



ISSN 2226-1230

# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Т. III, № 1(7), 2013





# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал  
Видається з 2011 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію  
Серія КВ №18106-6906 від 2.09.2011 р.

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

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

**NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE**  
medical scientific journal

#### ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – д.м.н., професор, завідувач відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», заслужений лікар України

**Бойчук Тарас Миколайович** – д.м.н., професор, ректор ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України»

#### Заступники головного редактора:

**Івашук О.І.** – д.м.н., професор, проректор з наукової роботи та міжнародних відносин ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України»

**Годованець Ю.Д.** – д.м.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України», член Правління Асоціації неонатологів України

#### Наукові консультанти:

**Антипкін Ю.Г.** – академік НАМН України, д.м.н., професор, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

**Резніков О.Г.** – член-кореспондент НАН, академік НАМН України, д.м.н., професор, завідувач відділом ендокринології репродукції і адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Гречанина О.Я.** – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ «Харківський державний медичний університет МОЗ України»

**Подольський В.В.** – д.м.н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

**Шуцько Є.Є.** – д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний неонатолог МОЗ України

**Горбатьок О.М.** – д.м.н., професор кафедри дитячої хірургії НМАПО ім. П.Л. Шупика

**Задорожна Т.Д.** – д.м.н., професор, завідувач лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

#### Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – **Клименко Т.М.**, д.м.н., професор

неонатальна хірургія – **Лосєв О.О.**, д.м.н., професор

акушерство та гінекологія – **Юзько О.М.**, д.м.н., професор

пренатальна діагностика – **Лук'янова І.С.**, д.м.н., професор

педіатрія – **Нечитайло Ю.М.**, д.м.н., професор

медична генетика – **Горовенко Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор

клінічна фармакологія, патофізіологія – **Ципкун А.Г.**, д.м.н., професор

патоморфологія – **Давиденко І.С.**, д.м.н., професор

етика, деонтологія, перинатальна психологія – **Чебан В.І.**, д.м.н., професор

---

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

### НЕОНАТОЛОГІЯ:

Батман Ю.А. (м. Донецьк, Україна)  
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)  
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)  
Коржинський Ю.С. (м. Львів, Україна)  
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)  
Мавропуло Т.К. (м. Дніпропетровськ, Україна)  
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)  
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)  
Терещенко А.В. (м. Київ, Україна)  
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)  
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)  
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)  
Журило І.П. (м. Донецьк, Україна)  
Кірсев С.С. (м. Запоріжжя, Україна)  
Караваєва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)  
Кривченя Д.Ю. (м. Київ, Україна)  
Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)  
Немілова Т.К. (м. Санкт-Петербург, Росія)  
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

### АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)  
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)  
Венцківський Б.М. (м. Київ, Україна)

Воробйова І.І. (м. Київ, Україна)  
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)  
Грищенко О.В. (м. Харків, Україна)  
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)  
Дубоссарська З.М. (м. Дніпропетровськ, Україна)  
Жук С.І. (м. Київ, Україна)  
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)  
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)  
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)  
Папіташвілі О.М. (м. Тбілісі, Грузія)  
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)  
Потапов В.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)  
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)  
Сімрок В.В. (м. Луганськ, Україна)  
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)  
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)  
Чайка В.К. (м. Донецьк, Україна)

### ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)  
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)  
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)  
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)  
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)  
Осташко С.І. (м. Київ, Україна)  
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)  
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)  
Сорокман Т.В. (м. Чернівці, Україна)

Третьякова О.С. (м. Сімферополь, Україна)  
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)  
Шкробанець І.Д. (м. Чернівці, Україна)

### МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

### КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Геліашвілі Т.Є. (м. Тбілісі, Грузія)  
Геруш І.В. (м. Чернівці, Україна)  
Гоженко А.І. (м. Одеса, Україна)  
Заморський І.І. (м. Чернівці, Україна)  
Мислицький В.Ф. (м. Чернівці, Україна)  
Роговий Ю.Є. (м. Чернівці, Україна)  
Ткачук С.С. (м. Чернівці, Україна)  
Ходоровський Г.І. (м. Чернівці, Україна)

### ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Ахтемійчук Ю.Т. (м. Чернівці, Україна)  
Макар Б.Г. (м. Чернівці, Україна)  
Марковський В.Д. (м. Харків, Україна)  
Ситнікова В.О. (м. Одеса, Україна)

---

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

### НЕОНАТОЛОГІЯ:

Воробйова О.В. (м. Донецьк, Україна)  
Жданович О.І. (м. Київ, Україна)  
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)  
Коломійченко Т.В. (м. Київ, Україна)  
Лінчевський Г.Л. (м. Донецьк, Україна)  
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)  
Пясецька Н.М. (м. Київ, Україна)  
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)  
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)  
Тіщенко В.А. (м. Дніпропетровськ, Україна)  
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)  
Гончар В.В. (м. Київ, Україна)

Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)  
Пругула В.П. (м. Київ, Україна)  
Руденко Є.О. (м. Київ, Україна)  
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

### АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)  
Астахов В.М. (м. Донецьк, Україна)  
Венцківська І.Б. (м. Київ, Україна)  
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)  
Іванов І.І. (м. Сімферополь, Україна)  
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)  
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)  
Подольський В.В. (м. Київ, Україна)  
Тучкіна І.О. (м. Харків, Україна)

### ПЕДІАТРІЯ:

Безкаравайний Б.О. (м. Луганськ, Україна)  
Поліщук М.І. (м. Чернівці, Україна)  
Сухарева Г.Є. (м. Сімферополь, Україна)  
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)

### КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Косуба Р.Б. (м. Чернівці, Україна)  
Регада М.С. (м. Львів, Україна)

### ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Решетнікова О.С. (м. Луганськ, Україна)  
Сорокіна І.В. (м. Харків, Україна)

---

*Рекомендовано Вченою радою Буковинського державного медичного університету МОЗ України  
Протокол №5 від 27 грудня 2012 року*

---

## ВИДАВЦІ

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

---

### РЕДАКЦІЯ

Товариство з обмеженою відповідальністю «РА «Дольче Віта»,  
директор Шейко Ірина Петрівна

Адреса: м. Київ, вул. Нагорна 25-27, оф. 803

код ЄДРПОУ 37905676

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПН 379056726511

Контактний телефон: +38 (044) 3313822

e-mail: [neonatology@mail.ru](mailto:neonatology@mail.ru)

Розрахунковий рахунок 26001060743841 в КГРУ ПАТ «КБ «Приват Банк», МФО 321842

Передплатний індекс: 89773.

Вартість передплати на 2013 рік – 220 грн. 00 коп.

Адреса для листування: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, Буковинський державний  
медичний університет, д.м.н., професору Годованець Ю.Д.

Контактні телефони: +38(050)6189959; +38(063)3235718

E-mail: [godovanets.yul@yandex.ru](mailto:godovanets.yul@yandex.ru); [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті: <http://www.bsmu.edu.ua/>; <http://www.neonatalog.com.ua/>

Усі статті рецензовані. Розмноження та копіювання опублікованих матеріалів допускається лише з письмового дозволу редакції.  
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Вищий державний навчальний заклад «Буковинський державний  
медичний університет МОЗ України

© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»



# ЗМІСТ

*Р.О. Моїсеєнко, А.В. Терещенко*  
АНАЛІТИЧНІ МАТЕРІАЛИ ЩОДО СТАНУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я МАТЕРІВ ТА ДІТЕЙ В УКРАЇНІ  
У 2007–2011 РОКАХ ..... 6

## ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

*Т.К. Знаменська, Т.М. Бойчук, Ю.Д. Годованець*  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ПРОЕКТ «НОВЕ ЖИТТЯ. НОВА ЯКІСТЬ ОХОРОНИ МАТЕРИНСТВА  
ТА ДИТИНСТВА»: ІННОВАЦІЇ НАУКОВОГО СУПРОВОДУ ТА МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ ..... 13

*В.М. Ждан, В.П. Лисак, В.І. Похилько, О.М. Ковальова, Є.В. Скалянський*  
ПОЛТАВСЬКИЙ НАВЧАЛЬНО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР – НОВА ПАРАДИГМА ПІДВИЩЕННЯ  
РІВНЯ КЛІНІЧНОЇ ПІДГОТОВКИ МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЦЕНТРІВ ..... 19

## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

### НЕОНАТОЛОГІЯ

*Б.О. Безкаравайний, Г.О. Соловійова*  
ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВО-  
НАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-ГЕМОРАГІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ..... 23

*О.М. Ковальова, О.М. Соляник, К.Є. Мироненко*  
АЛЬТЕРНАТИВНІ ШЛЯХИ РОЗВИТКУ ЗОРОВОГО СПРИЙНЯТТЯ У ДІТЕЙ ДО ОДНОГО РОКУ ..... 29

*О.О. Лошак, Т.В. Петрицюк, Є.В. Зброжик*  
НЕФАРМАКОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ КИШКОВИХ КОЛЬКОК У ДІТЕЙ ПЕРШИХ  
МІСЯЦІВ ЖИТТЯ ..... 33

*Ю.Г. Резніченко, М.О. Ярцева*  
АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ МІКРОЕКОЛОГІЇ СЛИЗОВИХ  
ОБОЛОНОК У ДІТЕЙ ПРОМИСЛОВОГО РЕГІОНУ ..... 37

### РЕАНІМАЦІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*О.О. Власов, Н.Л. Соснина*  
ІНТРА- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ЗНЕБОЛЮВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВРОДЖЕНИМИ  
ВАДАМИ РОЗВИТКУ ..... 40

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

*Р.В. Калашнікова, Н.М. Руденко, В.О. Галаган, І.М. Ємець*  
АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ РЕАНІМАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПІСЛЯ КОРЕКЦІЇ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ З ЕКСТРАКАРДІАЛЬНИМИ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ ..... 43

*А.А. Лосев, І.Р. Диланян, Н.В. Сиволап, Д.А. Самофалов, А.В. Коссей, І.С. Белестов,  
Н.Р. Гаврилишен, Ю.Е. Качковски, В.В. Горелик*  
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ИСККУСТВЕННЫМИ КИШЕЧНЫМИ СВИЩАМИ ..... 47

### ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

*О.В. Бакун, О.А. Андрієць*  
РІВЕНЬ АНТИОВАРІАЛЬНИХ АНТИТІЛ ЯК ПОКАЗНИК ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
ЯЄЧНИКІВ ..... 51

*О.А. Диндар, В.О. Бенюк, В.В. Курочка, А.О. Семенюк*  
ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОФІЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ..... 54

*Т.М. Коваленко, І.А. Жабченко, Л.В. Діденко, О.І. Буткова, Г.Є. Яремко, І.О. Шекера*  
ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ТА ПЕРЕБІГУ ЛАКТАЦІЇ У ЖІНОК З ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЮ  
ХВОРОБОЮ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ ВПРОДОВЖ ПЕРШОГО РОКУ ПІСЛЯ ПОЛОГІВ ..... 59

*О.П. Гнатко, О.О. Чорна, С.І. Манащук*  
ОСОБЛИВОСТІ МІКРОФЛОРИ ПІХВИ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЗОВНІШНІХ  
СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ДИТЯЧОМУ ТА ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ ..... 64



## КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

<i>М.Л. Аряев, Н.В. Котова</i> НЕОНАТАЛЬНИЙ (ДИСЕМІНОВАНИЙ) ЛІСТЕРІОЗ .....	68
<i>А.Г. Ципкун</i> ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНОСТІ. ЧАСТИНА I: ФАРМАКОДИНАМІКА ТА ФАРМАКОКІНЕТИКА ПРЕПАРАТІВ.....	71

## ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

<i>О.С. Захаренко, О.М. Юзько, Л.В. Захаренко</i> ГЕНІТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ ЯК ПРИЧИНА ЖІНОЧОГО БЕЗПЛІДДЯ .....	76
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## НОВИНИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

