволить не тільки створити комфортні умови для дитини, але й попередити розвиток atopічного дерматиту у немовлят в майбутньому.

Ключові слова: токсична еритема новонароджених; транзиторні стани; atopічний дерматит; немовлята.

Кожному неонатологу відомі транзиторні стани новонароджених, кількість і яскравість проявів яких у кожної дитини індивідуальна. Недоношені діти, новонароджені, малі і великі щодо гестаційного віку, діти, народжені при патологічних пологах, діти, народжені від матерів з обтяженим акушерсько-гінекологічним та соматичним анамнезом, входять до групи ризику дітей, які можуть мати порушену адаптацію у постнатальному періоді [1,3].

Реакції, що відображають процес пристосування (адаптації) до пологів, нових умов життя новонародженого, називають перехідними (граничними, транзиторними, фізіологічними).

До транзиторних (перехідних) станів новонароджених належить токсична еритема (ТЕ), що розвивається у 60 % доношених новонароджених, а у недоношених новонароджених зустрічається вкрай рідко. Міжнародні дослідження виявили, що неонатальна ТЕ виникає приблизно в третини доношених новонароджених. Бразильське дослідження показало, що рівень поширеності ТЕ становить 21,3 % [16].

Частота ТЕ у дітей, які народились у відділенні новонароджених НКП «3-тя міська лікарня» м. Львова протягом трьох останніх років коливалась у межах 16,3-19,7 %.

Нині ТЕ розцінюється як алергоїдна реакція

внутрішньоутробної дитини на високий вміст протеїнів, ендотоксинів первинної бактеріальної флори кишечника, переохолодження. Сучасні дослідження підтверджують гіпотезу, що в основі виникнення ТЕ лежить надмірна реакція шкірної імунної системи на першу колонізацію шкірної поверхні непатогенними мікроорганізмами. Звідси, природно виникає запитання: токсична еритема – транзиторний стан новонароджених чи передумова розвитку atopії?

Відомо, що atopічний дерматит (АД)/екзема – найсильніші фактори ризику не тільки харчової алергії, але й астми та алергічного риніту, які протягом усього життя суттєво впливають на його якість. Частота АД становить 20 % у дітей, які проживають у промислово розвинутих країнах [7].

В етіології АД, так як і ТЕ, спільним є порушення мікробіоценозу в організмі дитини, дисфункція в епітеліальному бар'єрі шкіри. Безпосередньо через зміну мікробіоти кишечника і, опосередковано, через появу АД антибіотики, що використовуються у немовлячому віці, впливають на збільшення частоти астми, тому відповідь на запитання чи є ТЕ маркером того, що у дитини слід очікувати появу АД надзвичайно актуальна [18].

Для лікарів, які надаватимуть медичну допомогу новонародженим на вторинному і третинному

рівнях, необхідно мати сучасні чинні протоколи, появу яких в закладах охорони здоров'я з 28 квітня 2017 регламентує Наказ МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 р., який дозволяє українським лікарям використовувати у своїй роботі міжнародні клінічні протоколи, у тому числі і з ТЕ, оскільки цей стан кодується у МКХ-10 [2].

Міжнародні клінічні настанови, протоколи орієнтовані на потреби пацієнтів і враховують їх права на доступ до інформації про сучасні методи лікування (в іншій клініці, регіоні, країні). Заклади охорони здоров'я мають право самостійно обирати та перекладати протоколи згідно з переліком джерел. Такі протоколи, затверджені внутрішнім наказом ЗОЗ, дозволяється використовувати в роботі. Пацієнт має бути поінформований про чинні документи, за якими йому може надаватись медична допомога (Уніфікований клінічний протокол, перекладена настанова) і має право на вибір настановчого документу.

Розпізнавання транзиторних станів – важлива умова вибору правильної тактики ведення новонародженого!

В основі патофізіологічних процесів, що передують появі шкірних проявів ТЕ, є підвищений рівень імунологічних та запальних медіаторів (наприклад, інтерлейкінів 1 і 8, еотаксину, молекули адгезії Е-селектину, білків води-аквафорину 1 та аквафорину 3, хемотактичного фактору псоріазину, хромосомного протеїну групи високої мобільності групи 1, оксиду азоту та його ізоформ, антимікробного пептиду LL-37), що підтверджує розвиток імунологічної реакції організму при ТЕ новонароджених [12]. Еозинофільний інфільтрат неонатальної ТЕ вказує на алергічну або гіперчутливо-асоційовану етіологію, алергени при цьому не виявляються.

Оскільки неонатальна ТЕ рідко зустрічається у недоношених новонароджених, вважається, що передумовою розвитку цього реакційного процесу необхідна імунологічно зріла шкіра [4]. Розташування елементів ТЕ, в першу чергу на волосистій частині голови, свідчить про те, що у процес залучений волосяний фолікул. Крім того, відмічається збільшена кількість тучних клітин у залученій шкірі навколо волосяних фолікулів [14].

Клінічні прояви ТЕ. Загальний стан дітей, як правило, не порушений. ТЕ діагностується клінічно на основі даних анамнезу, фізичного огляду. З метою верифікації діагнозу виконують лабораторні дослідження (результати мазка внутрішнього вмісту пустули). У типових випадках на 2-й день життя з'являються дрібні еритематозні плями, папули, везикули і пустули, особливо активно на верхній половині тіла і тулуба. ТЕ з'являється протягом перших 4 днів життя у доношених немовлят, причому пік початку припадає протягом перших 48 годин після народження. Зрідка повідомляється про ТЕ при народженні [13]. Частота ТЕ зростає зі збільшенням гестаційного віку та ваги при народженні [4]. Сповільнений початок ТЕ зустрічається дуже рідко у доношених та недоношених новонароджених віком до 14 днів [3].

Елементи ТЕ розташовані переважно на розгинальних поверхнях кінцівок біля суглобів, на сідницях, огрудді, рідше – на животі,

обличчі (рис.1).

Шкіра новонародженої дитини в місцях елементів ТЕ, що наповнені еозинофільним інфільтратом, реагує на будь-які пошкодження. Звичайно висипка зникає через 2-3 дні, але може періодично з'являтися знову впродовж 4-6 тижнів. Зрідка ТЕ новонароджених може ускладнюватись розвитком еозинофільного езофагіту [6].



Рис. 5. Амплітуда отведення плеча в залежності от срока наблюдения

У загальному аналізі крові приблизно 15 % новонароджених спостерігається еозинофілія, що становить до 18 % від загального числа білих клітин крові. Еозинофілія може бути більш вираженою у випадках значної кількості пустул. Пустули утворюються під роговим шаром або глибше в епідермісі – скупчення еозинофілів, які також накопичуються навколо верхньої частини волосяного фолікула. У мазку за Райтом близько 50 % вмісту пустул представлений еозинофілами, їх кількість може наближатися до 95 %, число нейтрофілів змінне. У мазку за Грамом виявляють стерильну культуру. Мікроскопічно знахідки демонструють поверхневий набряк шкіри з м'яким дифузним та периваскулярним еозинофільним інфільтратом. Для папул властивий м'який гіперкератоз і виражений набряк з еозинофільною інфільтрацією; волосяні фолікули, екскреційні залози та канали, як правило, сильно афективні [12].

Діагностичні міркування при появі шкірних проявів ТЕ мають включати підозру на бактеріальний піодерміт, стерильний перехідний неонатальний пустульоз [8].

Диференціальні діагнози ТЕ проводять з вітряною, шкірним кандидозом, дерматологічними проявами герпесу, міліарією, мілією, фолікулітом, герпесом Зостер, дефектами пігменту, укусами комах, перехідним неонатальним пустулярним меланозом.

Після уведення у пошукові системи Google, PubMed, MedlinePlus, Medline ключових слів, які б допомогли отримати відповідь на поставлене запитання: чи ТЕ є передумовою розвитку АД, отриманий результат дозволив мати відповіді на запитання у роботі Ferrandiz C., Coroleu W. та співав. [8], які показали, що 85,7 % дітей з проявами АД протягом перших двох років життя мали в анамнезі неонатальну токсичну еритему. А отже, гіпотетично, надаючи допомогу, правильний догляд за шкірою новонародженої дитини, ми не тільки реагуємо на прояви ТЕ, але й попереджаємо появу АД.

Хоча ТЕ лікування не потребує, догляд за шкірою новонародженої дитини має неабияке значення.

А саме, велике значення для формування оптимального захисного бар'єру шкіри приділяється емоліентам, гіпоалергенним засобам догляду за шкірою. Згідно з даними, опублікованими в журналі «Allergology International 67 (2018) P. 24-31», сучасна терапевтична стратегія запобігання розвитку алергії може бути розроблена на основі створення умов максимального захисту шкіри, що узгоджується з рекомендаціями з догляду за шкірою новонароджених з ТЕ.

У мультицентровому сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні (США, Великобританія) (n=295) було показано, що немовлята з високим ступенем розвитку алергії (батько або матір мали діагностовані АД, астму або алергічний риніт) мали нижчу частоту шкірних алергічних проявів, якщо у догляді за шкірою застосовували зволожуючий засіб. Емоліенти наносили на шкіру дитини (виняток шкіра голови) якомога швидше після народження до 6-ти місячного віку. Висновок: застосування емоліентів, порівняно з вазеліновою олією знижувало частоту розвитку АД у 2 рази [17].

За результатами рандомізованого контрольованого дослідження (Японія) (n=118), в яке увійшли немовлята з високим ризиком розвитку алергії (батько або матір мали діагностовані АД, астму або алергічний риніт), емоліенти наносили на шкіру дитини (виняток шкіра голови) з першого тижня життя до досягнення 32 тижнів після народження. Середньодобова кількість емолієтного крему становила 7,86±4,34 г. Отримані результати - суттєве відтермінування часу появи АД за результатами аналізу Kaplan-Maier в основній групі (n=59), порівняно з контрольною групою (P=0,012, log-ranktest). Регресійний аналіз Cox – суттєво нижча частота АД/екземи (Hazardratio 0,48; 95 CI, 0,27-0,86) [10].

Якщо порушення мікробіоценозу в організмі новонародженого, дисфункція в епітеліальному бар'єрі шкіри впливають на появу ТЕ, то, гіпотетично, вбачається доцільним застосування пробіотиків у новонароджених з проявами ТЕ. Епідермальна бар'єрна дисфункція відіграє важливу роль у сенсibiliзації алергенів та розвитку АД, який є стартом для алергічного маршу. Систематичний огляд вибраних 6 досліджень (n=1990) показав,

що на склад мікрофлори кишечника дітей з АД впливають: термін гестації, спосіб розродження, тип харчування, методи лікування, кількість старших братів, сестер, інші складові життя [5].

Мікробіом кишечника відіграє важливу роль у розвитку АД. Результати мета-аналізу більшості систематичних оглядів показали захисні властивості пробіотиків у розвитку АД [15].

А саме, призначення лактобацил GG пренатально матерям і немовлятам постнатально до 6-місячного віку суттєво знижувало частоту АД у 2-х річному віці дітей у групі втручання (RR= 0.52, 95% CI: 0.32-0.84) [11].

Що ще може попереджати розвиток алергічних реакцій, починаючи з періоду новонародженості? Бактеріальна модуляція натуральних (справжніх) лімфоїдних клітин, їх безпосередня дія на регуляторні Т-клітини, через Toll-рецептори та продукція коротколанцюгових жирних кислот, що захищає організм від запалення кишечника. Оптимального імунологічного захисту новонародженої дитини можна досягнути, вигодовуючи дитину грудним молоком, що допоможе не тільки максимально сприяти дозріванню слизового бар'єру кишечника, а й індукції толерантності слизових травного каналу.

Висновки:

1. Токсична еритема – транзиторний стан алергологічного походження, що з високою ймовірністю завершиться розвитком atopічного дерматиту.

2. Раннє грудне вигодовування, максимальне сприяння фізіологічним процесам мікробної колонізації кишечника з використанням, при потребі лактобацил GG, догляд за шкірою за допомогою емоліентів, дозволить не тільки дієво реагувати на прояви токсичної еритеми, але й знизити ризик розвитку atopічного дерматиту у немовлят.

Конфлікт інтересів. Автори не зазначили будь-якого конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література

1. Кисельова ММ. Токсична еритема – транзиторний стан новонароджених чи передумова розвитку atopії? В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети (присвячена пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича). 2019р. Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2019, с.
2. Як впроваджувати нові клінічні протоколи: інструкція для лікарів ¼. МОЗ України [Інтернет]. 2017[цитовано 2019 Гру 15]. Доступно на: <https://moz.gov.ua/article/for-medical-staff/jak-vprovadzhuвати-novi-klinichni-protokoli-instrukcija-dlja-likariv>
3. Akoglu G, Evans SE, Akca T, Sahin S. An unusual presentation of erythema toxicum neonatorum: delayed onset in a preterm infant. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(3):301-2. doi: 10.1111/j.1525-1470.2006.00243.x
4. Carr JA, Hodgman JE, Freedman RI, Levan NE. Relationship between toxic erythema and infant maturity. *Am J Dis Child.* 1966;112(2):129-34. doi: 10.1001/archpedi.1966.02090110073006
5. Chan CWH, Wong RS, Law PTW, Wong CL, Tsui SKW, Tang WPY. Environmental factors associated with altered gut microbiota in children with eczema: asystematic review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1147. doi: 10.3390/ijms17071147
6. Witmen CP, Susi A, Min SB, Nylund CM. Early Infant Risk Factors for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(5):610-5. doi: 10.1097/MPG.0000000000002123
7. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* [Internet]. 2013[cited 2019 Des 28];132(3):e666-76. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/132/3/e666.long>
8. Ferrandiz C, Coroleu W, Ribera M, Lorenzo JC, Natal A. Sterile transient neonatal pustulosis is a precocious form of erythema toxicum neonatorum. *Dermatology.* 1992;185(1):18-22. doi: 10.1159/000247396

9. González Echeverría F, Martínez Rodríguez J, Ancín https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anc%C3%ADn%20Chand%C3%ADa%20T%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=9586295 Chandía T, Córdoba Iturriaga A. Is neonatal toxic erythema a risk factor in the development of allergy in childhood? An Esp <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586295> *Pediatr.* 1997;47(5):515-20.

10. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis [Internet]. *J Allergy Clin Immunol.* 2014[cited 2019 Des 2];134(4):824-30. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)01160-9/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)01160-9/fulltext)

11. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic diseases: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9262):1076-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8

12. Marchini G, Hultenby K, Nelson A, Yektaei-Karin E, Stabi B, Lonne-Rahm S, et al. Increased Expression of HMGB-1 in the skin lesions of erythema toxicum. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(5):474-82. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00498.x

13. Marino LJ. Toxic erythema present at birth. *Arch Dermatol.* 1965;92(4):402-3.

14. Nelson A, Ulfgren AK, Edner J, Stabi B, Brismar H, Hultenby K, et al. Urticaria Neonatorum: accumulation of tryptase-expressing mast cells in the skin lesions of newborns with Erythema Toxicum. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(8):652-8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00568.x

15. Panduru M, Panduru NM, Salavastru CM, Tiplica G-S. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):232-42. doi: 10.1111/jdv.12496

16. Reginatto FP, Muller FM, Peruzzo J, Cestari TF. Epidemiology and Predisposing Factors for Erythema Toxicum Neonatorum and Transient Neonatal Pustular: A Multicenter Study. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(4):422-6. doi: 10.1111/pde.13179

17. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):818-23. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005

18. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(1):54-8. doi: 10.1016/j.anai.2017.05.013

НЕОБХОДИМО ЛИ СЧИТАТЬ ТОКСИЧЕСКУЮ ЭРИТЕМУ НОВОРОЖДЕННЫХ ФОНОМ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У МЛАДЕНЦЕВ?

М.Н. Киселёва, О.М. Маланчук

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

Резюме

В статье представлены современные научные и собственные данные отдельных эпидемиологических характеристик токсической эритемы у новорожденных детей, её этиопатогенетические составляющие. Отмечено, что особенностью переходных состояний у новорожденных считается не только то, что они возникают на границе двух периодов жизни (внутриутробного и внеутробного), но и то, что обычные на первый взгляд, физиологические процессы для новорожденных, при определенных условиях, что в первую очередь зависит от гестационного возраста при рождении, особенностей течения внутриутробного периода, родов, условий внешней среды, ухода, кормления, наличия заболеваний, могут трансформироваться в патологические состояния. Частота токсической эритемы среди новорожденных может колебаться от 16 до 60 %, что зависит от ряда перинатальных факторов. Токсическая эритема проявляется большим количеством маленьких участков покрасневшей кожи с желтовато-белой папулой в центре. Несмотря на то, что элементы лучше всего видны на второй, третий день жизни, их появление необходимо предусматривать в следующие несколько недель. Тщательную дифференциальную диагностику этой доброкачественной сыпи необходимо проводить у всех новорожденных с особым акцентом внимания на недоношенных детей, поскольку токсическая эритема больше характерна для доношенных новорожденных.

SHOULD BE ERYTHEMA TOXICORUM NEONATORUM BACKGROUND DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS?

M.M. Kiselova, O. M. Malanchuk

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

Summary

The article presents up-to-date scientific and own data on individual epidemiological characteristics of toxic erythema in newborn children, its etiopathogenic components. It is noted that the peculiarity of transient states of newborns is considered not only that they occur at the boundary of two periods of life (pre-natal and extracurricular, but also that normal at first glance, physiological processes for newborns, under certain conditions, which are primarily dependent on gestational age at birth, features of the intrauterine period, childbirth, environmental conditions, care, feeding, the presence of the disease can transform into pathological conditions. The incidence of toxic erythema among newborns can range from 16 to 60%, that depending on a number of perinatal factors. Toxic erythema is manifested in a large number of small areas of reddened skin with a yellowish-white papule in the center. Although the elements are best seen on the second, the third day of life, their appearance should be anticipated in the next few weeks. Careful diffusion diagnosis requires this benign rash, especially in preterm infants, since toxic erythema is common in full-term infants.

The focus is on the importance of patient awareness when deciding whether to provide medical care to a patient. The role of skin maturity in the frequency of toxic erythema is emphasized. The clinical manifestations, features of the course, verification of the diagnosis are described. It has been shown that more than 85% of infants with atopic dermatitis had toxic erythema during the neonatal period. On the basis of the analysis of scientific researches modern

Акцентовано увагу на важливості інформування пацієнтів при прийнятті рішення о передчасній медичній допомозі пацієнту. Підкреслено роль зрелості шкіри в частоті виникнення токсичної еритеми. Описані клінічні прояви, особливості перебігу, верифікації діагнозу. Показано, що більше 85 % дітей з проявами atopічного дерматиту мали токсичну еритему в періоді новонародженості. На основі аналізу наукових досліджень представлено сучасні складові догляду за дитиною з проявами токсичної еритеми. Забезпечення раннього грудного вигодовування, сприяння фізіологічному формуванню мікробного бар'єра шкіри (догляд за шкірою з використанням емолієнтів), кишечника (назначення, за необхідності, лактобацилл GG), дозволить не тільки створити комфортні умови для дитини, але й запобігти розвитку atopічного дерматиту у дітей в майбутньому.

Ключові слова: токсична еритема новонароджених; перехідні стани; atopічний дерматит; діти.

components of caring for a child with manifestations of toxic erythema are presented. Ensuring early breastfeeding, promoting the physiological formation of the microbial barrier of the skin (skin care with the use of emollients), intestines (appointment, if necessary, lactobacillus GG), will not only create comfortable conditions for the baby, but also prevent the development of atopic dermatitis in future.

Key words: Erythema Toxicorum Neonatorum; Transitorium Conditions; Atopic Dermatitis; Infants.

Контактна інформація:

Кисельова Марія Миколаївна

доктор медичних наук, завідувачка кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

Контактна адреса:

вул. Дорога Кривчицька 68/1, м. Львів, 79014, Україна

Контактний телефон:

+38 (097) 103 77 77

e-mail: drmaria@online.ua

ORCID ID: 0000-0001-7668-411X

Researcher ID:

<http://www.researcherid.com/rid/Q-6735-2016>

Контактная информация:

Киселева Мария Николаевна

доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого (г. Львов, Украина)

Контактный адрес:

ул. Дорога Кривчицкая 68/1, г. Львов, Украина

Контактный телефон:

+38 (097) 103 77 77

e-mail: drmaria@online.ua

ORCID ID: 0000-0001-7668-411X

Researcher ID:

<http://www.researcherid.com/rid/Q-6735-2016>

Contact Information:

Mariia Kiselova

PhD, MD, prof., Chief of the Department of Pediatrics and Neonatology Faculty of Postgraduate Education Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

Contact address:

Doroga Kryvchytska, Str., 68/1, Lviv, 79014, Ukraine

Phone:

+38 (097) 103 77 77

e-mail: drmaria@online.ua

ORCID ID: 0000-0001-7668-411X

Researcher ID:

<http://www.researcherid.com/rid/Q-6735-2016>

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ RECOMMENDATIONS FOR THE IMPLEMENTATION OF NEONATOLOGY

УДК: 616.131.3-092-07-08-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.10

*С.О. Поцюрко, Д.О. Добрянський,
Л.Б. Секретар*

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

ТАКТИКА ДОПОМОГИ ЗНАЧНО
НЕДОНОШЕНИМ НОВОНАРОДЖЕНИМ
З ВІДКРИТОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ
ПРОТОКОЮ: СУЧАСНІ КОНТРОВЕРСІЇ
І РЕКОМЕНДАЦІЇ

Резюме. Згідно з даними численних досліджень персистенція відкритої артеріальної протоки (ВАП) асоціюється з підвищеними захворюваністю та смертністю значно недоношених немовлят. Профілактичне призначення ліків, які запобігають виникненню або зменшують гемодинамічну значущість ВАП у недоношених новонароджених, має декілька короткотривалих переваг, серед яких зменшення частоти симптоматичної ВАП, важких внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) та потреби у додатковому медикаментозному або хірургічному лікуванні. Водночас, цей підхід до надання допомоги не покращує довгострокових результатів виходжування таких пацієнтів. Раннє лікування інгібіторами циклооксигенази до моменту появи клінічних симптомів ВАП не впливає на смертність, проте суттєво знижує частоту симптоматичної ВАП і потребу у фармакологічній терапії та хірургічних втручаннях. Раннє лікування ВАП може бути доцільним у надзвичайно недоношених немовлят з терміном гестації 23-25 тиж., враховуючи високу ймовірність формування у них гемодинамічно значущої ВАП (гзВАП), яка в подальшому буде потребувати лікування. Найчастіше лікують клінічно явну ВАП, що мінімізує кількість «необгрунтовано» застосованих ліків з небажаною побічною дією. Водночас, недоліками пізнішого втручання є менша ефективність та підвищений ризик ускладнень, асоційованих з гзВАП. Тим не менше, очікувальна тактика допомоги недоношеним немовлятам з ВАП набуває все більшого поширення, оскільки у значній частині таких пацієнтів ВАП закривається спонтанно, а доказів на користь нехірургічного лікування недостатньо. Крім того, такий підхід не асоціюється з вищим ризиком смерті, некротизуючого ентероколіту (НЕК) або ВШК порівняно з будь-якою іншою тактикою лікування. Консервативні неспецифічні лікувальні заходи, спрямовані на закриття ВАП (обмеження рідини, призначення сечогінних ліків тощо), дозволяють уникнути медикаментозних та хірургічних втручань та їх потенційних побічних ефектів лише у частині значно недоношених новонароджених з терміном гестації > 26 тиж., не впливаючи на смертність та якість виживання. Проте, така терапія асоціюється з високим ризиком зневоднення, розвитком гіпонатріємії і підвищенням рівня креатиніну у сироватці крові, а тому рутинно не рекомендується.

Ключові слова: відкрита артеріальна протока; ВАП; лікування; індометацин; ібупрофен; парацетамол; очікувальна тактика; консервативна тактика; значно недоношені новонароджені.

Артеріальна протока (АП) відіграє важливу роль у фетальному кровообігу, проте у доношених дітей перестає функціонувати невдовзі після народження. Водночас, ця судина залишається відкритою приблизно у 70 % передчасно народжених немовлят з терміном гестації < 30 тиж. в одномісячному віці [1, 2]. За таких умов через АП відбувається постійний скид крові з аорти у легеневу артерію, що може призводити до значних порушень гемодинаміки, спричинюючи мезентеріальну, ниркову та церебральну гіперперфузію, а також набряк легень [2-4].

Відомо, що в передчасно народжених дітей наявність відкритої артеріальної протоки (ВАП) асоціюється з вищими частотою ранньої артеріальної гіпотензії, внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК), некротизуючого ентероколіту (НЕК), ретинопатії недоношених (РН), легневих кровотеч, бронхолегеневої дисплазії (БЛД), а також смертністю [5]. Проте, існуючі методи лікування ВАП не зменшують частоти зазначених захворювань. Досі залишається чимало суперечливих та невирішених питань стосовно потреби і тактики лікування ВАП, а саме, кому і в якому віці розпочинати лікування,

яким препаратом та чи необхідне втручання взагалі. На сьогодні розрізняють п'ять можливих варіантів допомоги передчасно народженим немовлятам з ВАП: 1) профілактичне призначення інгібіторів ЦОГ/ПГС незалежно від наявності ВАП; 2) лікування ВАП до появи її клінічних ознак; 3) лікування ВАП після появи клінічних симптомів; 4) очікувальну тактику і 5) консервативну допомогу. Метою цього огляду є обговорення наявних наукових доказів щодо переваг і недоліків кожного з варіантів із практичними рекомендаціями щодо їх можливого застосування.

Відомо, що одним з механізмів підтримання АП відкритою є збільшення вмісту простагландинів у крові, що обгрунтовує відповідні фармакологічні втручання [6]. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (індометацин та ібупрофен) гальмують перетворення арахідонової кислоти у простагландин G2 (PGG2), пригнічуючи функції циклооксигеназної (ЦОГ) ділянки простагландинсинтезуючого (PGHS) комплексу. На відміну від ібупрофену й індометацину парацетамол діє на пероксидазну (РОХ) ділянку PGHS-комплексу, блокуючи синтез простагландину H2 (PGH2), який є основним

попередником простагландинів з вазоактивною дією (рис. 1) [6].

Підхід до надання допомоги передчасно народженим немовлятам з ВАП історично відрізнявся у різних країнах і регіонах світу, змінюючись із плином часу. Так, наприкінці

90-х років минулого століття 89 % канадських неонатологів для закриття ВАП обмежували рідину та призначали індометацин, тоді як хірургічну перев'язку АП застосовували лише у немовлят, які не реагували на таке лікування або в яких були протипоказання до застосування індометацину. Майже через десятиліття у США чверть лікарів-респондентів застосовувати індометацин профілактично для зменшення частоти ВШК, а 9 % використовували цей препарат для лікування ВАП до появи її клінічних ознак [7]. У випадках стійкої ВАП близько 75 % немовлят отримували більше одного курсу індометацину, з них майже половині призначали два або три курси. Більшість центрів у США у цей час розпочинали лікування в перші 2 тиж. життя і використовували ехокардіографічні критерії для визначення показань і контролю ефективності терапії.

Результати опитування 19 європейських асоціацій неонатології та перинатології у 2009 р. [8] засвідчили, що більшість неонатальних центрів Європи (71 %) застосовували індометацин внутрішньовенно, 36 % використовували системний ібупрофен, а 29 % призначали цей препарат внутрішньо. Приблизно у половині медичних закладів у випадках стійкої ВАП призначали другий курс, а у чверті – третій курс фармакотерапії. Майже всі (96 %) неонатологічні центри в Європі лікували гемодинамічно значущу ВАП (гзВАП), однак 25 % могли лікувати навіть гемодинамічно незначущу ВАП. За даними опитування лише в одній лікарні

застосовували хірургічну перев'язку ВАП як початкове втручання.

Ігmesі та співавт. [9] нещодавно порівняли дані рандомізованих досліджень, які вивчали ефективність різних варіантів допомоги передчасно народженим немовлятам з ВАП. Автори дійшли висновку, що фармакологічне лікування ВАП індометацином та ібупрофеном найчастіше застосовували у США та Канаді, тоді як у Європі препаратом вибору був ібупрофен. За даними останнього міжнародного опитування, проведеного у 2017 р. [10], від 11 до 87 % медичних центрів лікували ВАП незалежно від наявності клінічних ознак, беручи до уваги лише дані ЕхоКГ (11 % в Канаді; 13 % в Іллінойсі; 20 % в Ізраїлі; 33 % у Швеції; 41 % в Іспанії; 50 % у Швейцарії; 58 % в Австралії та Новій Зеландії; 75 % у Фінляндії; 75 % в Італії і 87 % в Японії). Парацетамол використовували як препарат першої лінії лише в дев'яти центрах (по одному в Австралії/Новій Зеландії та Канаді, два центри в Іллінойсі і п'ять в Ізраїлі).

Отже, найважливішими сучасними тенденціями у наданні допомоги значно недоношеним новонародженим з ВАП є частіше застосування ібупрофену порівняно з індометацином [11], стає зменшення загальної частки дітей, яких лікували з приводу ВАП [12], а також зменшення частки хірургічних втручань [13] з відповідним зростанням відсоткової кількості немовлят, у яких застосовували очікувальну тактику або консервативні заходи. Сучасний відсоток новонароджених ≤ 31 тиж. гестації, які отримують лікування з приводу ВАП у країнах Євросоюзу, коливається від 10 до 39 % і не залежить від перинатальних особливостей пацієнтів. Водночас, відмінності у підходах до лікування ВАП не асоціюються з кінцевими результатами виходжування таких новонароджених [14].