<i>Mario A. Rojas, Juan M. Lozano, Mario X. Rojas, Viviana A. Rodriguez, Martin A. Rondon, Jaime A. Bastidas, Luis A. Perez, Catherine Rojas, Oscar Ovalle, Jorge E. Garcia-Harker, Maria E. Tamayo, Gloria C. Ruiz, Adriana Bellesteros, Maria M. Archila, Mauricio Arevalo</i> PROPHYLACTIC PROBIOTICS TO PREVENT DEATH AND NOSOCOMIAL INFECTION IN PRETERM INFANTS ПРОФІЛАКТИЧНЕ ВВЕДЕННЯ ПРОБІОТИКІВ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ СМЕРТІ ТА НОЗОКОМІАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ .....	80
<i>DK Benjamin Jr1, PB Smith1, A Arrieta2, L Castro3, PJ Sánchez4, D Kaufman5, LJ Arnold6, LL Kovanda6, T Sawamoto6, DN Buell6, WW Hope7 and TJ Walsh8</i> SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF REPEAT-DOSE MICA FUNGIN IN YOUNG INFANTS БЕЗПЕКА ТА ФАРМАКОКІНЕТИКА ПОВТОРНИХ ДОЗ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МІКАФУНГІН У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ.....	97
<i>Kelly E Caudle, Amanda G Inger, Dawn R Butler, and P David Rogers</i> ECHINOCANDIN USE IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT <i>Келлі Е. Каудле, Аманда Г. Інгер, Доун Р. Батлер і П. Девід Роджерс</i> ВИКОРИСТАННЯ ЕХІНОКАНДІНІВ В ПРАКТИЦІ НЕОНАТАЛЬНОГО ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ .....	113

## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>Т.Н. Плеханов, Я.А. Бигма, В.Л. Белозерова, Ю.А. Мозговая, С.О. Дробич</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ АПЛАЗИИ КОЖИ .....	135
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА ЛІКАРІВ

<i>Т.К. Знаменська, Т.В. Куріліна</i> ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО НАВЧАННЯ І ТРЕНІНГУ ПРИ ВПРОВАДЖЕННІ МЕТОДУ МАТИ-КЕНГУРУ В ПЕДІАТРИЧНУ ПРАКТИКУ.....	140
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## НОВИНИ НАУКОВОГО ЖИТТЯ

<i>О.А. Андрієць, О.М. Юзько, А.М. Бербець</i> НАУКОВИЙ СИМПОЗИУМ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я МОЛОДІ».....	149
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

---

---

## ЮВІЛІЇ

ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕСОР СЕМЁН СЕМЁНОВИЧ КИРЕЕВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) .....	152
АКАДЕМІК НАМН УКРАЇНИ, ПРОФЕСОР ДМИТРО ІЛЛІЧ ЗАБОЛОТНИЙ (ДО 65-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ) .....	154
ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА» .....	156

УДК:614:616-052.2:616-055.2(477)"2007-2011"

АНАЛІТИЧНІ МАТЕРІАЛИ ЩОДО СТАНУ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я МАТЕРІВ ТА ДІТЕЙ  
В УКРАЇНІ У 2007–2011 РОКАХ

Р.О. Моїсєєнко, А.В. Терещенко

МОЗ України, Департамент реформ та розвитку  
медичної допомоги, Управління материнства,  
дитинства та санаторного забезпечення**Ключові слова:** стан здоров'я матерів і дітей.**Резюме.** У статті представлено аналітичний огляд стану здоров'я матерів та дітей в Україні в 2007–2011 роках. Обговорюються основні досягнення в організації охорони материнства і дитинства, проблеми та шляхи їх вирішення.

Стратегічно важливим пріоритетним завданням держави у галузі охорони здоров'я є збереження життя та здоров'я матерів та дітей. Основною зазначеного напрямку є народжуваність, здоров'я новонароджених дітей, безпечність пологів, попередження материнської та малюкової смертності та безперечно – здоров'я дитячого населення країни, в цілому зниження рівня їх захворюваності та інвалідності.

В системі медичного забезпечення дітей та надання акушерсько-гінекологічної допомоги відбуваються структурні зміни, зумовлені як демографічними процесами, так переорієнтацією первинної медико-санітарної допомоги на засади загальної лікарської практики (сімейної медицини), розвитком стаціонарзамінних видів медичної допомоги та нових медичних технологій.

Поєднання державної політики, зусиль українських медиків, міжнародних проектів зумовили позитивну динаміку основних складових загрози репродукції особи – перинатальної, малюкової та материнської смертності.

Починаючи з 2001 року, народжуваність в Україні поступово підвищується. Однак, хоча сумарний показник народжуваності на 23,7% є вищим за рівень 2001 року, все ж-таки Україна поки, що не вийшла з так званої «пастки низької народжуваності», зокрема природній приріст населення залишається від'ємним, показник смертності населення перевищує показник народжуваності. Збереження цієї тенденції у майбутньому може прискорити процес демографічного старіння, посилити спад чисельності населення, обмежити ефективність заходів, спрямованих на збільшення народжуваності.

За інформацією Державного комітету статистики України в Україні у 2011 році народилось 502 595 малюків, що на 4906 дітей більше (показник народжуваності 11,0).

Впровадження сучасних перинатальних технологій дозволило за 7 років вдвічі збільшити частку нормальних пологів і вдвічі зменшити кількість ускладнених.

У присутності членів сім'ї народжується по-

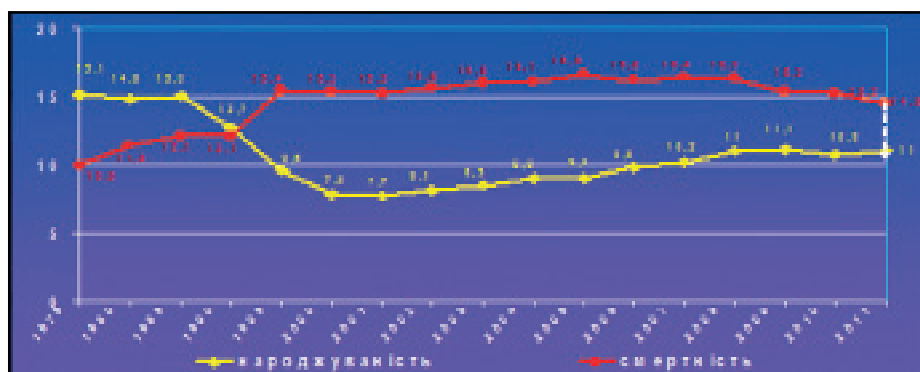


Рис. 1. Динаміка народжуваності та смертності в Україні (на 1000 населення)

ловина немовлят, а в Житомирській області майже 80%. Це зменшило кількість застосованих під час пологів ліків у 16 разів (з 80% до 5%) та майже вдвічі зменшилась захворюваність новонароджених. Зазначене свідчить про ефективність сучасної пологодопомоги в країні.

У цьому велика заслуга міжнародних організацій – наших партнерів. Передусім, це міжнародні партнери, які допомагають нам у розробці стратегічних напрямів національної політики охорони материнства та дитинства й підготовці медичних кадрів. Серед найбільш



важливих міжнародних партнерів: Швейцарська конфедерація, USAID, Дитячий Фонд ООН ЮНІСЕФ, Європейське бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я тощо.

В Україні впроваджена система реєстрації малюкової смертності, яка діє в країнах Євросоюзу, яка відповідно до рекомендацій ВООЗ, дозволяє підвищити рівень виживання дітей та забезпечити право на життя кожній дитині.

За 2011 рік знижено на 17,3% показник малюкової смертності, який становить 9,1 на 1 000 народжених живими проти 11,0 за аналогічний період у 2007 року. Померло 4511 дитини віком до 1 року (2007 р. – 5188 дітей), що на 677 дітей менше, ніж за аналогічний період 2007 року.

### Нормативно-правова робота

Протягом року прийнято необхідні нормативно-правові акти, впровадження яких надасть змогу організувати медичну допомогу матерям та новонародженим на якісно новому рівні.

У чому ж відмінність та новизна прийнятих актів:

- у першу чергу, передбачається створення структурованої мережі перинатальних центрів, які будуть належним чином укомплектовані обладнанням, висококваліфікованими та підготовленими кадрами відповідно до рівнів надання медичної допомоги.

- по-друге, в кожному регіоні України на базі перинатального центру III рівня будуть працювати виїзні реанімаційно-консультативні центри, бригади з надання допомоги вагітним, дітям і новонародженим. Це дозволить своєчасно надавати спеціалізовану допомогу в будь-якій території області;

- по-третє, стане можливим дистанційне консультування закладів охорони здоров'я з питань тактики ведення ускладнень вагітності і спостереження за новонародженими, з проведенням дистанційних телефонних та телемедичних консилиумів.

- по-четверте, планується, що в перинатальних центрах будуть організовані постійно діючі тренінгові центри для лікарів та середнього медичного персоналу.

І найголовнішою відмінністю усіх прийнятих актів є чітко визначена маршрутизація вагітних груп ризику від первинної ланки (планування сім'ї, спостереження лікарем загальної практики/сімейної ме-

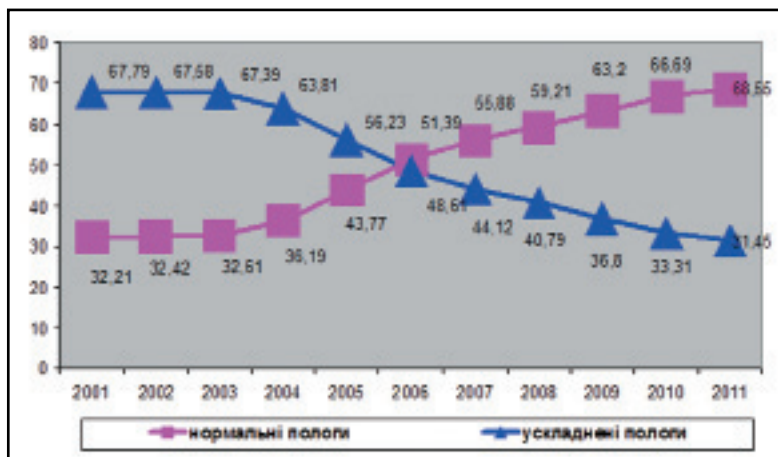


Рис. 2. Частота нормальних та ускладнених пологів на 100 пологів

дицини) до родорозродження в заклади охорони здоров'я III рівня перинатальної допомоги.

Слід відмітити, що нинішня ситуація в сфері відтворення населення України характеризується тривалою депопуляцією з суттєвим погіршенням якісних характеристик здоров'я населення, передусім репродуктивного.

На фоні негативних демографічних процесів суттєве занепокоєння викликають й показники здоров'я жінок репродуктивного віку та дітей.

Наступним найважливішим демографічним показником є материнська смертність. Показник материнської смертності від прямих акушерських причин, у порівнянні за аналогічний період, знизився з 24,9 (2010 р.) до 16,7 на 100 тисяч народжених живими (2011 рік).

Широка мережа стаціонарних та амбулаторно-поліклінічних закладів акушерсько-гінекологічної служби, що існує сьогодні в Україні, на перший погляд, сприяє доступності спеціалізованої допомоги. Однак, надання допомоги при пологах на рівні дільничних, районних та окремих центральних районних лікарень, де менше 400 пологів в рік, спричиняє високий ризик ускладнень у пологах та високі показники

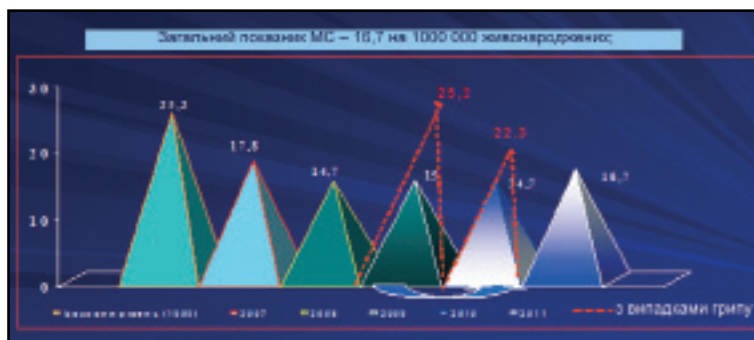


Рис. 3 Материнська смертність

материнських і перинатальних втрат через недостатнє оснащення необхідною медичною апаратурою, відсутністю цілодобового чергування лікарів-неонатологів та лікарів-акушерів-гінекологів.

Зазначене спонукало до змін підходів у організації медичної допомоги матерям та дітям.

Реформування перинатальної допомоги повинно розглядатися як складова реформи галузі охорони здоров'я в цілому.

Важливим заходом для вирішення проблем в охороні здоров'я матерів та дітей є реорганізація як амбулаторно-поліклінічної, так і стаціонарної рододопомоги, яка полягатиме в чіткому розмежуванні рівнів її надання та дотримання переліку стандартизованих базових послуг перинатальної допомоги відповідно до груп ризику.

У 2011 році наказом МОЗ України затверджено Концепцію та заходи щодо подальшого розвитку перинатальної допомоги, які розроблено з урахуванням Програми економічних реформ на 2010–2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» і націлено на впровадження національного проекту «Нове життя – нова якість охорони материнства та дитинства».

В Україні під патронатом Президента України впроваджено Національний проект «Нове життя – нова якість охорони материнства та дитинства», який спрямований на створення мережі перинатальних центрів III рівня, де буде надаватися висококваліфікована допомога матерям та новонародженим.

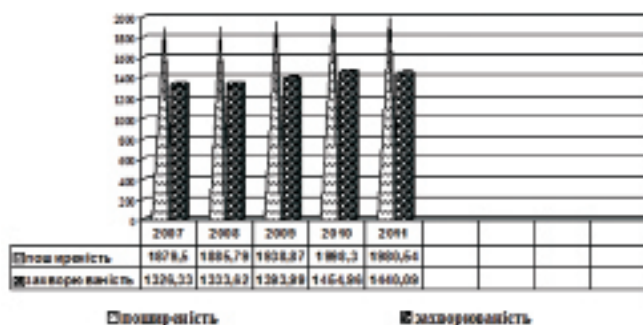
Безперечно стан здоров'я матері впливає на стан здоров'я дитини.

Стан здоров'я дітей 0–17 років, що перебувають під наглядом поліклінічних закладів сфери управління Міністерства охорони здоров'я України, щороку погіршується. Про це свідчить зростання рівня поширеності хвороб на 5,4% з 1879,5 на 1000 дітей відповідного віку у 2007 році до 1980,5 у 2011 році. Аналогічно відмічається зростання захворюваності (вперше в житті виявлених хвороб) на 8,5% з 1326,3 до 1440,1 на 1000 дітей 0–17 років відповідно у 2007–2011 роках.

Протягом 2007–2011 рр. у структурі поширеності хвороб дитячого населення відбулися певні зміни. На першому та другому місці залишаються хвороби органів дихання та хвороби органів травлення, які у 2011 році склали відповідно 51,23% і 7,13% серед усіх зареєстрованих хвороб. На третє місце піднялися хвороби ока та додаткового апарату (5,34%), а хвороби ендокринної системи зайняли четверте місце (4,6%).

До першої п'ятірки найпоширеніших хвороб увійшли хвороби кістково-м'язової системи (4,35%).

Україна за роки незалежності вперше в 2011 році головувала в Комітеті Міністрів Ради



**Рис. 4** Захворюваність та поширеність хвороб серед дітей 0–17 років включно, що перебувають під наглядом поліклінічних закладів сфери управління МОЗ України

Європи. Пріоритетом номер «1» свого головування Україна обрала – «Захист прав дітей».

Крім того, 12 жовтня 2011 року Міністерство охорони здоров'я за підтримки міжнародних організацій провело український захід в рамках головування України в Раді Європі «Право дитини на здоров'я».

Міністерством виконується ряд державних програм та централізованих заходів, які дозволяють забезпечувати лікувально-профілактичні заклади охорони здоров'я в областях та заклади, підпорядковані МОЗ України, необхідними лікарськими засобами, витратними матеріалами та необхідним обладнанням для забезпечення сучасного лікування дітей та жінок репродуктивного віку, зокрема:

- Державною програмою «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року» у 2011 році на закупівлю лікарських засобів для новонароджених з дихальними розладами, на лікування акушерських кровотеч, тест-наборів для скринінгу TORCH-інфекцій жінок груп ризику тощо було виділено 34 млн. грн., на 2012 рік – також 34 млн. грн. - протягом 2006–2010 рр. на виконання Державної програми «Дитяча онкологія на 2006–2010 роки» за кошти державного бюджету для закладів охорони здоров'я, де надається спеціалізована медична допомога дітям зі злоякісними новоутвореннями, МОЗ проведено закупівлю лікарських засобів та виробів медичного призначення за період з 2006 по 2010 роки – 146 млн. грн., а також на суму – 53,548 млн. грн. закуплено діагностичного та лікувального обладнання та

витратних матеріалів. За рахунок впровадження сучасних принципів діагностики та лікування дітей із злоякісними новоутвореннями, які було реалізовано на виконання заходів зазначеної програми, протягом останніх п'яти років вдалось підвищити рівень загального виживання хворих на 8,5% у порівнянні з 2007 роком.

У 2011 році на закупівлю за кошти державного бюджету лікарських засобів, лабораторних реагентів та витратних матеріалів для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання, проведено централізовані закупівлі на загальну суму 59,0 млн. гривень (2007 рік 36 260,2 тис.грн.).

Ці заходи дозволили проводити централізовані закупівлі медикаментів для лікування злоякісних новоутворень у дітей в межах 40-60% від їх потреби, а також провести переоснащення спеціалізованих дитячих стаціонарів країни за рахунок закупівлі потрібного медичного обладнання.

Додаткове фінансування заходів здійснювалось за рахунок коштів місцевих бюджетів, які передбачено на загальне забезпечення потреб територіальних закладів охорони здоров'я, а також позабюджетних та спонсорських коштів.

У 2012 році для забезпечення лікарськими засобами дітей, хворих на онкогематологічні захворювання та витратними матеріалами закладів охорони здоров'я, де проводиться високоспеціалізоване лікування таких дітей, до МОЗ доведено 90 млн.грн., що на 50% більше ніж у 2011 році.

Законом України від 05.03.09 №1065-УІ затверджено Загальнодержавну програму «Національний план дій щодо реалізації Конвенції ООН про права дитини» до 2016 року, якою передбачено низку заходів щодо забезпечення дітей-інвалідів з глухотою, імунодефіцитними станами, гемофілією, вірусними гепатитами, аутизмом тощо необхідними лікарськими засобами, безоплатним гарантованим державою обсягом реабілітаційних послуг, щорічним санаторно-курортним лікуванням, обладнанням лікувально-профілактичних закладів, спрямованих на попередження та зниження смертності, захворюваності та інвалідності дітей.

За кошти державного бюджету протягом 2011 року здійснено закупівлю:

- тест-систем для скринінгу новонароджених на фенілкетонурію та гіпотиріоз на загальну суму 2011 рік – 10167,7 тис. грн. (2007 р. – 5703,3 тис. грн.);

- лікувального харчування для дітей, хворих на фенілкетонурію у 2011 році на суму

6000 тис. грн. ( 2007 р. – 1 775,03 тис. грн.);

- гормону росту для дітей, хворих на гіпофізарний нанізм у 2011 році, на суму 23 836,0 тис. грн., (2007 р. – 26 999,9 тис. грн.);

- витратних матеріалів та комплектів для проведення перитонеального діалізу для дітей нефрологічного профілю на суму 3 048, 6 тис. грн.; (2007 р. – окремої програми для дітей не було – 3 369,6 тис. грн., у тому числі, для дітей);

- у 2011 році вперше запроваджено закупівлю лікарських засобів для лікування дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В та С, на загальну суму 8 000,0 тис. грн. (2007 р. – фінансування не було);

- у 2011 році вперше запроваджено закупівлю лікарських засобів для лікування дітей, хворих на первинні імунодефіцити, на загальну суму 985,0 тис. грн. (2007 р. – фінансування не було);

- у 2011 році вперше запроваджено закупівлю лікарських засобів для лікування дітей, хворих на муковісцидоз, на загальну суму 930,0 тис. грн. (2007 р. – фінансування не було);

- у 2011 році виключно для лікування дітей хворих на гемофілію закуплено лікарських засобів, на загальну суму 37 000,0 тис. грн., (у 2010 р. закуплено лікарських засобів для лікування хворих дорослих та дітей на гемофілію на загальну суму 18 532,9 тис. грн.);

- у 2011 році виділено 5 322,0 тис. грн. на медикаментозне лікування за бюджетні кошти 5 дітей з хворобою Гоше (11 дітей отримують лікування за рахунок гуманітарної допомоги від виробника препарату «Церезим» компанії «Джінзайм» (2007 рік – 5 4 919,046 тис. грн);

- протягом 2008-2010 рр. у клініках ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» кохлеарну імплантацію за державні кошти було проведено 48 дітям.

Обсяг фінансування установи у частині проведення дітям оперативних втручань з кохлеарної імплантації за рахунок коштів Державного бюджету у 2008–2009 рр. становив 4 322 430,0 грн., на 2010 рік – 2 300 000,0 грн., у 2011 році – 74 000,0 тис.грн.

У 2011 році було вперше передбачено та виділено для МОЗ кошти з державного бюджету для закупівлі:

- лікарських засобів для лікування дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В та С, на загальну суму 8 000,0 тис. грн. (2007 р. – фінансування не було);

- лікарських засобів для лікування дітей, хворих на первинні імунодефіцити, на загальну суму 985,0 тис. грн. (2007 р. – фінансування не було);



- лікарських засобів для лікування дітей, хворих на муковісцидоз, на загальну суму 930,0 тис. грн. (2007 р. – фінансування не було);

- лікарських засобів для лікування дітей, хворих на ДЦП на загальну суму 2 380,8 тис. грн. (2007 р. – фінансування не було);

- тест-системи для скринінгу новонароджених на адреногенітальний синдром та муковісцидоз на загальну суму 13 000,0 тис. грн. (2007 р. – фінансування не було);

- закупівлі індивідуального засобу реабілітації «Гравістат» для оснащення центрів медико-соціальної реабілітації з органічним ураженням нервової системи на загальну суму 24 000,0 тис. грн. (2007 р. – фінансування не було).

Міністерство вживає всіх необхідних заходів для забезпечення дітей усіх регіонів країни доступною кваліфікованою медичною допомогою в межах бюджетного фінансування.

В Україні 165 121 дитина-інвалід. Щороку понад 18 тисяч дітей стають інвалідами. Для забезпечення належної якості життя цієї категорії дітей надзвичайно важливим є реабілітація. Для цього продовжується розвиток закладів медичної реабілітації дітей в Україні – на сьогодні в системі МОЗ працює 41 реабілітаційний центр.

Запроваджено профілактичний етап попередження інвалідизації дитячого населення – створено центри планування сім'ї, медико-генетичні центри, центри та відділення перинатології та неонатології, де проводиться своєчасна профілактика, діагностика та лікування новонароджених з вадами розвитку, ушкодженнями нервової системи.

У Державному бюджеті України на 2011 рік вперше за роки незалежності України виділено 10 млн. грн. для проведення заходів з реабілітації дітей пільгових категорій, хворих на дитячий церебральний параліч, в Міжнародній клініці відновного лікування.

В першу чергу путівками на лікування в зазначеній клініці були забезпечені діти, хворі на дитячий церебральний параліч, з числа дітей сиріт, дітей, позбавлених батьківського піклування, а також хворі на ДЦП діти з малозабезпечених та багатодітних сімей (діти пільгових категорій). Всього пройшло реабілітацію 642 дитини пільгових категорій.

Всього в санаторіях, що перебувають у сфері управління МОЗ за 2011 рік, за даними Центру медичної статистики МОЗ, за кошти державного бюджету проліковано – 221 124 хворих (за 2010 рік – 222 348 осіб), з урахуванням хворих, пролікованих по спеціальному фонду санаторіїв МОЗ – 227 066 хворих (за 2010 рік – 229 825 осіб).

Дітей всього проліковано 175 995 осіб, дорослих – 45 129 осіб.