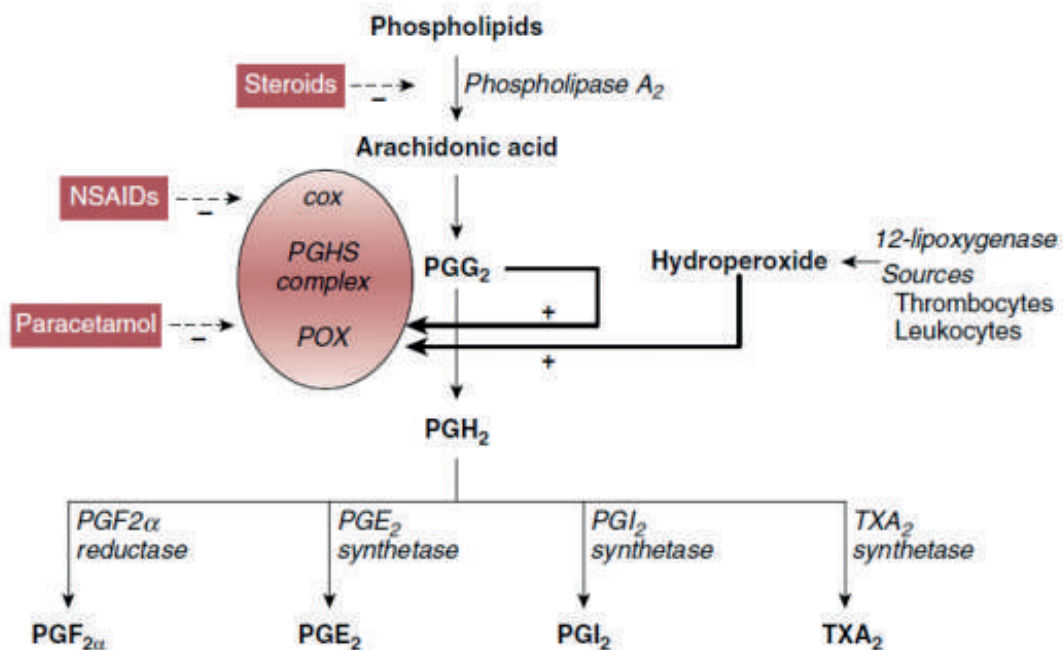


Рис. 1. Вплив нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), парацетамолу й ендогенних сполук на метаболізм арахідонової кислоти [6]

Примітки: ЦОГ, циклооксигеназа; PG, простагландин (PG підтипів G2, H2, F2 α та I2); PGHS комплекс, простагландинсинтезний комплекс; ПО, пероксидаза; TX, тромбосан (TX підтип A2)

Застосування ліків для фармакологічного закриття ВАП

Індометацин є неселективним інгібітором ЦОГ і найбільш вивченим фармакологічним препаратом, який використовувався для закриття ВАП [15]. Найпоширенішим шляхом уведення індометацину є внутрішньовенний, хоча можливими є також внутрішнє, ректальне або внутрішньоартеріальне введення. Однак, ці шляхи є менш дослідженими і майже не використовуються у клінічній практиці, насамперед, через ймовірний негативний вплив індометацину на цілість слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, особливо клубової кишки. У більшості проведених досліджень індометацин призначали з розрахунку від 0,1 до 0,2 мг/кг/дозу через 12 і 24 год. відповідно [6]. Стандартна тривалість одного курсу лікування ВАП індометацином становить від 48 до 72 год.. Частота закриття АП після першого курсу індометацину у недоношених новонароджених коливається від 48 % до 98,5 % залежно від дози, тривалості та шляху введення. У випадках неефективності першого курсу терапії або повторного відкриття АП показаний другий курс, ефективність якого становить приблизно 40-50 % [16]. Застосування третього курсу лікування ВАП індометацином не рекомендується, оскільки це асоціюється з високим ризиком розвитку ПВЛ. Невідомо, які патологічні механізми відіграють провідну роль у цій асоціації, проте може мати значення тривале зниження мозкового кровообігу, спричинене уведенням індометацину [17]. Залежно від концентрації у крові індометацин може порушувати мозковий, нирковий та мезентеріальний кровообіг і зменшувати агрегацію тромбоцитів [6]. Одночасне введення індометацину та стероїдів асоціюється зі збільшенням частоти самовільної кишкової перфорації і НЕК [18]. Однак, незважаючи на найгірший профіль безпеки цього препарату порівняно з ібупрофеном і парацетамолом, будь-які порушення функції нирок, пов'язані з призначенням індометацину, є тимчасовими, а вплив на ризик виникнення НЕК або клінічно важливих кровотеч залишається теоретичним.

Ібупрофен також є неселективним інгібітором ЦОГ, який не впливає на мозковий та мезентеріальний кровообіг і, порівняно з індометацином, значно менше порушує перфузію нирок [19]. Ібупрофен можна призначати внутрішньо, внутрішньовенно або ректально. Внутрішній шлях уведення ібупрофену такий же ефективний, як і довенний [6]. Кокрейнівський огляд 39 рандомізованих контрольованих досліджень (n=2842) [20] продемонстрував, що ібупрофен не менш ефективний, ніж індометацин, і на сьогодні є препаратом вибору, оскільки має значно кращий профіль безпеки й асоціюється зі зниженням ризику виникнення НЕК, олігурії та підвищеного рівня креатиніну сироватки. Рекомендована стандартна початкова доза ібупрофену становить 10 мг/кг з наступним уведенням 5 мг/кг на 2-й й 3-й день. Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих досліджень [21] засвідчив, що застосування вищих внутрішніх доз ібупрофену (20/10/10 мг/кг) асоціюється з вищою ймовірністю закриття гЗВАП порівняно з використанням

стандартних внутрішньовенних доз ібупрофену, індометацину або парацетамолу. Загальна частота успішного закриття ВАП ібупрофеном після першого та другого курсу істотно не відрізняється від індометацину, - 70 та 50% відповідно [6]. Основними побічними ефектами застосування ібупрофену є олігурія, підвищення рівня білірубіну, виникнення шлунково-кишкових кровотеч та легеневої гіпертензії. Відповідно протипоказаннями до призначення інгібіторів ЦОГ вважають клінічно явні кровотечі, особливо шлунково-кишкові, внутрішньочерепні крововиливи (насамперед, ВШК), тромбоцитопенію (< 50 x 10⁹/л) та/або порушення зсідання крові, НЕК, порушення функції нирок (підвищення рівня креатиніну > 120 мкмоль/л або наявність олігурії < 0,5 мл/кг/год) тощо [22].

Як зазначалось вище, парацетамол діє на пероксидазу (POX) ділянку PGHS-комплексу, блокуючи синтез простагландину H₂ (PGH₂), який є основним попередником простагландинів з вазоактивною дією [6]. Цей препарат не впливає на тонус периферичних судин, через що має перевагу над інгібіторами ЦОГ та може бути ефективною й безпечною альтернативою індометацину та ібупрофену у спробі фармакологічного закриття ВАП, особливо якщо є протипоказання до застосування інгібіторів ЦОГ [6]. Фармакокінетика парацетамолу у лікуванні ВАП, включаючи спосіб та дозу введення, залишається недостатньо вивченою порівняно з індометацином та ібупрофеном. У більшості проведених досліджень використовували внутрішню форму парацетамолу, однак його також можна вводити парентерально і ректально. Рекомендована доза парацетамолу становить 15 мг/кг кожні 6 год. протягом 3 днів [6]. Кокрейнівський огляд 8 рандомізованих досліджень (n = 916) [23] засвідчив, що парацетамол настільки ж ефективний у закритті ВАП, як ібупрофен та індометацин. Загальна частота успішного закриття ВАП парацетамолом коливається від 70,5 % до 100 %, однак у більшості досліджень цей препарат використовували у новонароджених з терміном гестації > 28 тиж., тому ефективність та побічні ефекти парацетамолу у популяції екстремально недоношених немовлят залишаються невідомими. Автори іншого нещодавнього мета-аналізу 7 рандомізованих контрольованих досліджень (n=861) [24] продемонстрували, що загальна частота успішного закриття ВАП після першого курсу фармакологічного лікування не відрізнялась між групами немовлят, які отримали інгібітори ЦОГ та парацетамол (ВР – 0,90; 95% ДІ: 0,72-1,13). Між групами також не виявлено статистично істотних відмінностей за смертністю, потребою у хірургічному закритті протоки, частотою НЕК, БЛД, РН та легневих кровотеч. Натомість, лікування ВАП парацетамолом асоціювалось з тенденцією до зниження ризику розвитку ниркової недостатності (ВР – 0,20; p = 0,07) та шлунково-кишкової кровотечі (ВР – 0,28; p = 0,009). Водночас, у групі парацетамолу, порівняно з групою ібупрофену, діагностували значно вищі показники тромбоцитів і добового об'єму сечі [24]. До побічних ефектів парацетамолу відносять гепатотоксичність, а також гемодинамічні і термодинамічні ефекти. Отже, парацетамол може бути ефективною і безпечною

альтернативою інгібіторам ЦОГ, тому потрібно більше рандомізованих досліджень, які би оцінили ефективність і безпеку цього препарату в екстремально недоношених новонароджених, включаючи віддалені наслідки у віці 18-24 міс. через можливий зв'язок антенатального застосування парацетамолу та розвитку аутизму у дітей [23].

Профілактичне призначення інгібіторів ЦОГ/ПГС

Щоб уникнути відкриття або персистенції артеріальної протоки у значно недоношених новонароджених, інгібітори ЦОГ (індометацин або ібупрофен) або інгібітор ПГС (парацетамол) можна призначати профілактично в перші 12-24 год. життя дитини незалежно від наявності ВАП [6].

Профілактичне використання індометацину вивчено найкраще, оскільки його застосовували у найбільшій кількості рандомізованих контрольованих досліджень – 19, в які було залучено 2872 немовлят [25]. Мета-аналіз цих досліджень засвідчив декілька короткострокових переваг профілактичного призначення індометацину передчасно народженим немовлятам, зокрема, зменшення частоти розвитку симптоматичної ВАП, виникнення важких і будь-яких ВШК, потреби у хірургічній перев'язці протоки тощо [25].

Мета-аналіз 2 масштабних сучасних обсерваційних досліджень (n=11289) продемонстрував, що профілактичне застосування індометацину у популяції новонароджених з терміном гестації < 29 тиж. не впливало на сумарну частоту БЛД/смерті (контрольований коефіцієнт співвідношення шансів [кКСШ] – 0,93; 95 % ДІ: 0,76-1,13) та частоту БЛД серед тих, хто вижив (кКСШ – 0,94; 95% ДІ: 0,78-1,12), проте, могло супроводжуватись зменшенням смертності (кКСШ – 0,81; 95% ДІ: 0,66-0,98) [26]. На думку авторів цього мета-аналізу, залишається невідомим, чи цей результат є наслідком невизначеної помилки, випадковості або свідчить про дійсну користь. Щоб підтвердити позитивний вплив профілактичного призначення індометацину на смертність значно недоношених немовлят у сучасних умовах, потрібно залучити у дослідження понад 3500 таких дітей [26].

Водночас, незважаючи на зменшення частоти ВШК, профілактичне застосування індометацину не покращувало довгострокових неврологічних результатів [27]. Ці дані стали підґрунтям для формування різних підходів до профілактичного застосування індометацину в реальній клінічній практиці. Окремі підгрупи пацієнтів, як-от значно недоношені хлопчики і новонароджені з гестацією менше 27 тиж., могли бути потенційними кандидатами для профілактичного застосування індометацину. Крім того, відділення з вищою частотою ВШК могли використовувати цей підхід, оскільки за таких умов переваги, ймовірно, переважали ризики, пов'язані з профілактичним призначенням індометацину [6].

Кокрейнівський огляд 2019 р. [19] включив 9 рандомізованих контрольованих випробувань (n = 1070) профілактичного застосування ібупрофену у порівнянні із плацебо або профілактичним застосуванням індометацину. За даними мета-аналізу профілактичне призначення ібупрофену зменшувало частоту ВАП, потребу у додатковому лікуванні

інгібіторами ЦОГ і хірургічному закритті протоки. Проте, у групі ібупрофену порівняно із групою плацебо або групою без утручань значно частіше виявляли олігурію і підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. Внутрішнє застосування ібупрофену значно частіше супроводжувалось шлунково-кишковою кровотечею. Водночас, профілактичне призначення ібупрофену достовірно зменшувало ризик виникнення важких ВШК без статистично істотних відмінностей за смертністю і частотою БЛД у хронологічному віці 28 днів або постменструальному віці 36 тиж., частотою НЕК або віком на момент досягнення повного об'єму ентерального харчування. Частота самовільного закриття протоки на 3-4 день життя в контрольній групі становила 58 % [19].

Останній Кокрейнівський систематичний огляд [23] двох невеликих рандомізованих контрольованих досліджень (n=80) засвідчив, що профілактичне призначення парацетамолу тривалістю 4-5 днів зменшувало частоту ВАП порівняно із групою плацебо або групою без утручань. Проте, профілактичне застосування цього препарату у популяції новонароджених з терміном гестації < 27 тиж. суттєво не впливало на закриття ВАП (p = 0,63) і половина з цих немовлят потребували подальшого лікування ВАП. Результати ретроспективного дослідження [28] із залученням 190 значно недоношених новонароджених продемонстрували, що профілактичне застосування парацетамолу зменшувало частоту ВАП із 31 % (27/88) до 15 % (15/102) (p = 0,008) та потребу подальшого лікування ібупрофеном без збільшення частоти несприятливих віддалених наслідків.

Таким чином, профілактичне призначення інгібіторів ЦОГ або парацетамолу в перші 12-24 год. життя всім значно недоношеним немовлятам фактично означає потенційно необґрунтоване застосування фармакологічних препаратів із серйозною побічною дією у більшості таких пацієнтів, оскільки таке втручання покращує лише деякі короткострокові результати, не впливаючи на смертність і хронічну або віддалену захворюваність. Отже, рутинне профілактичне призначення інгібіторів ЦОГ/ПГС на сьогодні не рекомендується [6, 26]. Водночас, зниження частоти ВШК, пов'язане з профілактичним застосуванням індометацину й ібупрофену, може обґрунтувати відповідну клінічну практику у відповідних ситуаціях високого ризику [6, 19, 25, 26].

Лікування ВАП до появи її клінічних ознак

Таке лікування, як правило, розпочинають в перші 3-5 днів життя. Кров може шунтуватися через протоку в перші дні після народження, але відповідні клінічні ознаки найчастіше виявляють пізніше, у середньому, через 2 дні [29, 30].