У тому числі, в санаторіях обласного та міського підпорядкування проліковано за 2011 рік всього 121 986 осіб, з них – в санаторіях протитуберкульозного профілю – 37 889 хворих, в санаторіях соматичного профілю – 84 097 осіб. Дітей в зазначених санаторіях проліковано 97 419 осіб, дорослих – 24 567 осіб.

В санаторіях МОЗ за 2011 рік проліковано всього, за даними Центру медичної статистики, за кошти державного бюджету 99138 хворих, з них – в санаторіях протитуберкульозного профілю – 50 021 хворий, в санаторіях для лікування дітей соматичного профілю – 49 117 дітей. З них, в санаторіях МОЗ проліковано всього – 78576 дітей, дорослих проліковано всього – 20 562 осіб.

З метою підвищення доступності до санаторно-курортного лікування хворих дітей, удосконалення методів санаторно-курортного лікування та досягнення високої ефективності лікування хворим проводиться відповідно до спеціалізації ліжкового фонду санаторіїв МОЗ України, затвердженої наказом МОЗ від 25.12.2006 № 882 «Про затвердження примірного статуту та переліку державних закладів спеціалізованих (спеціальних) санаторіїв Міністерства охорони здоров'я України». У санаторіях МОЗ України проводиться лікування дітей із захворюваннями системи кровообігу, нирок та сечовивідних шляхів, опорно-рухового апарату, сполучної тканини, шкіри, органів шлунково-кишкового тракту, органів зору, неспецифічними захворюваннями органів дихання, онкологічними та онкогематологічними захворюваннями, хворих дівчат на гінекологічну патологію.

Згідно з планом, затвердженим наказом МОЗ від 21.12.2010 № 1138 «Про затвердження Плану розподілу місць спеціалізованих (спеціальних) санаторіїв МОЗ для лікування дітей із соматичними захворюваннями (крім туберкульозу) на 2011 рік» за звітний рік за рахунок державного бюджету проліковано всього хворих 49117 осіб.

З числа пролікованих, за даними санаторіїв МОЗ діти пільгових категорій всього складають 18 495 осіб, або 37,7% (за 2010 рік – проліковано 49164 дітей, з них пільгових категорій – 17 346, або 35,3%).

За даними санаторіїв МОЗ із кількості пролікованих дітей пільгових категорій: діти-сироти – 1 974 (10,6 %), діти інваліди – 4 908, або 26,5%, діти з багатодітних сімей – 2 051, або 11,0%, діти з неповних сімей 4 391, або 23,7%, діти з малозабезпечених сімей –

2 861, або 15,4 %, діти, які постраждали від наслідків аварії на ЧАЕС – 1 194, або 6,4 %, діти з дитячих будинків та шкіл-інтернатів – 1 658, або 6,3%.

На сьогодні з метою покращення якості та доступності до медичної допомоги дітям, насамперед сільського населення, за підтримки Дитячого Фонду ООН ЮНІСЕФ та Європейського Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я впроваджується Стратегія інтегрованого ведення хвороб дитячого віку.

Впровадження зазначеної стратегії спрямовано на навчання самих батьків бути більш відповідальними до виконання обов'язків щодо прав дитини на здоров'я, профілактику інфекційних захворювань, навчання батьків та середнього медичного персоналу раннього розпізнання загрозливих станів у дітей, які можуть призвести до смерті.

Міністерством продовжується впровадження спільної ініціативи МОЗ та ВООЗ щодо впровадження стратегії «Лікарні доброзичливі до дитини».

Станом на 01.01.2012 року статус «Лікарня, доброзичлива до дитини» мають 396 закладів охорони здоров'я ( на 01.01.2011р. – 355). За 2011 рік даний статус присвоєно 41 закладу. У 2011 році проведено оцінку на відповідність статусу «Лікарня, доброзичлива до дитини» 41 закладу охорони здоров'я, підтвердив статус «Лікарня, доброзичлива до дитини» 97 закладів охорони здоров'я.

Питома вага закладів охорони здоров'я сертифікованих відповідно статусу «Лікарня, доброзичлива до дитини з числа тих, в яких надається медична допомога матерям та дітям та підлягають сертифікації становить – 38,8%. При цьому, пологові будинки сертифіковані на 94,6%; більше ніж на 50,0% сертифіковані обласні та міські дитячі лікарні.

Найбільша кількість сертифікованих закладів охорони здоров'я: в Дніпропетровській – 79, Львівській – 29, Донецькій – 26, Полтавській – 24 областях та АР Крим – 23.

Питома вага дітей, які народились в родопомічних закладах сертифікованих на відповідність статусу «Лікарня, доброзичлива до дитини» збільшилась майже вдвічі і становить 69,8%. (2007 р. – 35,8%). В 10 регіонах України питома вага цих дітей більше 80%, серед них: АР Крим, Дніпропетровська, Волинська, Івано-Франківська, Львівська, Полтавська, Сумська, Чернігівська області, м. Київ та Севастополь.

Значна увага в лікувально-профілактичних закладах, які надають допомогу матерям та ді-

тям та сертифікованих відповідно статусу «Лікарня, доброзичлива до дитини», приділяється навчанню жінок з питань грудного вигодовування та підготовці до партнерських пологів.

В усіх сертифікованих акушерських стаціонарах створені індивідуальні сімейні пологові зали, орієнтовані на проведення партнерських пологів та впровадження сучасних перинатальних технологій (тривалий шкірний контакт, дотримання теплового ланцюжка).

- Питома вага партнерських пологів збільшилась до 76,8 % (2010 р. – 70,1%), що привело до зменшення використання медикаментозного знеболення.

- Питома вага нормальних пологів збільшилась з 62,3% у 2010 році до 76,8 – у 2011 р. (загальнодержавний показник – 66,69 в 2010 р.)

- 92,2% новонароджених прикладені до грудей протягом першої години після народження.

- Спільне перебування матері та дитини було забезпечено в 95–96% випадках.

- Питома вага кесарських розтинів (17,3%) – на рівні загальнодержавного показника (16,3% у 2010).

- Зменшилась кількість новонароджених, які потребували реанімаційних заходів з 15,0% – 2007р. до 5,6% – 2010 р.

У сертифікованих родопомічних закладах не було випадків захворюваності новонароджених на шлунково-кишкові та інфекційні захворювання.

Особливо в сучасних умовах потребує удосконалення робота з інформованості та навчання населення навичкам профілактики, безпечної поведінки насамперед підлітків, їх батьків.

Задля виконання цієї мети в різних областях України створена мережа із 104 «Клінік, дружніх до молоді» (з них у 2011 році створено 13 нових клінік), в яких надаються медико-соціальні послуги дітям та молоді на принципах дружнього підходу. Їх завданням є збереження психічного здоров'я, у тому числі в складних життєвих ситуаціях; попередження виникнення ризикової поведінки та зменшення впливу її наслідків; профілактику інфекцій, що передаються статевим шляхом, у тому числі, ВІЛ/СНІД; збереження репродуктивного здоров'я та підготовку до усвідомленого батьківства, питання асоціальної родини тощо.

В основі сучасних підходів до надання медичної допомоги дітям підліткового віку є надання медичної допомоги через розуміння їх проблем, спільний з лікарем пошук шляхів зміни поведінки, спрямованих на збереження здоров'я.

Досвід України з цього питання позитивно

оцінено ВООЗ та рекомендовано до запровадження в інших країнах.

Одним із досягнень 2011 року є початок модернізації НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Це єдиний заклад на території України, де надається високоспеціалізована медична допомога дітям за 29 педіатричними спеціальностями.

Лікарня є клінічною базою 24 кафедр Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Інституту педіатрії, акушерства та гінекології, Інституту трансфузіології та переливання крові НАМН України, Українського науково-практичного центру ендокринологічної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Лікарня практично готова набути статусу університетської лікарні.

Унікальним в НДСЛ «ОХМАТДИТ» є Центр дитячої онкогематології та трансплантації кісткового мозку, в якому здійснюються не тільки підбір лікування дітей з онкогематологічними захворюваннями але й проводиться пересадка кісткового мозку, типування (підбор) донорів кісткового мозку (за 5 років проведено 75 трансплантацій КМ). Технології, які використовую-

ються у Центрі є високовартісними і високотехнологічними та не можуть бути забезпечені в регіонах.

На сьогодні проводиться модернізація та реконструкція НДСЛ «ОХМАТДИТ» із будівництвом сучасного лікувально-профілактичного корпусу.

Планується, що після завершення модернізації, поряд з потужним онкогематологічним центром, в повній мірі запрацюють відділення, де виконуватимуться реконструктивно-пластичні операції, пересадка кісткового мозку від неродинного донора, хірургічна корекція вроджених вад розвитку у новонароджених дітей, виходжування за сучасними технологіями глибоко недоношених дітей, онконейрохірургія, центр діагностики та лікування ретинопатії новонароджених, потужний медико-генетичний центр для діагностики та лікування рідкісних спадкових та генетичних захворювань у дітей тощо.

У разі завершення модернізації буде створено сучасну клініку із загальною кількістю ліжок – 700 ліжок, забезпечено повноцінну взаємодію між всіма структурними підрозділами з'єднаними переходами.

**АНАЛИТИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ  
О СОСТОЯНИИ ОХРАНЫ  
ЗДОРОВЬЯ МАТЕРЕЙ  
И ДЕТЕЙ В УКРАИНЕ В 2007–2011 ГОДАХ**

*Р.О. Моисеенко, А.В. Терещенко*

**МЗ України, Департамент реформ и развития  
медицинской помощи, Управление материнства,  
детства и санаторного обеспечения**

**Резюме.** В статье представлен аналитический обзор анализа состояния здоровья матерей и детей в Украине в 2007–2011 годах. Обсуждаются основные достижения в организации охраны материнства и детства, проблемы и пути их решения.

**Ключевые слова:** состояние здоровья матерей и детей.

**ANALYTIC DATA ABOUT THE STATE OF  
PROTECTION OF MOTHER AND CHILD  
HEALTH IN UKRAINE IN 2007-2011**

*R. Moiseenko, A. Tereshchenko*

**HM of Ukraine, Department of reorganization  
and development of medical care, Administration  
of maternity, childhood and sanatorium  
maintenance**

**Summary.** Analytic review of the state of protection of mother and child health in Ukraine in 2007-2011 is presented. The main achievements and problems in organization of maternity and childhood protection, and ways of solving them are discussed.

**Keywords:** state of health of mothers and children.



## ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

УДК: 614.2+613.95/99

*Т.К. Знаменська, Т.М. Бойчук\*,  
Ю.Д. Годованець\**

Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України» (м.Київ, Україна),  
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України\*  
(м.Чернівці, Україна)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ПРОЕКТ «НОВЕ ЖИТТЯ. НОВА ЯКІСТЬ ОХОРОНИ МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА»: ІННОВАЦІЇ НАУКОВОГО СУПРОВОДУ ТА МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ

**Ключові слова:** перинатальна медицина, додипломна та післядипломна підготовка лікарів.

**Резюме.** В статті представлено інноваційні технології організації науково-педагогічного та лікувально-консультативного супроводу перинатальних центрів з боку вищих навчальних закладів та науково-дослідних інститутів України в рамках впровадження основних положень Національного Проекту «Нове життя. Нова якість охорони здоров'я материнства та дитинства». Обговорюються аспекти додипломної та післядипломної підготовки лікарів з напрямку перинатальної медицини, доцільність створення симуляційно-тренінгових центрів. Відзначено роль професійних асоціацій в підвищенні ефективності впровадження ініціатив Національного проекту. Зроблено висновок щодо необхідності створення інституту перинатальної медицини.

Охорона материнства та дитинства є найбільш важливою складовою в системі охорони здоров'я України, враховуючи особливу значущість формування здорових поколінь – майбутнього потенціалу кожної держави.

### **Нормативно-правова база організації медичної допомоги матерям і дітям в Україні**

• Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року».

• Закон України від 05.03.09 № 1065 Загальнодержавна програма «Національний план дій щодо реалізації Конвенції ООН про права дитини» до 2016 року.

• Національний Проект «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства».

• Постанова Кабінету Міністрів України від 27.12.2006 р. № 1849 «Про затвердження Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року».

• Наказ МОЗ України від 02.02.2011 р. № 52 «Про затвердження Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги та плану реалізації заходів Концепції».

• Наказ МОЗ України від 13.04.2011 р. № 204 «Про затвердження та впровадженні Примірного переліку послуг перинатальної допомоги на всіх етапах надання».

• Наказ МОЗ України від 15.08.2011 р. № 514 «Про затвердження Примірного статуту перина-

тального центру зі стаціонаром та Примірного положення про Перинатальний центр у складі закладів охорони здоров'я».

• Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. № 726 «Про вдосконалення організації надання медичної допомоги матерям і новонародженим в перинатальних центрах».

Згідно Указу Президента України від 8.09.2010 № 835 у практику охорони здоров'я активно впроваджується Національний Проект «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства», який розрахований до виконання впродовж 2011–2013 років. Основною метою Національного проекту є реформування організації охорони здоров'я в Україні з напрямку забезпечення населення доступною висококваліфікованою медичною допомогою та комфортними умовами для народження здорових дітей, а також, виходжування та лікування новонароджених з перинатальною патологією.

Показники материнської та малюкової смертності є індикаторами соціально-економічного благополуччя країни та входять до переліку основних Цілей розвитку Тисячоліття, визначеної ООН. Реалізація концепції Національного Проекту «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства» дозволить створити засади для досягнення оновлених Цілей розвитку Тисячоліття, озвучених Президентом України В.Януковичем на Саміті ООН у 2010 р. щодо по-

ліпшення здоров'я матерів та зменшення дитячої смертності, а саме зменшення на 17% рівня материнської смертності та зменшення на 17% рівня смертності серед дітей віком до 5 років.

Концепція реалізації Національного проекту спрямована на забезпечення якісною та доступною висококваліфікованою медичною допомогою матерів та новонароджених дітей, створення умов для сталого демографічного та соціально-економічного розвитку держави, підвищення рівня національної безпеки шляхом створення мережі регіональних перинатальних центрів III-го рівня, забезпечених інноваційними технологіями та сучасним медичним обладнанням.

Відповідно до Концепції, необхідність створення мережі регіональних перинатальних центрів III-го рівня на сучасному етапі розвитку галузі охорони здоров'я в Україні зумовлена наступними факторами:

- високим рівнем материнської та малюкової смертності, пов'язаними з недостатньою поінформованістю населення щодо здорового способу життя, відповідальної статевої поведінки, планування сім'ї, сучасних стандартів профілактики, діагностики й лікування хвороб репродуктивної системи, а також недостатнім рівнем оснащення сучасним високотехнологічним обладнанням закладів охорони здоров'я та підготовки спеціалістів, що призводить до зниження якості медичної допомоги;

- недосконалістю правової бази з питань діяльності перинатальних центрів;

- високим рівнем безпліддя українських сімей;

- недостатнім рівнем кадрового та матеріально-технічного забезпечення закладів охорони здоров'я, що надають послуги у сфері репродуктивного здоров'я.

Основними причинами материнських і плодових втрат є незадовільний рівень здоров'я населення репродуктивного віку, висока частота соматичних захворювань та гестаційних ускладнень у жінок, значний відсоток передчасних пологів та інші, що зумовлюють високий ступінь ризику для здоров'я та життя матерів і дітей. Слід пам'ятати, що для забезпечення «здорового старту життя», здоров'я та високої якості життя дитини потрібні такі складові, як: біологічні (сприятлива спадковість, стан здоров'я батьків), екологічні; правильна організація та забезпечення медичної допомоги на всіх її етапах, а також, соціальне благополуччя і статок сім'ї.

Необхідно зауважити, що на момент створення Національного проекту в Україні відмічалися незадовільні показники стану здоров'я матерів та новонароджених. Так, наприклад, рівень

дитячої смертності у 2009 році в 2–3 рази перевищував такий у країнах ЄС (показник – 9,3 на 1000 народжених живими). Спостерігалися стабільно високими показники перинатальної та неонатальної смертності, які становили відповідно 9,8 та 3,4 на 1000 народжених живими. У структурі причин смерті новонароджених на I місці знаходилися причини перинатального періоду. Відмічалось щорічне збільшення кількості дітей-інвалідів на 19–20 000. У країні був високим показник материнської смертності, який становив 25,8 на 100 тис. живонароджених, що в 4 рази перевищувало показники в країнах Європейського Союзу. Представлена ситуація обумовлювала необхідність реорганізації перинатальної допомоги в країні та в кожному регіоні з урахуванням удосконалення організаційних підходів, медичних технологій та кадрового забезпечення.

Впровадження основних положень Національного проекту «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства» в системі надання акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги завдяки поєднанню державної політики, зусиль медичної науки, практики та міжнародних проектів надали змогу досягти за останні роки позитивної динаміки показників перинатальної, малюкової та материнської смертності. За даними МОЗ України, у 2011 році значно збільшилась питома вага нормальних пологів (до 76,8%) та зменшилась кількість ускладнених; суттєво зросла частка партнерських пологів (до 76,8%), що призвело до зменшення використання медикаментозного знеболення. 92,2% новонароджених були прикладені до грудей протягом першої години після народження; у 95–96% випадках було забезпечено спільне перебування матері та дитини; суттєво зменшилась кількість новонароджених, які потребували реанімаційних заходів та інтенсивної терапії. В цілому за останні 5 років показник малюкової смертності в країні було знижено на 17,3% (з 11,0 до 9,1 на 1000 народжених живими відповідно у 2007 та 2011 рр.).

Суттєву роль в реалізації реформування галузі охорони здоров'я з напрямку надання допомоги матерям та дітям повинно відігравати поєднання зусиль науки та практики. Пріоритетним завданням сьогодення в Україні є інституціалізація основних положень перинатальної медицини зі створенням на державному рівні інституту перинатальної медицини, метою чого є консолідація зусиль провідних науковців науково-дослідних інститутів НАМН України, інших міністерств та відомств, фахівців профільних кафедр ВДНЗ III–IV рівнів акредитації, спеціа-

лістів практичної охорони здоров'я, представників інших державних інституцій та професійних асоціацій для організації науково-методичного та консультативного супроводу всіх рівнів перинатальної допомоги в Україні для ефективного впровадження основних положень Концепції перинатальної допомоги згідно Національного Проекту «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства».

#### **Основними завданнями інституту перинатальної медицини є:**

- Організація та координація наукових досліджень з напрямку перинатальної медицини із залученням можливостей НДІ НАМН України, профільних теоретичних і практичних кафедр ВДНЗ III–IV рівнів акредитації МОЗ України, закладів практичної охорони здоров'я.

- Налагодження та підтримка міжнародної наукової співпраці (виконання спільних науково-дослідницьких проектів; проведення науково-практичних конференцій, семінарів і круглих столів) з університетськими клініками та перинатальними центрами інших країн з метою наближення клінічних підходів надання допомоги матерям та дітям у родопомічних та лікувально-профілактичних закладах України до сучасних світових стандартів.

- Вивчення та організація впровадження сучасних методик діагностики та лікування акушерсько-гінекологічної, перинатальної та неонатальної патології за результатами вітчизняних наукових досліджень, у практику охорони здоров'я, що спрямовано на зниження показників захворюваності дітей всіх вікових категорій, зменшення рівня перинатальних втрат та материнської смертності.

- Організація та впровадження інноваційного менеджменту підготовки кадрів медичного персоналу всіх рівнів перинатальної допомоги шляхом розробки нових стандартів додипломної та післядипломної освіти в Україні, а також стажування спеціалістів за кордоном.

- Організація санітарно-просвітньої роботи щодо пропаганди здорового способу життя, відповідального батьківства, позитивного ставлення до вагітності, сучасних технологій перинатальної медицини, а також відношення до дитини, яка повинна тільки народитися, як до особистості, що має певні права.

Основним завданням профільних науково-дослідних інститутів НАМН України є створення єдиної організаційно-координаційної системи перинатальної допомоги в Україні, яка базується на консолідації наукового, науково-викладацького потенціалу, фахівців практичної охорони здоров'я, професійних асоціацій, інших мініс-

терств та відомств для ефективного впровадження Концепції перинатальної допомоги згідно основних положень Національного проекту «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства». У тому числі, аспектами роботи повинні бути:

- Формування вітчизняної культури та ідеологічних засад збереження репродуктивного здоров'я населення, починаючи з дитинства.

- Удосконалення існуючої системи планування сім'ї та системи охорони репродуктивного здоров'я населення.

- Збереження здоров'я жінок та чоловіків репродуктивного віку.

- Впровадження в практику перинатальної медицини сучасних новітніх технологій, які базуються на сучасних рекомендаціях ВООЗ і даних доказової медицини.

- Організація, координація та проведення наукових досліджень з напрямку перинатальної медицини.

- Налагодження міжнародної співпраці у науково-дослідному та навчально-методичному напрямках з провідними університетськими клініками та перинатальними центрами країн зарубіжжя з метою наближення лікувально-діагностичних можливостей родопомічних та лікувально-профілактичних закладів України до сучасних світових стандартів.

- Підвищення ефективності всіх рівнів перинатальної допомоги для зниження показників материнської смертності, захворюваності новонароджених та рівня перинатальних втрат, попередження інвалідності з дитинства, покращення демографічних показників.

- Координація роботи щодо створення єдиної електронної бази даних реєстрації та всебічного аналізу вроджених вад розвитку, тяжких форм перинатальної патології у новонароджених, повторних репродуктивних невдач, автоімунних розладів у вагітних, плодів та немовлят, а також дітей, що народились від багатоплідних вагітностей та вагітностей внаслідок застосування ДРТ.

- Створення та впровадження у практику охорони здоров'я телекомунікаційної інформаційно-аналітичної системи. Допомога в організації консультування профільними спеціалістами складних випадків в акушерстві та неонатології у телефонному, телемедичному та on-line режимі.

- Створення програм та впровадження системи консультативного психологічного супроводу жінок з ускладненнями вагітності, обтяженим репродуктивним анамнезом (безплідність, невиношування, перинатальні втрати під час попередніх вагітностей, вроджені вади розвитку дітей,



пологові травми, застосування ДРТ) та перинатальними ускладненнями на тлі даної вагітності (багатопліддя, ЗВУР, аутоімунні порушення, внутрішньоутробне інфікування та ін.), а також психологічної допомоги породіллям у випадках народження дітей з тяжкими формами перинатальної патології, вродженими вадами розвитку тощо.

- Розробка та впровадження програм, консультативна допомога в організації катамнестичного спостереження та пролонгованої реабілітації передчасно народжених дітей, новонароджених з різними формами перинатальної патології на базі існуючої системи педіатричних лікувально-профілактичних закладів, закладів сімейної медицини, а також, консультативно-поліклінічних відділень регіональних перинатальних центрів III рівня.

Завданнями ВДНЗ III–IV рівнів акредитації МОЗ України є поєднання зусиль профільних кафедр (акушерства та гінекології, перинатології, репродуктології, неонатології, педіатрії, медичної генетики, дитячої анестезіології, дитячої хірургії, медичної психології та ін.), з наукового та консультативно-лікувального напрямків, підготовки та перепідготовки кадрів перинатальної медицини на засадах багаторівневого підходу та міждисциплінарної інтеграції. Маючи клінічною базою перинатальний центр, саме фахівці кафедр університетів повинні бути на чолі впровадження передових перинатальних технологій, що базуються на сучасних світових стандартах діагностики та лікування та результатах власних наукових досліджень; працювати у напрямку підвищення кваліфікації лікарів та середнього медичного персоналу, поряд зі спеціалістами практичної охорони здоров'я створювати умови для підвищення ефективності медичної допомоги, покращення показників материнської, перинатальної та неонатальної смертності.

Основні напрямки роботи ВДНЗ III - IV рівнів акредитації МОЗ України:

- Науково-дослідний – участь в організації та проведенні комплексних наукових досліджень, спрямованих на вивчення етіопатогенетичних механізмів, клінічного перебігу, діагностики та лікування перинатальної патології, розробка і удосконалення поетапної системи надання медичної допомоги матерям, новонародженим та дітям різного віку, які мають в анамнезі перинатальну патологію.