Кокрейнівський систематичний огляд 3 невеликих рандомізованих контрольованих досліджень (n=97) засвідчив, що призначення індометацину недоношеним немовлятам з ВАП, яка не мала клінічних ознак, не впливало на смертність (ВР – 1,32; 95 % ДІ: 0,45-3,86), частоту БЛД (ВР – 0,91; 95 % ДІ : 0,62-1,35), ВШК (ВР – 1,21; 95 % ДІ: 0,62-2,37) і РН (ВР – 0,68; 95 % ДІ: 0,26-1,78), а також тривалість штучної вентиляції легень (зважаючи на відмінності середніх показників (ЗВСП) –

(-7) днів; 95% ДІ: -17,33; 3,34) [31]. Проте, це утручання значно зменшувало частоту симптоматичної ВАП (ВР – 0,36; 95 % ДІ: 0,19-0,68) і тривалість кисневої терапії (ЗВСП – (-12,5); 95 % ДІ: -23,8; 1,26), особливо в немовлят з масою тіла при народженні < 1000 г [31, 32].

Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз [33] 7 рандомізованих досліджень, у які було залучено 466 новонароджених з терміном гестації < 32 тиж. і масою тіла при народженні < 1500 г, підтвердив висновки згаданого вище кокрейнівського огляду, засвідчивши, що раннє лікування ВАП, яка не мала клінічних ознак, інгібіторами ЦОГ (індометацин або ібупрофен) не впливає на смертність (ВР – 0,85; 95 % ДІ: 0,50-1,43; 6 досліджень; 442 новонароджених). Водночас, призначення відповідних препаратів порівняно із групою плацебо істотно зменшувало загальну частоту симптоматичної ВАП (ВР – 0,39; 95 % ДІ: 0,21-0,73; 3 дослідження; 97 новонароджених), а також потребу застосовувати в подальшому фармакологічне та хірургічне лікування. Інші результати ефективності та безпеки суттєво не відрізнялись між групами. Це, ймовірно пов'язано з тим, що після раннього лікування АП стає менш гемодинамічно значущою [34, 35].

Отже, ця тактика теоретично може бути обґрунтованою у надзвичайно недоношених немовлят з терміном гестації 23-25 тиж., враховуючи високу ймовірність формування гзВАП, яка в подальшому буде потребувати лікування [36]. Тому доцільність і безпека раннього фармакологічного лікування немовлят з ВАП потребує подальших досліджень, оскільки існують потенційні ризики, пов'язані з таким утручанням.

Лікування ВАП після появи клінічних симптомів

У випадку симптоматичного лікування передбачається можливість спонтанного закриття протоки. Лікування розпочинають лише тоді, коли з'являються клінічні симптоми, ймовірно, пов'язані з розвитком ВАП. Цей клінічний підхід використовують найчастіше, оскільки він мінімізує ризики, пов'язані з умовно необґрунтованим лікуванням, внаслідок побічної дії насамперед інгібіторів ЦОГ. Проте, недоліками пізнішого втручання є менша ефективність щодо закриття ВАП та підвищений ризик ускладнень, пов'язаних з персистенцією гзВАП (легеневі кровотечі, важкі ВШК, БЛД, потенційні порушення мозкового кровообігу та серцева недостатність) [37], оскільки частина з цих ускладнень виникають в перші 24 год. життя дитини [38].

Нещодавнє контрольоване мультицентрове рандомізоване дослідження (PDA-TOLERATE Trial) [39], яке включало 202 новонароджених немовлят з гестаційним віком < 28 тиж., порівняло раннє фармакологічне лікування (індометацином, ібупрофеном або парацетамолом) у немовлят із середнім або великим діаметром АП, які наприкінці першого тижня життя потребували «вище мінімального» рівня дихальної підтримки, з очікувальною тактикою, яка ґрунтувалась на попередньо визначених респіраторних та гемодинамічних показаннях для призначення лікування. Автори дослідження дійшли висновку,

що раннє фармакологічне лікування ВАП у надзвичайно недоношених новонароджених, які потребували дихальної підтримки у віці між 6 і 14 добою життя, не зменшувало частоти ВАП на момент виписки або потреби у її хірургічній перев'язці та не покращувало жодних із попередньо визначених вторинних показників ефективності (частота НЕК, БЛД, БЛД або смерті, смертність та тривалість дихальної підтримки). Натомість, таке лікування подовжувало період часу до досягнення повного об'єму ентерального харчування й асоціювалось з вищими частотою пізнього сепсису та смертністю у підгрупі немовлят з терміном гестації ≥ 26 тиж.. Водночас, у групі раннього фармакологічного лікування симптоматичної ВАП порівняно з очікувальною тактикою значно меншими були ризик розвитку гзВАП (ВР – 0,51; 95% ДІ: 0,40-0,66; $p < 0,001$) і потреба повторного лікування ВАП (ВР – 0,38; 95 % ДІ: 0,24-0,60; $p < 0,001$) [39].

У дослідженні Gudmundsdottir та співавт. [40] в когорті новонароджених з гестаційним віком < 27 тиж. порівнювали результати фармакологічного лікування ВАП у різному віці – в перші 2 дні життя, у віці 3-6 днів або пізніше (≥ 7 днів). Авторами не було встановлено відмінностей між віком дітей на момент початку фармакологічного закриття ВАП і ризиком наступного хірургічного втручання або смерті. В іншому дослідженні, яке залучало немовлят з гестаційним віком 23-32 тиж., призначення ібупрофену для закриття гзВАП у середньому віці 3 діб істотно не впливало на виникнення БЛД, ризик смерті, БЛД або смерті, частоту НЕК, важких ВШК і ПВЛ порівняно з відстроченим лікуванням у середньому віці 11 днів [41].

Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз 68 рандомізованих досліджень ($n = 4802$) [21] порівняв ефективність фармакологічного закриття гзВАП (ібупрофен, індометацин або парацетамол) з використанням плацебо або відсутністю лікування. Загальна частота успішного закриття гзВАП становила 67,4 % (2867 із 4256 немовлят). Порівняно з використанням стандартних внутрішньовенних доз ібупрофену й індометацину, внутрішнє призначення більших доз ібупрофену (20/10/10 мг/кг) асоціювалось з істотно вищою ймовірністю закриття гзВАП (КСШ – 3,59; 95 % ДІ: 1,64-8,17 для ібупрофену і 2,35; 95 % ДІ: 1,08-5,31 для індометацину; абсолютна відмінність ризиків – на 199 (95 % ДІ: 95-258) і 124 (95 % ДІ: 14-188) більше випадків закриття протоки з розрахунку на 1000 немовлят відповідно).

Отже, лікування клінічно явної ВАП мінімізує кількість необґрунтовано застосованих ліків у недоношених немовлят і є достатньо ефективним. Водночас, недоліками такого втручання є підвищений ризик ускладнень, асоційованих з гзВАП, а тому безпека такого підходу потребує додаткових досліджень. Внутрішнє застосування високих доз ібупрофену є найефективнішим фармакологічним методом лікування гзВАП, який забезпечує найвищу ймовірність закриття протоки і достовірно зменшує потребу у хірургічному втручанні.

Очікувальна тактика

Очікувальна тактика полягає у динамічному спостереженні за дітьми з ВАП без застосування будь-яких специфічних лікувальних заходів. Такий

підхід до надання медичної допомоги передчасно народженим немовлятам з ВАП набуває все більшого поширення, оскільки у значній частині таких пацієнтів ВАП закривається спонтанно [1,2], а доказів на користь медичного лікування недостатньо [42, 43]. Лише у третини надзвичайно недоношених немовлят з гестаційним віком < 28 тиж. або масою тіла при народженні

< 1000 г АП закривається протягом першого тижня життя, однак, до кінця першого року протока закривається у 75 % дітей [44].

Багатоцентрове ретроспективне дослідження, яке залучило 28025 дітей з дуже малою масою тіла (<1500 г) при народженні, засвідчило, що щорічна кількість пацієнтів, які не отримували лікування щодо ВАП (n = 12002), збільшилась із 60,5 % у 2008 р. до 78,3 % у 2014 р., тоді як щорічна кількість немовлят, які отримували фармакологічне лікування ВАП, зменшилась із 30,5 % до 15,7 %, відповідно [45].

Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих досліджень [21] засвідчив, що очікувальна тактика у наданні допомоги значно недоношеним немовлятам з ВАП (середня площа під кумулятивною кривою [SUCRA]: 0,50; SD – 0,19) асоціювалась з меншою частотою розвитку НЕК порівняно з використанням внутрішньовенних стандартних (SUCRA: 0,42; SD – 0,4) або високих (SUCRA: 0,30; SD – 0,31) доз ібупрофену та стандартних доз індометацину (SUCRA: 0,21; SD – 0,11). Автори дослідження також дійшли висновку, що відсутність лікування гзВАП порівняно з лікуванням ібупрофеном, індометацином та парацетамолом не асоціюється з вищою частотою ВШК та смертністю [21].

Rolland та співавт. [46] описали спонтанне закриття ВАП у середньому віці 61±37 днів у 60 % немовлят, народжених при терміні гестації від 24 до 25 тиж. й у 80 % дітей з гестаційним віком 26-27 тиж.. Дослідження Неггман та співавт. [47] продемонструвало, що у 86 % (18/21) немовлят з дуже малою масою тіла при народженні спостерігалась персистенція ВАП до моменту виписки, проте у більшості дітей ВАП закрилась до досягнення постменструального віку 48 тиж. і лише у двох випадках була потреба хірургічного втручання у віці 11 міс. Semberova та співавт. [48] навели дані про спонтанне закриття ВАП у 83 % передчасно народжених дітей з масою тіла при народженні < 1500 г в постменструальному віці 36 тиж. й у 85 % – на момент виписки.

Дослідження Sung та співавт. [49] засвідчило, що у 95 % надзвичайно недоношених немовлят (23-26 тиж. гестації) гзВАП спонтанно закрилась у середньому віці 44 ± 30,1 днів. Порівняно з фармакологічним та хірургічним закриттям у групі немовлят без лікування значно рідше діагностували БЛД, проте, як і в інших вище згаданих дослідженнях між групами не було виявлено відмінностей за смертністю, частотою ВШК та НЕК.

Результати контрольованого мультицентрового рандомізованого дослідження [39] не продемонстрували відмінностей між очікувальною тактикою та раннім фармакологічним лікуванням щодо частоти ВАП на момент виписки або потреби у її хірургічній перев'язці, частоти НЕК, БЛД, БЛД або смерті, смертності та тривалості дихальної

підтримки. Водночас, надзвичайно недоношені новонароджені, які не отримували лікування ВАП, значно швидше досягали повного об'єму ентерального харчування (120 мл/кг/добу), а також рідше хворіли на пізній сепсис та помирили, якщо мали термін гестації ≥ 26 тиж.

На сьогодні чимало рандомізованих досліджень [15, 20, 21, 23, 39] не продемонстрували статистично значущого зменшення смерті, частоти БЛД або неврологічної захворюваності у передчасно народжених дітей після фармакологічного або хірургічного закриття ВАП. Очікувальна тактика не асоціюється з вищим ризиком смерті, НЕК або ВШК порівняно з будь-якою іншою тактикою лікування [21, 39]. Отже, відповідь на запитання, чи дійсно активне фармакологічне закриття гзВАП покращує клінічні результати, залишається невідомою.

Консервативна допомога

Консервативна допомога немовлятам з ВАП передбачає застосування неспецифічних лікувальних заходів, які підвищують ймовірність закриття протоки. Такі заходи включають призначення менших об'ємів рідини, застосування діуретиків, за можливості мінімальне використання додаткового кисню, профілактику анемії, а також підтримку прийнятної гіперкапнії [50].

Мета-аналіз п'яти досліджень продемонстрував, що обмежене введення рідини (≤ 130 мл/кг/добу) недоношеним немовлятам супроводжувалось більшими втратами маси тіла, проте, значно знижувало частоту ВАП та НЕК [51]. Водночас, спостерігалась тенденція до підвищення ризику зневоднення та зменшення ймовірності виникнення БЛД, ВШК та смерті, але ці тенденції не були статистично значущими. Одне з досліджень виявило, що обмеження рідини (від 145 до 108 мл/кг/добу) не покращувало легеневої та системної гемодинаміки у недоношених дітей, натомість, зменшувало кровоплин у верхній порожнистій вені та викид з лівого шлуночка, що свідчило про негативний вплив на системний кровообіг [52].

Результати дослідження Pacifici [15] засвідчили, що застосування фуросеміду у недоношених дітей з гзВАП асоціюється з вищим ризиком невіддалого закриття ВАП та призводить до гіпонатріємії й підвищення рівня креатиніну у сироватці крові.

Вуглекислий газ впливає на судинну стінку як легеневий вазоконстриктор і системний вазодилататор. Дослідження Mariani та співавт. [53] не виявило достовірних відмінностей за частотою ВАП у групі недоношених немовлят, в яких толерували вищий рівень PaCO₂ (45-55 мм рт. ст.) порівняно із групою дітей з нормокапнією (35-45 мм рт. ст.). Хоча метою цього дослідження не було встановити вплив гіперкапнії на частоту закриття ВАП і її гемодинамічні ефекти, проте, інших даних, які описують асоціації між гіперкапнією і ВАП, немає.

Результати ретроспективного дослідження із залученням 263 новонароджених [54] засвідчили, що порівняно з вищим (91-95 %) нижчий (83-89 %) рівень насичення гемоглобіну киснем асоціюється з вищою частотою ВАП. Натомість, мета-аналіз п'яти рандомізованих досліджень (n=4911) не виявив достовірних відмінностей за частотою ВАП між групами немовлят з нижчим і вищим рівнями насичення гемоглобіну киснем. Проте, у групі

немовлят з нижчим рівнем насичення гемоглобіну киснем були значно вищі показники смертності [55].

Консервативна тактика допомоги немовлятам з ВАП у нещодавньому дослідженні Borgas-Novell та співавт. [56] включала корекцію неінвазивної дихальної підтримки з підтриманням вищого позитивного тиску наприкінці видиху (6-8 см Н₂O), обмеженням об'єму введеної рідини протягом перших 4 тиж. життя до 135-150 мл/кг/добу, забезпеченням оптимального споживання енергії на рівні щонайменше 120 ккал/кг/добу, уникненням швидкого струминного введення розчинів та корекцією анемії (підтримання гематокриту > 35 %). Результати цього дослідження дозволили авторам дійти висновку, що консервативна тактика допомоги передчасно народженим немовлятам (< 30 тиж.) з ВАП дозволяє уникнути медикаментозних та хірургічних утручань, не впливаючи на смертність та якість виживання (частота БЛД, РН, НЕК, ВШК). Однак дві третини недоношених дітей з терміном гестації до 26 тиж. таки потребували медикаментозного або хірургічного лікування [56].