- Навчально-методичний – підвищення рівня знань медичного персоналу з питань перинатальної медицини згідно світовим стандартам на засадах доказової медицини та результатів вітчизняної науки.

- Лікувально-консультативний – участь у створенні єдиного алгоритму надання невідкладної допомоги, моніторингу, лікування та реабілітації жінок та дітей з перинатальною патологією, впровадження сучасних лікувально-діагностичних та реабілітаційних стандартів менеджменту.

- Організаційний – аналіз, спільно з фахівцями практичної охорони здоров'я, форм звітності, підготовка інформаційних матеріалів та пропозицій для прийняття управлінських рішень і проведення організаційних заходів для вдосконалення допомоги матерям та дітям з перинатальною патологією.

- Інтеграційний – налагодження ділового співробітництва у науково-дослідному та навчально-методичному спрямуванні з вітчизняними та міжнародними інститутами та перинатальними центрами з метою наближення можливостей родопомічних та лікувально-профілактичних закладів України до сучасних світових стандартів; співпраця з професійними асоціаціями, працюючими з напрямку перинатальної медицини, в Україні та за кордоном.

Розвиток інноваційних технологій викладання та навчання у сучасній додипломній та післядипломній освіті у вищій школі є на сьогодні домінуючим чинником ефективного впровадження науково обґрунтованих і технологічно правильних напрямків перинатальної медицини. Під інноваціями розуміють не все з того нового, що створено й визнано як факт, а лише те, що впроваджено і має майбутнє, сприяє прогресивному та творчому розвитку. Тому багаторівневий міждисциплінарний підхід, необхідний для засвоєння знань і практичних навичок перинатальної медицини вимагає обов'язкового впровадження інноваційних технологій викладання.

Враховуючи високі вимоги, що пред'являються до професорсько-викладацького складу, що працює в перинатальних центрах, обов'язковою умовою повинна стати відповідна підготовка на рівні стажувань і тренінгів в Україні та за кордоном. Саме ці фахівці повинні стати національними тренерами, а також брати участь у розробці національних протоколів відповідно до вимог міжнародних стандартів. Істотну роль в організації супроводу перинатальних центрів з боку вітчизняних ВНЗ відіграє досвід закордонних університетів, що працюють у напрямку перинатальної медицини.

На етапі сьогодення необхідним є пошук нових інноваційних технологій і методів викладання для підвищення здатності до сприйняття й ефективності засвоєння сучасних перинатальних технологій, гідним місцем серед яких є

створення міждисциплінарних симуляційно-тренінгових центрів, що мають у своєму складі висококваліфікованих фахівців з різних галузей медицини (неонатологів, акушерів, анестезіологів, дитячих хірургів, неврологів тощо) і оснащених сучасним високотехнологічним обладнанням.

Принципами організації навчання в симуляційно-тренінговому центрі повинні бути:

1. Навчання на першому етапі з використанням лекційного матеріалу і проведення семінарів з досліджуваних проблем з обов'язковим обговоренням останніх змін у підходах до діагностики та лікування станів в акушерстві, неонатології, анестезіології та дитячій хірургії.

2. Відпрацювання та засвоєння індивідуальних практичних навичок і майстерності роботи фахівців в команді в критичних ситуаціях в акушерстві та неонатології.

3. Обговорення фахівцями результатів власного теоретичного рівня і практичної активності на попередньому етапі навчання за допомогою аналізу результатів тестування, вирішення кластерних завдань, записів з використанням відеотехнологій.

Усвідомлення свого власного теоретичного й практичного рівня є ключовим і переломним в плані формування мотивації для подальших етапів навчання, вироблення здібності учнів «слухати» і «чути», «спостерігати» і «вміти». Саме на цьому етапі при правильному підході до навчання відбувається самоаналіз і усвідомлення власних сильних і слабких сторін. Слід зазначити, що для даного етапу дуже важливим є відсутність гострої критики з боку тренера.

Як наслідок, має бути сформовано зворотний зв'язок, завдяки якому проводиться адекватна оцінка ефективності проведеного курсу відповідно кожного слухача, з метою підвищення перспектив його професійного росту та розвитку з напрямку перинатальної медицини, виявляються позитивні й негативні моменти викладання для подальшої розробки та удосконалення методик викладання, намічається стратегія навчання медичного персоналу на майбутнє.

Рекомендований перелік основних симуляційних навчальних тренінгів у перинатальній медицині:

- Первинна реанімація і післяреанімаційна допомога новонародженим.
- Принципи ведення новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом.
- Основні методи респіраторної терапії у новонароджених.
- Особливості виходжування та надання допомоги дітям з малою і дуже малою масою тіла.

● Принципи ведення та інтенсивна терапія новонароджених з жовтяницею.

● Алгоритм лікарської тактики та невідкладна допомога новонародженим з вадами розвитку.

● Підготовка та особливості транспортування новонароджених у критичному стані.

● Сучасні принципи ведення вагітності та пологів.

● Акушерська допомога в пологах та операції.

● Екстрені стани в акушерстві.

● Серцево-легенева реанімація в акушерстві.

● Тренінги для інструкторів з розвитку середнього медичного персоналу.

● Відтворення і розбір складних клінічних ситуацій в акушерстві та неонатології з відпрацюванням практичних навичок у тренінг-класах.

Підвищення ефективності підготовки фахівців з перинатальної медицини обумовлює також необхідність створення нових типових навчальних планів і програм в системі додипломної та післядипломної освіти лікарів в Україні. З урахуванням сучасних світових стандартів лікарських кадрів потребують створення нові типові програми тематичного удосконалення, інформації та стажування для фахівців неонатологів, акушерів-гінекологів, анестезіологів, педіатрів, лікарів пренатальної діагностики та лікарів зі спеціальності «загальна-практика-сімейна медицина» в системі безперервної післядипломної освіти. Нагальною вимогою сьогодення є створення системи додипломної та післядипломної освіти спеціалістів перинатальної медицини середньої ланки, які працюють в акушерстві та неонатології – акушерок, медичних сестер неонатальних відділень та відділень інтенсивної терапії новонароджених. Багаторівневий підхід, необхідний для освоєння знань і практичних навичок перинатальної медицини, вимагає обов'язкового впровадження інноваційних технологій викладання перинатальної медицини з урахуванням принципів міждисциплінарної інтеграції.

Важливу роль в організації фахового супроводу спеціалістів перинатальної медицини повинні взяти на себе професійні асоціації. В Україні плідно працюють такі професійні об'єднання, як «Асоціація неонатологів України», «Асоціація акушерів-гінекологів України», «Українська асоціація перинатальної медицини», «Українська асоціація репродуктивної медицини».

Потреби сьогодення свідчать, що саме асоціації повинні відігравати значну роль у розробці

та впровадженні клінічних протоколів перинатальної медицини, підготовці та перепідготовці кадрів, бути задіяні в аудиті та експертній оцінці перинатальних центрів, які плануються до відкриття, а також, допомагати у юридичному супроводі перинатальної служби. Саме у межах діяльності професійних асоціацій, які працюють у напрямку перинатальної медицини, створюються більш широкі можливості для розвитку науки, практики та безперервної медичної освіти шляхом фахового обміну досвідом, проведення інтернет-конференцій та семінарів, тренінгів, навчання на робочому місці, а також організації стажування спеціалістів за кордоном. Найвищим рівнем, що визначає роль професійної асоціації у професійній діяльності будь-якого фаху, є вирішення питання передачі їй повноважень атестації лікарських кадрів.

Таким чином, інституціоналізація основних положень надання допомоги материнству та дитинству зі створенням інституту перинатальної медицини в країні дасть змогу досягти високої ефективності фахового науково-педагогічного супроводу реалізації основної Концепції Національного проекту «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства» з боку

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «НОВАЯ ЖИЗНЬ. НОВОЕ КАЧЕСТВО ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА»: ИННОВАЦИИ НАУЧНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

*Т.К.Знаменская, Т.Н.Бойчук \* Ю.Д.Годованец \**

Всеукраинская общественная организация  
«Ассоциация неонатологов  
Украины» (г.Киев, Украина),  
ВДНЗ «Буковинский государственный  
медицинский университет»  
МЗ Украины\* (г.Черновцы, Украина)

**Резюме.** В статье представлены инновационные технологии организации научно-педагогического и лечебно-консультативного сопровождения перинатальных центров со стороны высших учебных заведений и научно-исследовательских институтов Украины в рамках внедрения основных положений Национального проекта «Новая жизнь. Новое качество охраны здоровья материнства и детства». Обсуждаются аспекты додипломной и последипломной подготовки врачей в направлении перинатальной медицины, целесообразность создания симуляционно-тренинговых центров. Отмечена роль профессиональных ассоциаций в повышении эффективности внедрения инициатив Национального проекта. Сделан вывод о необходимости создания института перинатальной медицины.

**Ключевые слова** перинатальная медицина, додипломная и последипломная подготовка врачей.

науково-дослідних інститутів та вищих медичних навчальних закладів, бути конкурентоспроможними в умовах наростаючої динаміки реформування системи охорони здоров'я та соціальних змін в Україні.

Впровадження інноваційних технологій в системі підготовки фахівців з перинатальної медицини потребує внесення в Статут науково-дослідних та навчальних закладів України якісно нових елементів науково-педагогічної та лікувальної діяльності. Розвиток інноваційних навчальних технологій у перинатальній медицині – це пошук нових освітніх шляхів у системі вищої освіти, передумовою і змістом яких повинні бути нововведення у теоретичній та практичній підготовці лікарів на додипломному та післядипломному рівні, які базуються на принципово нових науково-педагогічних даних, та забезпечують оптимальне та стійке підвищення ефективності підготовки кадрів. Важливу роль при цьому мають постійні контакти та обмін досвідом між науково-дослідними інститутами НАМН України, ВДНЗ МОЗ України та закладами практичної охорони здоров'я для спільного обговорення та затвердження основних інноваційних напрямів співробітництва.

**NATIONAL PROJECT “NEW LIFE. NEW QUALITY OF MOTHERHOOD & CHILD PROTECTION”: INNOVATIONS OF SCIENTIFIC ACCOMPANIMENT AND MEDICAL EDUCATION**

*T. Znamenska, T. Boichuk\*, Y. Godovanets\**

Allukrainian organization "Association of  
neonatologists of Ukraine"  
(Kiev, Ukraine),  
HSEI “Bukovinskyi state medical university HM of  
Ukraine  
(Chernovtsy, Ukraine)

**Summary.** Innovation technology of organization of scientific-pedagogic & treatment-prophylactic accompaniment of perinatal centers from the side of high education institutions and scientific-research institution in frame of main targets of National project “New life. New quality of motherhood & child protection.” are presented in the article. Aspects of before and post-graduate education of physicians in perinatal medicine, the necessity of creation of training centers are discussed. The role of professional associations in the increase of the effectiveness of application of the National project idea was marked. A conclusion about the necessity of creation of the Institute of Perinatal Medicine was made.

**Keywords:** perinatal medicine, graduate and postgraduate education of physician.

УДК:616-053.31-051:377.3

**В.М. Ждан, В.П. Лисак\*,  
В.І. Похилько, О.М. Ковальова,  
Є.В. Скалянський\*\***

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»  
Головне управління охорони здоров'я Полтавської області\*  
Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського\*\*  
(м.Полтава, Україна)

## ПОЛТАВСЬКИЙ НАВЧАЛЬНО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР – НОВА ПАРАДИГМА ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ КЛІНІЧНОЇ ПІДГОТОВКИ МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЦЕНТРІВ

**Ключові слова:** перинатальний центр, навчально-практичний центр, тренінги, мультидисциплінарне навчання.

**Резюме.** Створення перинатальних центрів III рівня акредитації в Україні потребує підвищення клінічної підготовки медичного персоналу створених лікувальних закладів з метою покращення якості надання медичної допомоги жінкам та дітям, зниження рівня материнської, перинатальної і малюкової захворюваності, інвалідності та смертності. У зв'язку з цим на базі Полтавського обласного перинатального центру був створений «Навчально-практичний центр», в якому шляхом застосування віртуального навчання, сучасних медичних освітніх технологій та мультидисциплінарного підходу на симуляторах здійснюється навчальний процес лікарів та середнього медичного персоналу. В структуру центру входить телемедична лабораторія, призначена для проведення телемедичних видів навчання, конференцій, консультацій та клінічних розборів введення пацієнтів. В роботі представлені розроблені варіанти імітаційних тренінгів для лікарів: акушерів-гінекологів, анестезіологів, неонатологів, лікарів загальної практико-сімейної медицини та середнього медичного персоналу.