Отже, результати кількох досліджень [56, 57, 58] свідчать, що неспецифічні консервативні лікувальні заходи, спрямовані на закриття ВАП, дозволяють уникнути медикаментозних та хірургічних утручань та їх потенційних побічних ефектів лише у значно недоношених новонароджених з терміном гестації > 26 тиж., не впливаючи на смертність та якість виживання. Тому на сьогодні рутинне застосування консервативної тактики допомоги немовлятам з ВАП не рекомендується через потенційні ризики, пов'язані з таким утручанням, а саме підвищення ймовірності зневоднення, розвитку гіпонатріємії і підвищення рівня креатиніну у сироватці крові [6, 15, 51]. Потрібно більше рандомізованих контрольованих досліджень, які би оцінили ефективність і безпеку консервативних лікувальних заходів.

Висновки

Результати численних рандомізованих контрольованих досліджень засвідчили, що на сьогодні ібупрофен є препаратом вибору для фармакологічного закриття ВАП, оскільки він не відрізняється за ефективністю, проте має значно кращий профіль безпеки порівняно з індометацином. Парацетамол може бути ефективною й безпечною альтернативою індометацину й ібупрофену, особливо якщо є протипоказання до застосування інгібіторів ЦОГ. Водночас, все ще недостатньо доказів,

насамперед, щодо безпеки парацетамолу, щоб рекомендувати використання цього препарату для початкового утручання. Профілактичне призначення ліків, які запобігають або зменшують гемодинамічну значущість ВАП у недоношених новонароджених, має лише декілька короткотривалих переваг, проте не впливає на довгострокові результати виходжування таких пацієнтів, а тому не рекомендується. Раннє лікування інгібіторами ЦОГ до моменту появи клінічних симптомів ВАП не впливає на смертність, проте суттєво знижує частоту симптоматичної ВАП і потребу у фармакологічному та хірургічному лікуванні. Такий підхід може бути обґрунтованим у надзвичайно недоношених немовлят з терміном гестації 23-25 тиж., враховуючи високу ймовірність формування у них гзВАП, яка у подальшому буде потребувати лікування. Найчастіше сьогодні лікують клінічно явну ВАП, що мінімізує кількість необґрунтовано застосованих ліків у недоношених немовлят. Водночас, недоліками пізнішого втручання є менша ефективність та підвищений ризик ускладнень, асоційованих з гзВАП. Внутрішнє застосування високих доз ібупрофену є найефективнішим фармакологічним методом лікування гзВАП, який забезпечує найвищу ймовірність закриття протоки і достовірно зменшує потребу у хірургічному втручанні. Очікувальна тактика допомоги недоношеним немовлятам з ВАП набуває все більшого поширення, оскільки у значної частини таких пацієнтів ВАП закривається спонтанно, а доказів на користь медичного лікування недостатньо. Консервативні лікувальні заходи, спрямовані на закриття ВАП, дозволяють уникнути медикаментозних та хірургічних утручань та їх потенційних побічних ефектів лише у значно недоношених новонароджених з терміном гестації > 26 тиж., не впливаючи на смертність та якість виживання. Проте недоліками консервативної тактики допомоги є високий ризик зневоднення, розвиток гіпонатріємії і підвищення рівня креатиніну у сироватці крові немовлят, а тому вона рутинно не рекомендується. Потрібні додаткові дослідження порівняльної ефективності і безпеки консервативних заходів й очікувальної тактики надання допомоги таким пацієнтам.

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

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література

1. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006;117(4):1113-21. doi: 10.1542/peds.2005-1528
2. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol*. 2012;36(2):123-9. doi: 10.1053/j.semper.2011.09.022
3. Lemmers PM, Benders MJ, D'Ascenzo R, Zethof J, Alderliesten T, Kersbergen KJ, et al. Patent Ductus Arteriosus and Brain Volume. *Pediatrics* [Internet]. 2016[cited 2019 dec 18];137(4):e20153090. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/4/e20153090.long>
4. Tosse V, Pillekamp F, Verde P, Hadzik B, Sabir H, Mayatepek E, et al. Urinary NT-proBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology*. 2012;101(4):260-6. doi: 10.1159/000334826
5. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Childh Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F505-10. doi: 10.1136/archdischild-2013-303816
6. Seri I, Kluckow M, Polin RA, editor. Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies. 3rd ed. [Internet]. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019[cited 2019 Dec 28]. Chapter 23. Shah PS. Pharmacologic management

- of patent ductus arteriosus in the very preterm neonate. P.411-25. Available from: <https://www.inkling.com/store/book/series-hemodynamics-cardiology-3e/>
7. Amin SB, Handley C, Carter-Pokras O. Indomethacin use for the management of patent ductus arteriosus in preterms: a web-based survey of practice attitudes among neonatal fellowship program directors in the United States. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(3):193-200. doi:10.1007/s00246-006-0093-1.
 8. Guimaraes H, Rocha G, Tome T, Anatolitu F, Sarafidis K, Fanos V. Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment of patent ductus arteriosus in European newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(3):77-80. doi: 10.1080/14767050903198314.
 9. Irmesi R, Marcialis MA, Anker JV, Fanos V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants and variations in attitude in clinical practice: a flight around the world. *Curr Med Chem.* 2014;21(27):3132-52. doi:10.2174/0929867321666140304095434
 10. Variations in management of patent ductus arteriosus and use of echocardiography in preterm neonates <29 weeks gestation: an international survey. *Pediatric Academic Societies Meeting.* 2017;6-9.
 11. El Hassan NO, Bird TM, King AJ, Ambadwar PB, Jaquiss RD, Kaiser JR, et al. Variation and comparative effectiveness of patent ductus arteriosus pharmacotherapy in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014;7(3):229-35. doi: 10.3233/NPM-14814015.
 12. Hagadorn JI, Brownell EA, Trzaski JM, Johnson KR, Lainwala S, Campbell BT, et al. Trends and variation in management and outcomes of very low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2016;80(6):785-92. doi: 10.1038/pr.2016.166.
 13. Lokku A, Mirea L, Lee SK, Shah PS. Trends and outcomes of patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2017;34(5):441-50. doi: 10.1055/s-0036-1593351.
 14. Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, et al. Patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants: a European population-based cohort study (EPICE) on variation and outcomes. *Neonatology.* 2017;111:367-75. doi: 10.1159/000454798
 15. Pacifici GM. Clinical pharmacology of indomethacin in preterm infants: implications in patent ductus arteriosus closure. *Paediatr Drugs.* 2013;15(5):363-76. doi: 10.1007/s40272-013-0031-7.
 16. Godambe S, Newby B, Shah V, Shah PS. Effect of indomethacin on closure of ductus arteriosus in very-low-birthweight neonates. *Acta Paediatr.* 2006;95(11):1389-93. doi:10.1080/08035250600615150.
 17. Sangem M, Asthana S, Amin S. Multiple courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(5):878-84. doi:10.1007/s00246-007-9166-z.
 18. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):123-9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.022.
 19. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2019[cited 2019 Dec 18];6:CD004213. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004213.pub4/full> doi: 10.1002/14651858.CD004213.pub4.
 20. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD003481. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003481.pub7/full> doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub7.
 21. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(12):1221-38. doi: 10.1001/jama.2018.1896.
 22. Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AHLC, Dijkman KP, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr.* 2018;18(1):262. doi: 10.1186/s12887-018-1215-7.
 23. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 29];1:CD010061. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010061.pub4/full> doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub4.
 24. Huang X, Wang F, Wang K. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(16):2216-22. doi: 10.1080/14767058.2017.1338263.
 25. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2010[cited 2019 Dec 26];7:CD000174. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000174.pub2/full>
 26. Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Association between prophylactic indomethacin and death or bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Perinatol.* 2018;42(4):228-34. doi: 10.1053/j.semperi.2018.05.005.
 27. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr.* 2006;148(6):730-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.047
 28. Aikio O, Härkin P, Saarela T, Hallman M. Early paracetamol treatment associated with lowered risk of persistent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(12):1252-6. doi: 10.3109/14767058.2013.854327.
 29. Alagarsamy S, Chhabra M, Gudavalli M, Nadroo AM, Sutija VG, Yugrakh D. Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants. *J Perinat Med.* 2005;33(2):161-4. doi: 10.1515/JPM.2005.030
 30. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F424-7. doi: 10.1136/adc.2007.118117
 31. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003[cited 2019 Dec 27];2:CD003745. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003745/full>
 32. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001;6:63-73. doi: 10.1053/siny.2000.0036
 33. Farooqui MA, Elsayed YN, Jeyaraman MM, Dingwall O, Tagin M, Zarychanski R, et al. Pre-symptomatic targeted treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborns: A systematic review and meta-analysis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(1):1-7. doi: 10.3233/NPM-17130.

34. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F99-104. doi: 10.1136/archdischild-2013-304695.
35. Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: Factors determining permanent ductus arteriosus closure. *Journal Pediatr.* 2000;136(3):330-7. doi: 10.1067/mpd.2000.103414
36. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, et al. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr.* 2008;97(9):1176-80. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00871.x.
37. Su BH, Lin HY, Huang FK, Tsai ML. Pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(4):326-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.01.005.
38. Su BH, Lin HY, Huang FK, Tsai ML, Huang YT. Circulatory management focusing on preventing intraventricular hemorrhage and pulmonary hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(6):453-62. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.01.001.
39. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdevé O, Bulbul A, Håkansson S, et al. PDA-TOLERATE trial: an exploratory randomized controlled trial of treatment of moderate-to-large patent ductus arteriosus at 1 week of age. *J Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2019 Dec 27];205:41-8.e6. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(18\)31283-6/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(18)31283-6/fulltext) doi:10.1016/j.jpeds.2018.09.012.
40. Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S, Norman M, Källen K, Bonamy AK. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: a population-based cohort study of extremely preterm infants. *Neonatology.* 2015;107(2):87-92. doi: 10.1159/000367887
41. Sosenko IRS, Fajardo MF, Nelson N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2012;160(6):929-35. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.031
42. Benitz WE. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2016[cited 2019 Dec 18];137(1):e20153730. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/1/e20153730.long>
43. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent advances in the treatment of preterm newborn infants with patent ductus arteriosus. *Clin Perinatol.* 2016;43(1):113-29. doi: 10.1016/j.clp.2015.11.008.
44. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2010;157(3):381-7.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.02.062.
45. Ngo S, Profit J, Gould JB, Lee HC. Trends in patent ductus arteriosus diagnosis and Management for Very low Birth Weight Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2017[cited 2019 Oct 15];139(4):e20162390. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/139/4/e20162390.long>
46. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(1):F55-8. doi: 10.1136/archdischild-2014-306339.
47. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(1):F48-50. doi: 10.1136/adc.2007.129270.
48. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics* [Internet]. 2017[cited 2019 Dec 15];140(2). pii: e20164258. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/140/2/e20164258.long>
49. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, et al. Mandatory closure versus nonintervention for patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr* [Internet]. 2016[cited 2019 Dec 12];177:66-71.e1. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(16\)30412-7/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)30412-7/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.046.
50. Smith A, McNamara PJ, El-Khuffash AF. Non-pharmacological management of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):245-9. doi: 10.1016/j.siny.2018.03.008.
51. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014[cited 2019 Dec 12];12:CD000503. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000503.pub3/full>
52. De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, Johansson AB, Storme L. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;161(3):404-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.03.012.
53. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics.* 1999;104(5 Pt 1):1082-8.
54. Noori S, Patel D, Friedlich P, Siassi B, Seri I, Ramanathan R. Effects of low oxygen saturation limits on the ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2009;29(8):553-7. doi: 10.1038/jp.2009.60.
55. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.* 2014;105(1):55-63. doi: 10.1159/000356561.
56. Borrás-Novell C, Riverola A, Aldecoa-Bilbao V, Izquierdo M, Domingo M, Iriando M. Clinical outcomes after more conservative management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018[cited 2019 Oct 13];10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755718308192?via%3Dihub>
57. Wickremasinghe AC, Rogers EE, Piecuch RE, Johnson BC, Golden S, Moon-Grady AJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following two different treatment approaches (early ligation and selective ligation) for patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;161(6):1065-72. doi:10.1016/j.jpeds.2012.05.062
58. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2010;157(3):381-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.062.

**ТАКТИКА ПОМОЩИ
ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫМ
НОВОРОЖДЕННЫМ С ОТКРЫТЫМ
АРТЕРИАЛЬНЫМ ПРОТОКОМ: СОВРЕМЕННЫЕ
КОНТРОВЕРСИИ
И РЕКОМЕНДАЦИИ**

С.О. Поцюрко, Д.О. Добрянский, Л.Б. Секретар

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

Резюме

Согласно данным многочисленных исследований персистенция открытого артериального протока (ОАП) ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью глубоко недоношенных младенцев. Профилактическое назначение лекарств, которые предотвращают или уменьшают гемодинамическую значимость ОАП у недоношенных новорожденных, имеет несколько краткосрочных преимуществ, среди которых уменьшение частоты симптоматического ОАП, тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и потребности в дополнительном медикаментозном или хирургическом лечении. В то же время, этот подход к оказанию помощи не улучшает долгосрочных результатов выхаживания таких пациентов. Раннее лечение ингибиторами циклооксигеназы до момента появления клинических симптомов ОАП не влияет на смертность, однако существенно снижает частоту симптоматического ОАП и потребность в фармакологической терапии и хирургических вмешательствах. Раннее лечение ОАП может быть целесообразным у чрезвычайно недоношенных младенцев со сроком гестации 23-25 недель, учитывая высокую вероятность формирования у них гемодинамически значимого ОАП (гЗОАП), который в дальнейшем будет нуждаться в лечении. Чаще всего лечат клинически явное ОАП, что минимизирует количество «необоснованно» примененных лекарств с нежелательным побочным действием. В то же время, недостатками позднего вмешательства является меньшая эффективность и повышенный риск осложнений, ассоциированных с гЗОАП. Тем не менее, выжидательная тактика помощи недоношенным младенцам с ОАП получает все большее распространение, поскольку у значительной части таких пациентов ОАП закрывается спонтанно, а доказательств в пользу медикаментозного лечения недостаточно. Такой подход не ассоциируется с более высоким риском смерти, некротизирующего энтероколита (НЭК) или внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) по сравнению с любой другой тактикой лечения. Консервативные неспецифические лечебные мероприятия, направленные на закрытие ОАП (ограничение жидкости, назначение мочегонных лекарств и т.п.), позволяют избежать медикаментозных и хирургических вмешательств и их потенциальных побочных эффектов только у части глубоко недоношенных новорожденных со сроком гестации > 26 недель, не влияя на смертность и качество выживания. Однако, такая терапия ассоциируется с высоким риском обезвоживания, развитием гипонатриемии и повышением уровня креатинина в сыворотке крови, а потому рутинно не

**MANAGEMENT OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS
IN VERY
PRETERM NEWBORNS:
CURRENT
CONTROVERSIES
AND RECOMMENDATIONS**

S.O. Potsiurko, D.O. Dobryansky, L.B. Sekretar

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

Summary

According to numerous studies, the persistence of patent ductus arteriosus (PDA) in very preterm infants is associated with increased morbidity and mortality. The prophylactic use of drugs that prevent or reduce the hemodynamic significance of PDA in preterm infants has several short-term benefits, including reduction in the incidence of symptomatic PDA, severe intraventricular hemorrhages (IVH) and the need for additional medical or surgical treatment. At the same time, this approach does not affect the long-term outcomes of such patients. Pre-symptomatic treatment with cyclooxygenase inhibitors before the time of appearance of symptoms caused by PDA generally does not affect mortality, but significantly reduces the incidence of symptomatic PDA and the need for pharmacological and surgical treatment. Pre-symptomatic treatment of PDA may be of value in extremely preterm infants born within 23-25 wk of gestation taking into account the high incidence of hemodynamically significant PDA (hsPDA) requiring further treatment in such newborns. Treatment of clinically obvious PDA may minimize the risk of exposing preterm infants to the treatment with undesirable side effects. At the same time, the disadvantages of late intervention are lower success rate and an increased risk of complications associated with hsPDA. Expectant management of PDA in preterm newborns is gaining increasing interest because in a substantial proportion of preterm infants, the PDA will close spontaneously and there is a lack of proven benefit of medical treatment. This approach is not associated with a higher risk of death, necrotizing enterocolitis (NEC), or IVH than any other treatment approaches. A conservative approach aimed to close PDA (fluid restriction, diuretics, etc.) can contribute to avoidance of medical and surgical intervention and their potential side effects only in some preterm infants with gestation > 26 wk, without affecting mortality and quality of survival. However, such a therapy is associated with a high risk of dehydration, development of hyponatremia, and an increase in serum creatinine, that is why it isn't routinely recommend.