Відомо, що показники материнської та малюкової смертності є індикаторами соціально-економічного, політичного та демографічного розвитку суспільства, характеризують якість медичної допомоги та входять до переліку основних Цілей розвитку Тисячоліття, визначених ООН. З метою реалізації поставлених завдань в Україні розпочав свою роботу Національний проект «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства», завданням якого й стало забезпечення населення доступною висококваліфікованою та спеціалізованою медичною допомогою, комфортними умовами народження та виходжування дітей шляхом створення мережі регіональних перинатальних центрів (ПЦ) III рівня надання медичної допомоги. Сучасний перинатальний центр – це не лише установа і обладнання. Це, перш за все, кваліфіковані кадри, готові впроваджувати новітні медичні технології.

У закордонній науковій медичній літературі значну кількість публікацій присвячено аналізу впливу різноманітних госпітальних чинників на кінцеві результати лікування пацієнтів, зокрема показано, що наслідки лікування можуть бути

зумовлені не тільки видом госпіталю [1], але й професійними та індивідуальними особливостями лікарів [2]. Медичні кадри є найбільш цінним та значущим ресурсом охорони здоров'я і мають вирішальний вплив на процес здійснення будь-яких реформ в цій галузі. Проблеми укомплектованості лікувальних закладів медичними кадрами та ефективність їх використання, вивчення професійних та медико-демографічних характеристик персоналу, планування підготовки спеціалістів на додипломному та післядипломному етапах широко висвітлюються у вітчизняній та зарубіжній науковій літературі [3, 4].

Вчені свідчать, що однією з перепон покращення якості надання медичної допомоги є розриви між доказовими дослідженнями, інформацією, отриманою за допомогою аудиту та політикою і практикою, що застосовується під час лікувально-діагностичного процесу [5]. Лікарі можуть не запроваджувати зміни, висвітлені у клінічних протоколах, що може бути зумовлено дефіцитом знань, незгодою з рекомендаціями або існуючими перепонами до їх запровадження [6, 7]. Але, як відомо, якість допомоги, що надається пацієнтам, залежить



саме від рівня знань та досвіду тих людей, які їй надають. Традиційні, більш пасивні шляхи професійного вдосконалення, що використовують лікарі у своїй практиці, такі як – навчальні матеріали, конференції та курси – є мало ефективними. Повинні застосовуватися більш активні методи – а саме тренінги, на яких відпрацьовуються різні маніпуляції і які проводять навчені спеціалісти [6]. Значений вплив на професійну майстерність медичного персоналу має кількість годин, витрачених на їх навчання [8].

Вище викладене стало підставою для реалізації спільного проекту ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» та Головного управління охорони здоров'я Полтавської обласної державної адміністрації з організації навчально-практичного центру на базі Полтавського обласного перинатального центру. Останній було відкрито завдяки консолідації зусиль влади, медичної спільноти, громадськості Полтавщини та реалізації поставлених Президентом України В.Ф. Януковичем завдань у рамках проекту «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства».

Метою створення навчально-практичного Центру стало підвищення рівня клінічної підготовки медичного персоналу шляхом застосування віртуального навчання, сучасних медичних освітніх технологій та мультидисциплінарного підходу, а його задачами визначено: а) навчання, удосконалення та закріплення пізнавальних, клінічних, технічних навичок шляхом їх відпрацювання на фантомах та муляжах при моделюванні різних клінічних та екстрених ситуацій в безпечному та конструктивному середовищі; б) формування навичок мультидисциплінарної співпраці і міжособистісного спілкування, а також формування поведінкових і лідерських навичок; в) навчання медичного персоналу рододопомічних закладів області за допомогою телемедичних технологій; г) оцінювання рівня засвоєння практичних та теоретичних навичок.

Імітаційні тренінги планується проводити для лікарів та лікарів-інтернів за спеціальностями: «акушерство та гінекологія», «неонатологія», «педіатрія», «дитяча анестезіологія», «анестезіологія», «загальна практика-сімейна медицина»; середнього медичного персоналу: акушерок, анестезистів, медичних сестер пологових відділень, дитячих відділень інтенсивної терапії, фельдшерів та медичних сестер сімейних амбулаторій.

Для виконання поставлених задач у Центрі було організовано такі структурні підрозділи: мультидисциплінарну клінічну лабораторію, яка складається з двох тренінгових кімнат «Пологовий зал» та «Палата інтенсивної терапії новонароджених», віртуальну медичну лабораторію та телемедичну лабораторію.

Мультидисциплінарна лабораторія «Пологовий зал» призначена для відпрацювання багатопрофільною бригадою (лікарі та середній медичний персонал) клінічних, технічних та поведінкових навичок, при цьому вона може трансформуватися у різні клінічні підрозділи (пологовий зал, палату інтенсивної терапії, учбову кімнату). Тренінгова кімната «Пологовий зал» обладнана пологовими симуляторами породіллі, що дають змогу імітувати процес фізіологічних і патологічних пологів, відпрацьовувати навички застосування прийомів накладання акушерських щипців, визначання ознак відділення плаценти, ведення післяпологового періоду, моделювання невідкладних акушерських ситуацій, а також симулятором новонародженого, на якому можна відпрацьовувати екстремальні та рутинні клінічні ситуації. Крім того, акушерський блок оснащений операційним столом, обладнанням для проведення пологів; неонатальний блок – відкритою реанімаційною системою, засобами для проведення первинної реанімації новонароджених; анестезіологічний блок – симуляторами людини для відпрацювання штучної вентиляції легень, масажу серця та інтубації трахеї; навчальний блок – відеокамерою та комп'ютером. Під час навчання учасники тренінгу мають можливість ознайомитися із симуляторами, медичним обладнанням та іншими ресурсами; навчатися, а також опрацьовувати клінічні навички, приймати участь у змодельованих рутинних клінічних ситуаціях та у складних екстрених ситуаціях з подальшим їх конструктивним розглядом.

Віртуальна медична лабораторія призначена для віртуального теоретичного навчання. Учасники тренінгу мають можливість переглядати відеофільми виконання медичних процедур та маніпуляцій, проводити розбір виконання практичних, технічних та поведінкових навичок при моделюванні різних клінічних та екстремальних ситуацій та оцінювати рівень своїх теоретичних знань під час та в кінці навчання за допомогою комп'ютерного тестування. Віртуальна медична лабораторія оснащена комп'ютерами (10 шт.) і при необхідності може трансформуватися у лекційний зал.

Телемедична лабораторія призначена для проведення телемедичних видів навчання, телемедичних конференцій, консультацій та клінічних розборів введення пацієнтів, яка оснащена системою Polysom QDX 6000 та плазмовою панеллю LG 50''.

У навчально-практичному центрі передбачено проводити такі імітаційні тренінги:

Тренінг для акушерів-гінекологів:

- приготування пологового залу та обладнання до пологів;

- зовнішнє акушерське обстеження вагітних;

- вимірювання розмірів таза;
- вислуховування серцебиття плода;
- програма ведення пологів;
- програма ведення III періоду пологів;
- програма ведення післяопераційного періоду.

Тренінг для лікарів- анестезіологів:

- програма підтримки дихання у жінок;
- непрямий масаж серця;
- оцінка ризику складної інкубації;
- проведення спінальної анестезії;
- програма венозного та артеріального доступу;
- програма інтенсивної терапії при акушерській кровотечі;
- програма інтенсивної терапії при еклампсії;
- програма інтенсивної терапії при ТЕЛА.

Тренінг для лікарів- неонатологів:

- програма реанімації новонароджених;
- програма допомоги новонародженим з синдромом дихальних розладів;
- програма допомоги новонародженим з геморагічними розладами;
- програма допомоги новонародженим з вродженими вадами розвитку;
- програма догляду за передчасно народже-

ними дітьми;

- програма проведення повного або часткового парентерального харчування;
- програма проведення ентерального харчування;

- операція замінного переливання крові.

До тренінгу допускаються особи, які здали теоретичну частину відповідного тренінгу усно, письмово або на комп'ютері. Термін проведення тренінгу 1–3 дні. Закінчення тренінгу передбачає заліз з практичних навичок в різних клінічних ситуаціях (як рутинних, так і екстремальних) та видачу сертифіката.

Таким чином, спільна співпраця практичної ланки охорони здоров'я та наукового потенціалу Академії надасть можливість значно підвищити рівень теоретичної та клінічної підготовки лікарів різних спеціальностей та середнього медичного персоналу, покращити якість надання медичної допомоги жінкам і дітям, а також знизити рівень материнської, перинатальної й малюкової захворюваності, інвалідності та смертності у Полтавській області.



Рис. 1. Відпрацювання навичок з ведення пологів та реанімації породіллі у мультидисциплінарній клінічній лабораторії



Рис. 2. Відпрацювання первинної реанімації новонароджених у мультидисциплінарній клінічній лабораторії

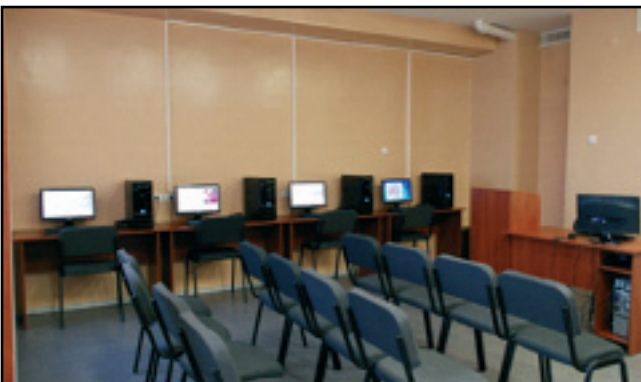


Рис. 3. Віртуальна медична лабораторія



Рис. 4. Телемедична лабораторія

**Література**

1. Burns L. R. The Effects of Patient, Hospital and Physician Characteristics of Length of stay and mortality / L.R. Burns, D. R. Wholey // *Med. Care.* – 1991. – Vol. 29. – P. 251–271.
2. Variations in resource utilization among medical specialties and systems of care. Results from medical outcomes study / S. Greenfield, E. C. Nelson, M. Zubkoff [et al.] // *JAMA.* – 1992. – Vol. 267. – P. 1624–1630.
3. Growth of pediatric intensive care units in the United State from 1995 to 2001 / A. G. Randolph, C. A. Gonzales, L. Cortellini [et al.] // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 44. – P. 792–798.
4. Светличная Т.Г. Актуальные проблемы кадрового обеспечения здравоохранения на региональном уровне / Т. Г. Светличная // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* – 2008. – № 3. – С. 38–41.
5. Bodenheimer T. The American health care system; the movement for improved quality in health care / T. Bodenheimer // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 488–492.
6. Ayres C.G. Perceived barriers to and facilitators of the implementation of priority clinical preventive services guidelines / C.G. Ayres, H.M. Griffith // *Am. J. Manag. Care.* – 2007. – Vol. 13. – P. 150–155.
7. Evaluation of a complex intervention for changing professional behaviour: the Evidence Based Out Reach (EBOR) / I. Nazareth, N. Freemantle, C. Duggan [et al.] // *Trial. J. Health Serv. Res. Policy.* – 2002. – Vol. 7. – P. 230–238.
8. Quality in Critical Care - Beyond 'Comprehensive Critical Care' Quality Critical Care - recommended actions for Strategic Health Authorities (SHAs) Режим доступа : <http://www.ijccm.org/article.asp?issn,27>

**ПОЛТАВСКИЙ УЧЕБНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЦЕНТР - НОВАЯ ПАРАДИГМА ПОВЫШЕНИЯ  
УРОВНЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ  
МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА  
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ**

*В.И. Ждан, В.П. Лисак \*, В.И. Похилько,  
Е.М. Ковалева, Е.В. Скалянский \*\**

**ВДНЗУ «Украинская медицинская  
стоматологическая академия»,  
Главное управление здравоохранения  
Полтавской области \* ,  
Полтавская областная клиническая  
больница имени М.В. Склифосовского \*\*  
(Полтава, Украина)**

**THE THEORETICAL AND PRACTICAL CENTRE  
OF POLTAVA – THE NEW PARADIGM OF  
CLINICAL TRAINING'S UPGRADING  
OF PERINATAL CENTERS'  
MEDICAL STAFF**

*V.M. Zhdan, V.P. Lysak \*, V.I. Pokhylko,  
O.M. Kovalova, E.V. Skalyansky \*\**

**Ukrainian Medical Stomatological Academy;  
General Directorate of Health, Poltava region \*;  
Poltava Regional Clinical Hospital named after MV  
Sklyfosovsky \*\*  
(Poltava, Ukraine)**

**Резюме.** Создание перинатальных центров III уровня аккредитации в Украине нуждается в повышении клинической подготовки медицинского персонала созданных лечебных учреждений с целью улучшения качества предоставления медицинской помощи женщинам и детям, снижения уровня материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости, инвалидности и смертности.