Keywords: Patent Ductus Arteriosus; PDA; Treatment; Indomethacin; Ibuprofen; Paracetamol; Expectant Management; Conservative Management; Very Preterm Infants.

не рекомендується.

Ключевые слова: открытый артериальный проток; ОАП; лечение; индометацин; ибупрофен; парацетамол; выжидательная тактика; консервативная тактика; глубоко недоношенные новорожденные.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри педіатрії №2
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького МОЗ
України (м. Львів, Україна)

Контактна адреса:

вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

Контактний телефон:

+38 (067) 253 57 57

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4114-8701

Researcher ID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

Контактная информация:

Добрянский Дмитрий Александрович
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры педиатрии №2
Львовского национального медицинского
университета имени Данила Галицкого МОЗ
Украины (г. Львов, Украина).

Контактный адрес:

ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79010, Украина

Контактный телефон:

+38 (067) 253 57 57

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4114-8701

Researcher ID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

Contact Information:

Dmytro Dobryansky
MD, Professor, Department of Pediatrics,
Danylo Halytsky Lviv National Medical
University (Lviv, Ukraine)

Contact address:

st. Pekarska, 69, Lviv, 79010, Ukraine

Phone:

+38 (067) 253 57 57

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4114-8701

Researcher ID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

© С. О. Поцюрко, Д. О. Добрянський, Л. Б. Секретар, 2020

© S.O. Potsiurko, D.O. Dobryansky, L.B. Sekretar, 2020

Надійшло до редакції 15.01.2020 р.
Підписано до друку 25.02.2020 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК 616.438-007.21-071-53.1-055.76
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.11

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
СИНДРОМУ ДІ ДЖОРДЖІ
В ДІТЕЙ З ДВІЙНІ

Л.Ю. Хлуновська¹, М.М. Маслянюк²

Вищий державний навчальний заклад
України «Буковинський державний медичний
університет»¹,

КНП «Міська дитяча поліклініка»²
(м. Чернівці, Україна)

Резюме. У статті наведено клінічний випадок двох дівчат з двійні з синдромом Ді Джорджі. Синдром Ді Джорджі клінічно асоціюється як первинний імунodefіцит із дефектом Т-клітинної ланки імунітету та проявляється поєднанням вроджених вад серця, гіпо- чи аплазії тимуса, парацитоподібних залоз, мальформацій лицеві частини черепа, затримкою фізичного розвитку, когнітивними та психічними розладами. Причинним фактором синдрому Ді Джорджі є делеція центральної ділянки довгого плеча 22 хромосоми. Молекулярно-генетичним методом (FISH-методом) дослідження можливо верифікувати субмікроскопічну делецію 22q11.2. Синдром Ді Джорджі характеризується поліморфністю клінічних ознак та ступенем їхнього прояву.

Описаний випадок демонструє встановлення попереднього діагнозу синдрому Ді Джорджі у якості діагностичної знахідки (аплазія тимуса) під час корекції вродженої вади серця (транспозиція великих артерій з дефектом міжшлункової перетинки; додатковий м'язовий дефект міжшлункової перетинки; відкрите овальне вікно; відкрита артеріальна протока) у другій дівчинки з двійні на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії», м. Київ. У зв'язку з встановленою аплазією тимуса в другій дівчинки, перша дитина з двійні була скерована на дообстеження, оскільки стан її після народження був задовільним і вона не потребувала медичного спостереження. Обоє дітей проходили обстеження у медико-генетичному центрі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», м. Київ. За допомогою FISH-методу було підтверджено діагноз синдрому Ді Джорджі в результаті виявлення мікроделеції критичного локусу (22q11.2) 22 хромосоми в обох дітей з двійні. Враховуючи наявні типові клінічні ознаки (вроджена вада серця, аплазія тимуса, лицевий диморфізм) та результати лабораторно-інструментальних методів обстеження (імунoграма, ехокардіографія, каріотипування, FISH-метод), лікарем генетиком встановлено заключний діагноз: синдром Ді Джорджі.

Висновки. Враховуючи поліморфізм клінічних ознак захворювання, необхідно якомога частіше висвітлювати випадки синдрому Ді Джорджі в джерелах літератури з метою поширення інформації та підвищення настороженості лікарів різних спеціальностей щодо ймовірного діагнозу. Рання діагностика синдрому Ді Джорджі дає можливість своєчасного призначення лікування. Прогноз життя для обох дітей залежить від можливої підтримки нормальної імунної відповіді організму, крім того, для таких дітей необхідно розробляти персоналізовані схеми вакцинації, діагностики та лікування. У подальшому потрібно створити сприятливі умови для психо-соціальної адаптації дітей.

Ключові слова: діти; синдром Ді Джорджі; хромосома; вроджений імунodefіцит.

Вступ

Синдром Ді Джорджі - це група фенотипово подібних захворювань, спільною характеристикою яких є мікроделеція хромосоми 22q11.2. Синдром Ді Джорджі успадковується по аутосомно-домінантному типу. Більшість пацієнтів з 22q11.2 делецією мають здорових батьків, а зміни в їх 22 хромосомі є «новою мутацією». Це особливо важливо при медико-генетичному консультуванні родин, оскільки ймовірність рецидиву при майбутній вагітності досить низька. Приблизно в 10 % випадків у батьків пацієнтів з синдромом Ді Джорджі виявляють вади серця та 22q11.2 делецію [1].

Вперше, у 1981 р. лікар де ла Шапель з Франції, а в 1982 р. професори Річард Келлі разом з Елейн Заккай та Беверлі Емануель в дитячій лікарні з Філадельфії (Сполучені Штати Америки) виявили, що у пацієнтів із синдромом Ді Джорджі відбувається перебудова 22 хромосоми, а саме, їй не вистачає

малого шматка хромосомного матеріалу на довгому плечі (q11.2). У всіх пацієнтів виявляли подібні клінічні ознаки: вроджена вада серця (перервана дуга аорти, спільний артеріальний стовбур, дефект міжшлункової перетинки, тетрада Фалло та ін.), зниження рівня кальцію в крові, часті інфекційні захворювання, а іноді – розщеплення піднебіння. Дитячий лікар-ендокринолог з Філадельфії Анджело Ді Джорді вперше об'єднав сукупність типових клінічних ознак в єдиний діагноз, який отримав назву за прізвищем автора – синдром Ді Джорджі. Через кілька років було виявлено, що лише у 25 % пацієнтів з синдромом Ді Джорджі вдається діагностувати делецію в 22 хромосомі, решта (75 %) не мали такої мутації. У 1991 р. лікар Дебора Дрісколл виявила субмікроскопічну делецію хромосоми 22q11.2 у більшості пацієнтів з синдромом Ді Джорджі, що просто не могло не бути діагностовано за допомогою звичайного

мікроскопа. Вона використала метод флуоресцентної гібридизації – FISH-метод (fluorescence in situ hybridization), який дозволив оцінити втрату спадкового матеріалу на довгому плечі 22 хромосоми [2, 3].

Синдром Ді Джорджі (DGS; Шифр МКХ-X–D82.1) клінічно асоціюється як первинний імунodefіцит із дефектом Т-клітинної ланки імунітету та проявляється поєднанням вроджених вад серця, гіпо- чи аплазії тимусу, парацитоподібних залоз з частим виявленням мальформацій лицевої частини черепа (дизморфічні зміни обличчя: гіпертелоризм, коротка вісь повік, епікантус, широкий короткий ніс з вивернутою носовою пластинкою, короткий підносний жолобок, слабо означений рот, мікроретрогнатія, низько розміщені дизморфічні вуха, «вовча паша»), затримкою фізичного розвитку, когнітивними та психічними розладами [4, 5].

Причинним фактором синдрому Ді Джорджі є делеція центральної ділянки довгого плеча 22 хромосоми від 1,5 до 3 мегабаз, що відбувається на 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку та призводить до порушення ембріогенезу третього і четвертого глоткових мішків. У 85 % делеція виникає de novo спонтанно, проте ймовірність успадкування синдрому становить 50 %. До чинників ризику відносять: цукровий діабет в матері, вплив алкоголю та внутрішньоутробне інфікування, особливо у першому триместрі вагітності. Синдром Ді Джорджі характеризується поліморфністю клінічних ознак та ступенем їхнього прояву. Окрім класичної тріади симптомів (вроджена вада серця, гіпоплазія тимуса і парацитоподібних залоз) можлива затримка психомоторного розвитку (38 % випадків), патологія сечостатевої системи (36 %), нетримання сечі (32 %), вовча паша (9 %). Летальність на 1-му році життя становить приблизно 4 % [1, 3-5].

Молекулярно-генетичні методи дослідження дозволяють верифікувати спадкові синдроми на генному рівні. Субмікроскопічна делеція 22q11 відбувається в інтервалі від 1,5 до 3 Мб в ділянці q11.2 хромосоми 22, де кодується понад 35 генів. Основним механізмом виникнення мікроделеції 22q11.2 є неапельна гомологічна рекомбінація. Область 22q11.2 є однією з найбільш складно організованих ділянок геному через наявність декількох великих блоків LCR (locus control region), які ідентичні більш ніж на 96%. Ці блоки (LCR A, B, C, D), будучи нестабільним місцем в хромосомі, роблять локус найуразливішим для «помилки» в процесі мейозу [5].

Подвоєння вихідного отвору правого шлуночка, тетрада Фалло, аорто-легенева вікно, загальний артеріальний стовбур, транспозиція магістральних судин, перервана дуга аорти, подвійна дуга аорти, дефект міжшлуночкової перетинки та правобічна дуга аорти Clark у 1986 році класифікував як «конотрункальні вади серця» [6]. Вченими з Камеруну, за допомогою FISH-методу, було показано, що у 2 із 70 пацієнтів (2,8 %) з вродженими вадами серця діагностується делеція 22q11.2. Внаслідок цього прийнято рішення підвищити рівень інформованості лікарів щодо проявів та скринінгу синдрому делеції 22q11.2 у пацієнтів з конотрункальними мальформаціями з або без ознак краніофациального дисморфізму [7].

Одним з типових клінічних проявів синдрому Ді Джорджі є гіпопаратиреоз, що проявляється тоніко-клонічними судомами в періоді новонародженості. У подальшому гіпокальціємія може обумовлювати затримку росту і розвитку дитини, патологію кісткової системи, множинний карієс зубів, а також стати причиною вторинного синдрому подовженого інтервалу QT, шлуночкових аритмій і синдрому раптової смерті [8].

Патологія імунної системи може варіювати від норми до відсутності Т-клітинної продукції. Гіпоплазія тимусу спричинює порушення диференціювання стовбурових клітин в Т-лімфоцити. Відсутність Т-хелперів знижує здатність синтезувати антитіла до певних антигенів, при цьому кількість В-лімфоцитів залишається в межах нормальних показників. Селективний дефіцит імуноглобуліну А виявляється у 10 % пацієнтів, особливо у тих, хто страждає на аутоімунні захворювання [9].

Впродовж 2012-2015 років в Сполучених Штатах Америки було проведено два багатоцентрових пренатальних дослідження. Інвазивний пренатальний скринінг плодів дозволив вивчити частоту 22q11.2 делеції, що становила 1:347 – 1:992. Згідно даних ультразвукового скринінгу вагітних виявлено наявність делеції 22q11.2 у 1 з 100 плодів з вродженими вадами серця і 1 з 1000 здорових плодів. Вірогідної залежності від раси чи статі плодів не виявлено [10].

Враховуючи виражений поліморфізм фенотипових проявів синдрому Ді Джорджі, доцільно поширювати інформацію серед фахівців якомога ширшого спектру. Наявність конотрункальних вроджених вад серця, лицевих дисморфій, гіпоплазії тимуса та парацитоподібних залоз, судом, частих інфекційних захворювань, затримки психофізичного розвитку повинні насторожувати і бути показом до проведення поглибленого молекулярно-генетичного обстеження.

Клінічний випадок. Двоє дівчат з двійні (дихоріональна, діамніотична) народились 25 травня 2019 року в пологовому будинку №5 м. Київ від II вагітності на 35 тижні гестації. Пологи II, патологічні. Родорозршення шляхом невідкладного кесаревого розтину. Багатоводдя. Допомога матері при цервікальній недостатності – акушерський песарій (на 31 тиж.). Передчасний розрив навколоплідних оболонок. Навколоплідні води – прозорі. Під час вагітності при УДЗ скринінговому контролі внутрішньоутробно виявлено транспозицію великих артерій, перимембранозний дефект міжшлуночкової перетинки, кінкінг та ознаки звуження артеріальної протоки II плоду.

Відомості про I новонародженого (дівчинку С.): довжина тіла – 47 см, обвід грудної клітки – 32 см, обвід голови – 30 см, вага при народженні – 2380 г, при виписці – 2220 г. Фізіологічна втрата маси встановилась на 6 добу. Стан дитини середнього ступеня важкості. При народженні оцінка за шкалою Апгар: на 1й хвилині – 6 балів, на 5й – 7 балів, закричала одразу, реанімаційні заходи в пологовій залі не проводились. Період адаптації пройшов без ускладнень. Група крові в дівчат АВ (IV), RH +. При огляді дівчинки С. (I) виявлено гіпертелоризм, вузький ніс, стридор, маленькі вуха, прирощену мочку вуха, мікрогнатію, коротку шию, велику



Рис. 1. Каріотип дівчинки М. (II) 46 XX

пупкову килу. Мати написала письмову відмову від вакцинавання дітей. На 11 день після народження дитині було проведено ехокардіографічне обстеження, під час якого виявлено відкрите овальне вікно та відсутність тимуса в типовому місці. З сімейного анамнезу відомо, що у бабусі по материнській лінії була двійня, яка померла у ранньому дитинстві від невстановленої причини.

Дівчинка М. (II з двійні): вага при народженні – 2360 г, довжина тіла – 47 см. При огляді дівчинки М. (II) виявлено гіпертелоризм, вузький ніс, стридор, розщеплення твердого піднебіння, маленькі вуха, прирощену мочку вуха, мікрогнатію, коротку шию, пупкову килу.

Одразу після народження дитина екстрено була переведена в кардіохірургічне відділення ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії», м. Київ з діагнозом: Транспозиція великих артерій з дефектом міжшлункової перетинки; додатковий м'язовий дефект міжшлункової перетинки; відкрите овальне вікно; відкрита артеріальна протока. При госпіталізації стан дитини стабільний, дихання самостійне, сатурація O₂ – 70-72 %, шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді з ціанотичним відтінком, дихання пуерильне, тони серця ритмічні, гучні, ЧСС=150 уд/хв, печінка +1 см з-під реберної дуги.

28.05.2019 року дитині була проведена операція артеріального переключення, закриття дефекту міжшлункової перетинки латкою. Після проведенні серединної стернотомії виявлено відсутність тимуса. Після оперативного втручання дитина була переведена у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Екстубована після 70 годин перебування на штучній вентиляції легень. Через 9 діб дитина переведена до дитячого кардіологічного відділення. Ехокардіографічне обстеження 09.06.2019 року: шкортливість шлуночків добра, фракція викиду лівого шлуночка – 65 %, мінімальний зворотній потік на аортальному та трикуспідальному клапанах, вільної рідини в плевральній, черевній та перикардальній порожнинах немає. Дитина була виписана в задовільному стані під спостереження дитячого кардіолога та педіатра за місцем проживання.



Рис. 2. Мікрделеція критичного локусу 22q11.2 (FISH-метод)

На 11 день після народження дитині С. (I) було проведено ехокардіографічне обстеження (у зв'язку з наявністю вродженої вади серця в сестри), під час якого виявлено відкрите овальне вікно та відсутність тимуса в типовому місці.

З 27.06 по 02.07.2019 року дівчинка М. (II) знаходилась на стаціонарному лікуванні в кардіогематологічному відділенні КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці з діагнозом: вроджена вада серця, стан після операції артеріального переключення з приводу транспозиції магістральних судин з дефектом міжшлункової перетинки (28.05.2019 р.); невелика недостатність клапанів аорти, серцева недостатність I ст. Полідефіцитна анемія легкого ступеня. Стан компенсований. Межі серця не розширені, тони ритмічні, негубий систолічний шум вздовж грудини, ЧСС 144 уд/хв. Видано заключення ЛКК, що дитина має медичні покази, що дають право на отримання соціальної допомоги по інвалідності згідно Наказу МОЗ України № 454/471/516 від 08.11.2001 року.

Повторне ехокардіографічне обстеження обох дівчат проведено 15.07.2019 року в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії», м. Київ. У дівчинки С. (I) залишалось відкритим овальне вікно. Рекомендована консультація генетика та повторне ехокардіографічне обстеження через рік. У дівчинки М. (II) – шкортливість шлуночків добра, фракція викиду лівого шлуночка – 62 %, мінімальна регургітація на трикуспідальному клапані. Консультативний висновок лікаря-кардіолога дитячого: стан після операції артеріального переключення з приводу транспозиції великих артерій з дефектом міжшлункової перетинки; результат операції задовільний. Рекомендовано спостереження дівчинки М. (II) кардіологом за місцем проживання.

03.06.2019 року, у зв'язку з наявністю в дитини М. (II) вродженої вади серця та інтраоперативно виявленою відсутністю вилочкової залози, проведено забір лімфоцитів периферійної крові на каріотипування в лабораторії медичної генетики спеціалізованого медико-генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої

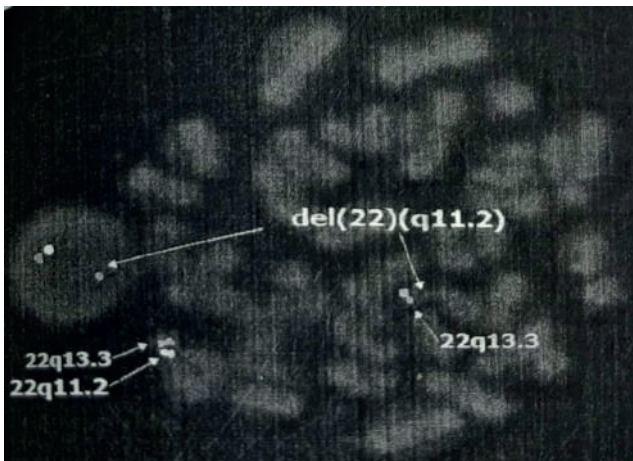


Рис. 2. Мікрodelеція критичного локусу 22q11.2 (FISH-метод)

здійснюється згідно міжнародної номенклатури International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN 2013). 21.06.2019 року отримано результат: жіночий каріотип: 46 XX,ish del (22)(q11.2)(HIRA-) (рис. 1). FISH-методом виявлена мікрodelеція критичного локусу 22q11.2 (рис. 2).

Враховуючи результат молекулярно-цитогенетичного дослідження лікар-генетик медико-генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», м. Київ встановив дівчинці М. (II) заключний діагноз: синдром Ді Джорджі. Рекомендована консультація імунолога.

У зв'язку з встановленням даного діагнозу сестрі, дівчинці С. (I) були проведені аналогічні дослідження (15.07.2019) та отримано ідентичний результат: жіночий каріотип: 46 XX,ish del (22)(q11.2)(HIRA-). FISH-методом підтверджена мікрodelеція критичного локусу довгого плеча хромосоми 22q11.2 в гені HIRA (рис. 3). 15.08.2019 лікар-генетик встановив заключний діагноз: синдром мікрodelеції 22q11.2 та надав рекомендації щодо спостереження кардіологом та імунологом.

З 06.09 по 11.09.2019 року обоє дітей перебували на стаціонарному лікуванні в Міській дитячій клінічній лікарні м. Чернівці з приводу гострого фарингіту середньої тяжкості.

20.09.2019 року дівчата проконсультовані лікарем-імунологом дитячим на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л. Шупика м. Київ. Сироваткові імуноглобуліни в дівчинки М.: загальний Ig E – 1,07 (N=2-15 МО/мл), Ig A – 0,19 (N 0,04-0,46 г/л), Ig M – 0,118 (N 0,24-0,89 г/л), Ig G – 4,75 (N=1,76-

5,81 г/л). Сироваткові імуноглобуліни в дівчинки М.: загальний Ig E – 1,51 (N=2-15 МО/мл), Ig A – 0,14 (N 0,04-0,46 г/л), Ig M – 0,149 (N 0,24-0,89 г/л), Ig G – 6,47 (N=1,76-5,81 г/л). Біохімічний аналіз крові на кальцій загальний в обох дітей – в межах вікових особливостей. З анамнезу відомо, що діти не були вакциновані. Обом дівчатам встановлено діагноз: первинний імунодефіцит – синдром делеції 22q11.2 (дисморфічні ознаки, аплазія тимуса, вроджена вада серця, лімфопенія). Було призначено медикаментозне лікування та розпочато вакцинацію дітей. Щеплення живими вакцинами дівчатам протипоказане. Діти мають розширені покази до призначення антибіотиків при підтвердженій або запідозреній бактеріальній інфекції будь-якої локалізації, тривалість курсу антибіотикотерапії має бути у 2-3 рази довшою, а дози препаратів – максимальні. Рекомендована ретельна вакцинація батьків дитини. Обласним дитячим імунологом м. Чернівці (02.10.2019) рекомендовано оформити дитині С. (I) соціальну допомогу по інвалідності згідно Наказу МОЗ України № 454/471/516 від 08.11.2001 року.

Таким чином, описаний випадок ілюструє встановлення спадкової патології у обох дітей, одна з яких потребувала оперативної корекції вродженої вади серця. Друга дитина з двійні не потребувала поглибленого обстеження та не викликала настороженості фахівців, якби не було діагностовано аплазію тимуса в першій дитині.

У подальшому необхідно рекомендувати батькам встановити носія мутації для підрахунку ризиків появи наступної хворої дитини в даній родині.

Висновки

Враховуючи поліморфізм клінічних ознак захворювання, необхідно якомога частіше висвітлювати випадки синдрому Ді Джорджі в джерелах медичної літератури з метою поширення інформації та підвищення настороженості лікарів різних спеціальностей щодо ймовірного діагнозу. Рання діагностика синдрому Ді Джорджі дає можливість своєчасного призначення лікування.

Прогноз життя для обох дітей у даній сім'ї залежить від можливої підтримки нормальної імунної відповіді організму. Крім того, для таких дітей доцільним є розробка персоналізованих схем вакцинації, діагностики та лікування. Необхідним є створення сприятливих умов для психо-соціальної адаптації дітей з синдромом Ді Джорджі.

Конфлікт інтересів. Автор не заявляв будь якого конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література

1. Разживин СА, Демьяшкіна МС, Радаева ОА, Новикова ЛВ, Измайлова ЭЭ. Синдром Ди Джорджи – сложный клинический диагноз. Трудный пациент. [Интернет]. 2018[цитировано 2019 Дек 15];1-2(16):32-5. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-di-dzhordzhi-slozhnyy-klinicheskiy-diagnoz>
2. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EWC, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2015;17(8):599-609. doi: 10.1038/gim.2014.175.
3. Намазова-Баранова ЛС, Гинтер ОВ, Полунина ТА, Давыдова ИВ, Савостьянов КВ, Пушков АА, и др. Синдром делеции 22q11.2: симптомы, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. [Интернет]. 2016[цитировано 2019 Окт 12];15(6):590-5. Доступно: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1697> doi: 10.15690/vsp.v15i6.1656.
4. Волянська ЛА, Стеценко ВВ, Федорчак ОГ. Клінічні аспекти синдрому Ді Джорджі у дитини (клінічний випадок). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. [Интернет]. 2014[цитовано 2019 Жов 25];2:59-61. Доступно: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/4844>

5. Тузанкина ИА, Дерябина СС, Власова ЕВ, Болков МА. Семейный случай синдрома Ди Джорджи (синдрома делеции 22q11.2). Медицинская иммунология. 2017;19(1):95-100. doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-95-100.
6. Celep G, Ogur G, Gunal N, Baysal K. Di George syndrome (Chromosome 22q11.2 deletion syndrome): A historical perspective with review of 66 patients. J Surg Med [Internet]. 2019[cited 2019 Dec 17];3(1):00-00. Available from: https://www.researchgate.net/publication/330570783_DiGeorge_syndrome_Chromosome_22q112_deletion_syndrome_A_historical_perspective_with_review_of_66_patients
7. Wonkam A, Toko R, Chelo D, Tekendo-Ngongang C, Kingue S, Dahoun S. The 22q11.2 Deletion Syndrome in Congenital Heart Defects: Prevalence of Microdeletion Syndrome in Cameroon. Glob Heart. 2017;12(2):115-20. doi: 10.1016/j.gheart.2017.01.003
8. Коренюк ЕС, Ярошевская ТВ, Самойленко ИГ, Баралей ТВ. Особенности диагностики и тактики ведения пациента с синдромом Ди Джорджи. Здоровье ребенка. 2016;3:124-7.
9. Гончарь МО, Логвінова ОЛ, Страшок АІ, Коновалова НВ, Івахненко ДА. Делеція 22q11.2 хромосоми: світові критерії визначення, стандарти діагностики та моніторингу. Здоровье ребёнка. 2018;13(1):106-14. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127073
10. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, et al. 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2015[cited 2019 Dec 3];1:15071. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900471/> doi: 10.1038/nrdp.2015.71

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ДИ ДЖОРДЖИ У ДЕТЕЙ ИЗ ДВОЙНИ

Л.Ю. Хлуновская¹, М.Н. Маслянюк²

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

Резюме

В статье представлено описание клинического случая двух девочек из двойни с синдромом Ди Джорджи. Синдром Ди Джорджи клинически ассоциируется в качестве первичного иммунодефицита с дефектом Т-клеточного звена иммунитета и проявляется сочетанием врожденных пороков сердца, гипо- или аплазии тимуса, парашитовидных желез, мальформаций лицевой части черепа, задержкой физического развития, когнитивными и психическими расстройствами. Причинным фактором синдрома Ди Джорджи является делеция центрального участка длинного плеча 22 хромосомы. Молекулярно - генетическим методом исследования (FISH-методом) возможно верифицировать субмикроскопическую делецию 22q11.2. Синдром Ди Джорджи характеризуется полиморфностью клинических признаков и степенью их проявления.

Описанный случай демонстрирует постановку предварительного диагноза синдрома Ди Джорджи в качестве диагностической находки (аплазия тимуса) при коррекции врожденного порока сердца (транспозиция крупных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки; дополнительный мышечный дефект межжелудочковой перегородки; открытое овальное окно; открытый артериальный проток) у второй девочки из двойни на базе ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии», г. Киев. В связи с установленной аплазией тимуса у второй девочки, первый ребенок из двойни был направлен на дообследование, поскольку состояние ее после рождения было удовлетворительным и она не нуждалась в медицинском наблюдении. Оба ребенка проходили обследование в медико-генетическом центре Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ», г. Киев. С помощью FISH-метода был подтвержден

THE CLINICAL CASE REPORT OF DI GIORGI SYNDROME IN TWINS

L.Yu. Khlunovska¹, M.M. Maslianko²

Higher State Educational Establishment of
Ukraine «Bukovinian State
Medical University»¹,
City Children's Clinic²
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

The article presents a clinical case of two girls from twins with Di George syndrome. Di George syndrome is clinically associated as a primary immunodeficiency with a defect in the T-cell immunity and is manifested by a combination of congenital heart defects, thymus and parathyroid glands hypo- or aplasia, malformations of the facial part of the skull, physical development retardation, cognitive and mental disorders. The causative factor of Di George syndrome is a deletion of the central portion of the long arm of 22 chromosome. Using the molecular genetic method (FISH method) of the study, it is possible to verify a submicroscopic deletion of 22q11.2. Di George syndrome is characterized by the polymorphism of clinical signs and the degree of their manifestation.

The described clinical case demonstrates the establishment of a preliminary diagnosis of Di George syndrome as a diagnostic intraoperation finding (thymus aplasia) at the time of correction of congenital heart defect (transposition of great arteries with ventricular septum defect; additional muscle defect in the ventricular septum; open oval window; open arterial duct) in the second girl which was provided in the State Institution «Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery», Kiev. Because of established aplasia of the thymus in the second girl, the first twin child was sent for additional examination, since her condition after birth was satisfactory and she did not need medical supervision before. Both children were examined at the medical and genetic center of the National Children's Specialized Hospital «OKHMATDET» in Kiev. Using the FISH-method, the diagnosis of Di Georgi syndrome was confirmed by detecting microdeletion of the critical locus (22q11.2) of the 22 chromosome in both twins. The final diagnosis of Di George syndrome was made by geneticist due to presence in children of typical clinical signs (congenital heart defect,

диагноз синдрому Ді Джорджі в результаті виявлення мікроделеції критического локусу (22q11.2) 22 хромосоми у обох дітей із двійни. Учитывая имеющиеся типичные клинические признаки (врожденный порок сердца, аплазия тимуса, лицевой диморфизм) и результаты лабораторно-инструментальных методов обследования (иммунограмма, эхокардиография, кариотипирование, FISH-метод), врачом генетиком был выставлен окончательный диагноз: синдром Ді Джорджі.

Выводы. Учитывая полиморфизм клинических признаков заболевания, необходимо как можно чаще освещать случаи синдрома Ді Джорджі в источниках медицинской литературы с целью распространения информации и повышения настороженности врачей разных специальностей относительно вероятного диагноза. Ранняя диагностика синдрома Ді Джорджі дает возможность своевременного назначения лечения. Прогноз жизни для обоих детей зависит от возможной поддержки нормального иммунного ответа организма, кроме того, для таких детей необходимо разрабатывать персонализированные схемы вакцинации, диагностики и лечения. В дальнейшем нужно создать благоприятные условия для психо-социальной адаптации детей с синдромом Ді Джорджі.

Ключевые слова: дети; синдром Ді Джорджі; хромосома; врожденный иммунодефицит.

thymus aplasia, facial dimorphism) and the results of laboratory and instrumental examination (immunogram, echocardiography, karyotyping, FISH-method).

Conclusions. Because of polymorphism of clinical signs of Di George syndrome, it is necessary to describe cases of it as often as possible in the literature with the aim of disseminating information and increasing the alertness of doctors of various specialties regarding the probable diagnosis. Early diagnosis of Di George syndrome provides an opportunity for timely treatment. The prognosis of life for both children depends on the possible support of the normal immune response of the body, in addition, for such children, it is necessary to develop personalized vaccination, diagnostic and treatment regimens. In the future, it is necessary to create favorable conditions for the psycho-social adaptation of this children.

Key words: Children; Dee Georgie Syndrome; Chromosome; Congenital Immunodeficiency.

Контактна інформація:

Хлуновська Людмила Юрївна
к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та медичної генетики, Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна)

Контактна адреса:

пл. Театральна 2, м. Чернівці, 58002, Україна

Контактний телефон:

+38 (095) 485 03 02

e-mail: khlunovska.liudmyla@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-9285-2336

Researcher ID: C-5461-2017

Контактная информация:

Хлуновская Людмила Юрьевна
к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии и медицинской генетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина)

Контактный адрес:

ул. Театральная 2, г.Черновцы, 58002, Украина

Контактный телефон:

+38 (095) 485 03 02

e-mail: khlunovska.liudmyla@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-9285-2336

Researcher ID: C-5461-2017

Contact Information:

Liudmyla Khlunovska
PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics and Medical Genetics of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact address:

Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine

Phone:

+38 (095) 485 03 02

e-mail: khlunovska.liudmyla@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-9285-2336

Researcher ID: C-5461-2017

НЕКРОЛОГ / OBITUARY

ПАМ'ЯТІ ВЧИТЕЛЯ І КОЛЛЕГИ,
ВИДАТНОМУ НАУКОВЦЮ

Завідувачу лабораторії клінічної фармакології,
ендокринології та біохімії
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М.Лук'янової
НАМН України»

ДОКТОРУ МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРУ
АНАТОЛІЮ ГРИГОРОВИЧУ ЦИПКУНУ

ПРИСВЯЧУЄТЬСЯ

«Наука – это очень заразительная вещь. Как член Государственного фармакологического центра я несу ответственность за качество всех препаратов для акушерства и гинекологии, поступающих на рынок, как ученый – радуюсь новым открытиям в фармакологии...»

д.мед.н., профессор О.Г.Ципкун

У лютому 2020 року перестало битися серце чудової людини, висококваліфікованого спеціаліста, патріота і творця своєї справи, відомого Вченого - доктора медичних наук, професора Анатолія Григоровича Ципкуна.

Життєвий шлях Анатолія Григоровича був цікавим та наповненим науковими досягненнями. З 1967 по 1973 рік він навчався у Київському медичному інституті, який закінчив з відзнакою. Після закінчення інституту працював у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України», з 1999 року – очолював лабораторію клінічної фармакології, ендокринології та біохімії.

У 1979 році Анатолій Григорович успішно захистив наукову роботу на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, у 1990 році – отримав наукову ступінь доктора медичних наук, у 1998 році – здобув вчене звання професора. У 1979 році здобув другу вищу освіту з Патентознавства при Інституті патентознавства (м. Москва), у 2001 році – з Клінічної фармакології при Київському інституті післядипломної освіти. Науковий стаж склав 43 роки, а загальний стаж – більше 50 років. А.Г. Ципкун був Вченим секретарем комітету з біоетики при Президії АМН України, Головою експертної комісії з лікарських засобів для хірургії, акушерства та гінекології Державного фармакологічного центру МОЗ України.

Основним життєвим кредо професора А.Г. Ципкуна якого було: «Професіоналізм, доброзичливість, вимогливість».

Висококваліфікований Вчений – фармаколог, провідний спеціаліст України з питань вивчення впливу лікарських засобів на плід. Напрямки наукової діяльності професора

А.Г. Ципкуна охоплювали широке коло проблем фармакотерапії, зокрема для удосконалення підходів до лікування основних захворювань вагітних і дітей на основі поглибленого вивчення особливостей дії лікарських препаратів на організм

плоду, дитини і жіночий організм у динаміці перебігу вагітності. У тому числі, вивчалися аспекти екстрагенітальної патології у вагітних, плацентарної недостатності, хронічної гіпоксії плода, впливу різних класів лікарських засобів на плід, можливості використання препаратів під час годування груддю тощо. Проведені фундаментальні дослідження з вивчення рецепторних властивостей плацентарних судин, впливу на тонус плацентарних судин і маточно-плацентарний кровообіг ряду вазоактивних препаратів. Установлено наявність у плацентарних судинах різних видів адрено-, холіно-, серотоніно-, гістамінових рецепторів. Доведено, що їх стимуляція чи блокування викликають характерні зміни тону судин і маточно-плацентарного кровообігу. Показано, що при серцево-судинних захворюваннях матері, фетоплацентарній недостатності, синдромі затримки розвитку плоду змінюється характер реагування плацентарних судин на медіаторні засоби.

Професор Ципкун А.Г. керував виконанням ряду науково-дослідних робіт, зокрема вивчалися аспекти лікування хронічних гепатитів та синдрому подразненого кишечника у дітей. Було проведено значний комплекс наукових робіт з дослідження особливостей фармакокінетики і метаболізму ряду лікарських препаратів у дітей, що страждають на хронічний гепатит. Встановлено істотну роль змін мікроциркуляції паренхіми печінки в механізмах розвитку цієї патології, охарактеризована роль порушень метаболізму оксиду азоту у формуванні циркуляторних порушень у печінці при хронічних гепатитах у дітей. В останні роки значна увага приділялася розвитку хронофармакологічних досліджень. На підставі вивчення циркадних ритмів ряду показників нейро-гуморальної регуляції функцій організму у дітей із хронічними вірусними гепатитами до і після лікування показано, що дослідження цих показників може бути використано як критерій ефективності проведеної терапії.

Значна роль приділялася питанням біоетики та

безпеки при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів у вагітних та дітей. За участі Анатолія Григоровича у лабораторії також проводилися експериментальні дослідження з наукового обґрунтування, створення і вивчення фармакологічних властивостей нових лікарських засобів, зокрема розроблено та обґрунтовано використання ентеросорбентів Увесорб та Флавосорб, створено та впроваджено у медичну практику препарат для стимулювання пологової діяльності, препарат для посилення адаптаційних можливостей організму.

Глибокі теоретичні знання і практичний досвід Анатолія Григоровича з напрямків перинатальної медицини, фармакології, патологічної фізіології, його влучні поради та рекомендації, поряд із психологічною підтримкою, надали змогу виконати наукові роботи, успішно захистити дисертації та отримати науковий ступінь доктора та кандидата медичних наук цілій плеяді українських науковців, які завжди будуть щиро вдячні Вчителю за його людяність, професіоналізм та добре, щире серце. Ми завжди будемо пам'ятати його цікаві, сповнені теоретичним змістом та практичними рекомендаціями виступи на наукових конференціях та глибину обговорення тематики профільних секційних засідань. Дякуємо долі за можливість працювати з Вами, Вельмишановний Анатолію Григоровичу!

За останні 10 років у лабораторії під керівництвом професора А.Г. Ципкуна виконані фрагменти 7 докторських і 17 кандидатських дисертацій зі спеціальностей «Педіатрія», «Акушерство і

гінекологія» та «Клінічна фармакологія».

З 2011 року, від початку існування наукового журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» професор Ципкун А.Г. був членом Редакційної ради, науковим консультантом зі спеціальності «Клінічна фармакологія». Ми вдячні Вам, шановний Анатолію Григоровичу, за безцінні влучні поради та науково-практичні публікації з одного з найбільш цікавих та проблемних напрямків перинатальної медицини.

Співробітниками лабораторії під керівництвом проф. Ципкуна А.Г. було опубліковано 6 монографій, 150 наукових статей, 4 методичні рекомендації, зроблено 12 винаходів, захищених патентами та авторськими свідоцтвами.

Наукові здобутки світового рівня професора Ципкуна А.Г. були неодноразово відзначені почесними грамотами та відзнаками державного рівня, а саме, Почесною грамотою Президії АМН України (2005, 2008 р.р.), Почесною грамотою МОЗ України (2002 р.), дипломами Президії АМН та НАМН України за кращу науково-дослідну роботу (2008, 2012, 2016 р.р.).

Асоціація неонатологів України, науковці та лікарі практичної охорони здоров'я - неонатологи, дитячі хірурги, анестезіологи, педіатри, акушери-гінекологи висловлюють щирі співчуття у зв'язку із передчасною неоправною втратою рідним, близьким, друзям і колегам шановного професора Анатолія Григоровича Ципкуна.

Світла пам'ять завжди буде жити в серцях тих, кому довелося працювати, творити та спілкуватися з цією чудовою людиною...

*З великою шаную та повагою,
від Редакційної ради і Редакційної колегії
журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна
медицина» заступник головного редактора,
професор Ю.Д. Годованець*

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2020 рік**

Розділи журналу:

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

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

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

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

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

Структура статті

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

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

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

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

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

Тексти резюме повинні бути автентичними.

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

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

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

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

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

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

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

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

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

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

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

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

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

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

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

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

змінює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

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

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

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

Положення про авторські права

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

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

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

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

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

При подачі статті вказуються:

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

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

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису 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.

МІЖНАРОДНІ ПРАВИЛА ЦИТУВАННЯ ТА ПОСИЛАННЯ В НАУКОВИХ РОБОТАХ

ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

Сфера застосування – медицина та фізичні науки

Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

Парафраз. Не береться в лапки.

Цитата всередині рядка. Береться в лапки.

Блокова цитата (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).

подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

- 1) **порядковий номер у круглих дужках: (1);**
- 2) **порядковий номер у квадратних дужках: [1];**
- 3) **порядковий надрядковий цифровий індекс: ¹.**

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

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

Наприклад:

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

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

У своєму дослідженні, Джонс¹

Наприклад:

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

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

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

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

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

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

Наприклад:

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

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

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

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

Наприклад:

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

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

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

УПОРЯДКУВАННЯ СПИСКУ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

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

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

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

Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

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

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

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

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

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

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

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

	Схема	Приклад
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ільченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.
	*якщо не перше	

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

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33. Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'Brien KA. The philosophical and empirical intersections of Chinese medicine and western medicine [dissertation]. Melbourne, AU; Monash University; 2006. 439 p. Швачка МТ. Властивості розв'язків стохастичних диференціально-функціональних рівнянь з нескінченною післядією [дисертація]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. 68 с. Shvachka MT. Vlastyivosti 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/analitychni-ta-statystychni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал. або Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проєктів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

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

Матеріали конференцій (електронні):	<p>Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД.</p> <p>або</p> <p>Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.</p>	<p>Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA</p> <p>Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/37210</p> <p>Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp</p> <p>Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/</p>
Електронний ресурс (веб-сайт)	<p>Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL</p>	<p>Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/</p> <p>Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.urau.ua/</p>
Урядові та технічні звіти (друк)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.</p>	<p>Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4.</p> <p>Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалопоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п.</p> <p>Nelin YeN. Vysokovybirni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.</p>
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI</p>	<p>Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542376</p> <p>Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалопоподібні 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</p>
Патент	<p>Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації.</p> <p>*вказати країну</p>	<p>Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1.</p> <p>Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10.</p> <p>Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsk botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.</p>

Автор-укладач: Марія Федорець

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»
2020 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.slovyuk.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 Украин-

ского 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.slovnyk.ua/se rvices/translit.php>

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

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование.

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

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

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

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

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

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

Положение об авторских правах

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

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

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

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

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

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

При подаче статьи указываются:

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

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

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

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

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

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

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

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

Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:

+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

Переписка по вопросам издательской деятельности:

Контактный адрес:

Проф. Годованец Ю.Д.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

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»
2020**

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.slovnyk.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.slovnuk.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 – Голота Т.В.
Дизайн – Вашуленко Н.П.
Комп'ютерна верстка – Уваров М.Б., 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 20.03.2020 р.

Формат 64X90/9. Папір офсетний
Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.

Ум-друк. арк. 17.0
Тираж 500 пр.
Вартість журналу 55 грн.

Віддруковано: ТОВ "Типографія "Глосс".
02094 м. Київ, бул. Верховної Ради, буд. 21-а оф.78
тел./факс.: 044 586 43 59

Видавництво «КЖД «Софія»
Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.