В этой связи на базе Полтавского областного перинатального центра был создан «Учебно-практический центр», в котором путем применения виртуальной учебы, современных медицинских образовательных технологий и мультидисциплинарного подхода на симуляторах осуществляется учебный процесс врачей и среднего медицинского персонала. В структуру центра входит телемедицинская лаборатория, предназначенная для проведения телемедицинских видов учебы, конференций, консультаций и клинических разборов ведения пациентов. В работе представлены разработанные варианты имитационных тренингов для врачей: акушеров-гинекологов, анестезиологов, неонатологов, врачей общей практики-семейной медицины и среднего медицинского персонала.

**Ключевые слова:** перинатальный центр, учебно-практический центр, тренинги, мультидисциплинарная учеба.

**Summary.** The creation of level III accredited perinatal centers in Ukraine requires upgrade of medical staff's clinical training in established medical institutions for the improvement of the quality of medical care for women and babies, the reduction of maternal, perinatal and infant morbidity, disability and mortality. In this regard, at the Poltava Regional Perinatal Center "The Theoretical and Practical Center" where training of physicians and paramedical staff is accomplished by the use of virtual teaching, modern medical education technologies and multidisciplinary approach to simulations has been created. The structure of the center includes telemedicine laboratory meant for telemedicine types of trainings, conferences, consultations and clinical management's of patients analysis. The article presents developed versions of simulation training for physicians: obstetricians, anesthesiologists, neonatologists, general practitioners and family physicians, paramedical staff..

**Keywords:** perinatal center, theoretical and practical centre, training multidisciplinary education.



## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК 616.831-005.1-053.32

**Б.О. Безкаравайний, Г.О. Соловійова**

ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України  
(м. Луганськ, Україна)

### ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-ГЕМОРАГІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

**Ключові слова:** недоношений новонароджений, внутрішньошлуночковий крововилив, варіабельність серцевого ритму.

**Резюме.** У статті наведені результати добового Холтерівського моніторингу 65 недоношених новонароджених з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС. Аналіз показників варіабельності серцевого ритму виявив перевагу активності симпатичного впливу з пригніченням парасимпатичних ланок, що призводить до різкої напруги компенсаторних механізмів з можливим подальшим розвитком дизритмій. Своєчасна та раціональна оксигенотерапія сприяє зменшенню напруження адаптаційно-компенсаторних механізмів, нормалізації вегетативного балансу шляхом переходу системи регуляції на більш енергозберігаючий режим функціонування.

#### Вступ

За даними МОЗ України, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) гіпоксичного генезу у структурі неонатальної смертності посідають 4 рангове місце та є найбільш розповсюдженим варіантом внутрішньочерепних крововиливів серед недоношених дітей з малою та дуже малою масою тіла при народженні [5]. Поряд з тим причиною перивентрикулярного ураження головного мозку можуть бути морфо-функціональні особливості недоношених новонароджених:

- 1) кровопостачання перивентрикулярних зон - поєднання гермінального типу кровотока з його вкрай низькою інтенсивністю й обмежена вазодилататорна здатність;
- 2) низьким рівнем ауторегуляції мозкових судин (феноменом «пасивного тиску»);
- 3) незрілістю тканини головного мозку;
- 4) високою чутливістю до гіпоксії білої речовини головного мозку.

Основною причиною гіпоксично-геморагічного ураження ЦНС недоношеного новонародженого є недостатнє надходження кисню в тканини головного мозку внаслідок гіпоксемії. Серед провідних факторів, що впливають на формування церебральної гіпоксемії виділяють: внутрішньоутробну гіпоксію плода, асфіксію в родах, постнатальну дихальну недостатність.

Адаптаційні можливості недоношених ді-

тей у неонатальному періоді визначають прогноз та результат перинатального гіпоксично-геморагічного ураження ЦНС. Важливу роль у процесах неонатальної адаптації дитини відіграє автономна нервова система, що регулює функціонування внутрішніх органів. Як маркер її стану в клінічних умовах використовується метод кількісної та спектральної оцінки варіабельності серцевого ритму (ВСР).

**Мета дослідження** - вивчити особливості вегетативної регуляції серцевого ритму у недоношених новонароджених з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС під час добового Холтерівського моніторингу в залежності від інтенсивності оксигенотерапії й терміну її проведення.

#### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 65 недоношених новонароджених з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС, які знаходилися на лікуванні у неонатальному центрі міського пологового будинку м. Луганська. Гестаційний вік дітей коливався від 25 тижнів до 34 тижнів. З них: 25–28 тижнів – 11 дітей, 29–31 тижнів – 28 дітей, 32–34 тижнів – 26 дітей. Серед всіх новонароджених хлопчиків було 24, дівчаток – 41. Односторонній ВШК I–II ступеня було діагностовано у 37 (56,92%) новонароджених, серед яких 22 (59,4%) дітей мали



правосторонню локалізацію, а 15 (40,6%) дітей з лівосторонньою локалізацією крововиливу. Двосторонній ВШК I–III ступеня мав місце у 27 (41,54%) дітей, а також у 1 (1,54%) новонародженого виявлений двосторонній ВШК III ступеня ліворуч та III–IV ступеня праворуч.

Діти були розподілені на 2 групи: I групу склали 46 недоношених новонароджених, які після народження знаходилися на штучній вентиляції легень впродовж  $17,29 \pm 0,97$  діб.

Після стабілізації стану всі новонароджені цієї групи переведені до відділення для виходжування недоношених дітей, де знаходилися на момент обстеження та продовжували отримувати кисень через назальні катетери зі швидкістю подачі 1,5–2 л за хвилину. До II групи увійшло 19 передчасно народжених дітей, серед яких 12 дітей отримували кисень лише в пологовій залі у вигляді вільного потоку впродовж декількох хвилин та 7 дітей, які після народження зовсім не потребували оксигенотерапії. Маса тіла при народженні у обстежених дітей коливалася від 800 до 2600 г. Новонароджені I групи мали вагу від 800 до 2195 г (середня  $1552 \pm 466,93$  г), а діти II групи – від 1200 до 2600 г (середня  $1833 \pm 381,13$  г).

Аналіз даних анамнезу виявив соматичну патологію матерів обох груп, серед якої зустрічались наступні нозологічні форми: цукровий діабет I типу – у 2 (3,07%), пієлонефрит – у 14 (21,53%), хронічний цистит – у 4 (6,15%), нейро-циркуляторна дистонія – у 6 (9,23%), артеріальна гіпертензія – у 3 (4,61%), дифузний зоб (еутиріоз) – у 2 (3,07%).

Всі діти народилися на тлі патологічного перебігу вагітності: загроза переривання вагітності – у 39 випадках (60%), гестози різного ступеня тяжкості (набряки) – у 3 випадках (4,61%), прееклампсія – у 12 випадках (18,46%), поєднаний гестоз – у 2 випадках (3,07%), анемії вагітних – у 14 випадках (21,53%), фетоплацентарна недостатність – у 9 випадках (13,84%), багатоводдя – у 8 випадках (12,3%). Також виявлений обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез: штучні аборти – у 20 жінок (30,76%), самовільні аборти – у 10 (15,38%), позаматкова вагітність в анамнезі – у 3 (4,61%), міома матки – у 3 (4,61%), ерозія шийки матки – у 1 (1,53%), сальпінго-оофорит – у 1 (1,53%), вагініт – у 12 жінок (18,46%). Особливостями пологів у матерів I групи були: кесарев розчин – у 16 (24,61%), тривалий безводний проміжок – у 11 (16,92%), багатоплідна вагітність –

у 9 (13,84%) жінок.

Стан дітей після народження характеризувався як задовільний у 12 (18,46%) новонароджених, середнього ступеня тяжкості – у 42 (64,61%), тяжкий – у 11 дітей (16,93%). Серед дітей I групи лише 5 (10,86%) новонароджених народилося без ознак асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар 7–7–8 балів, 30 (65,21%) новонароджених з помірною асфіксією (4–6 балів за шкалою Апгар) та 11 (23,93%) дітей з важкою асфіксією (менше 4 балів за шкалою Апгар). Серед новонароджених II групи ознаки помірної асфіксії мали 12 (63,15%) дітей, а 7 (36,85%) дітей народилися в задовільному стані з оцінкою за шкалою Апгар 7–8 балів. Оцінка за шкалою Сільверман у новонароджених I групи 4–6 балів – у 22 (47,82%) дітей, 7–10 балів – у 24 (52,18%) новонароджених, серед малюків II групи – 0–3 бала у 6 (31,57%) дітей, 4–5 балів – у 13 (68,43%) дітей.

Первинна неврологічна оцінка проводилась за допомогою стандартизованої методики оцінки неврологічного стану новонародженого [6]. У переважній більшості дітей обох груп 92,3% (60 дітей) виявлений синдром церебральної депресії.

Основним методом дослідження стало добове моніторування за Холтером, що проводилося на апаратно-програмному комплексі «Кардіотехніка 04-8М» (ЗАТ «Інкарт», Санкт-Петербург, Росія) на 3–4 тижні життя новонароджених. Реєстрували 3 канали електрокардіограми (ЕКГ) із системою відведень - V4M, Y, V6M. Інтерпретація отриманих даних здійснювалася з використанням програмного забезпечення «KT Result 2». Оцінку BCP проводили в режимі статистично-часового аналізу (time domain), відповідно стандартизованої методики, розробленої в 1996 році робочою групою Європейського Кардіологічного Товариства і Північно-Американського товариства кардіостимуляції та електрофізіології (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) [4]. Досліджувалися основні часові характеристики BCP. VAR (мс) – різниця між максимальним і мінімальним RR-інтервалом (варіація) в інтервалах часу 300 мс, що дорівнюється 5 хвилинам, по яким виконується аналіз BCP. avNN (мс) – середнє значення всіх RR-інтервалів, відображає основний рівень функціонування синусового вузла, корелює з показником частоти серцевих скорочень. SDNN (мс) – стандартне середнє квадратичне

відхилення всіх RR-інтервалів – інтегральний показник, що переважно відображає сумарний ефект впливу на синусовий вузол симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (ВНС), характеризує ВСР у цілому. SDANN (мс) – стандартне відхилення середніх RR-інтервалів на всіх 5-хвилинних сегментах впродовж всього ЕКГ-запису. rMSSD (мс) – середнє квадратичне відхилення різниці послідовних RR-інтервалів, відображає здатність синусового вузла до концентрації серцевого ритму, маркер активності парасимпатичної ланки ВНС. При спектральному аналізі ВСР обчислювалися наступні показники: високочастотний, низькочастотний і дуже низькочастотний. Високочастотні коливання (ВЧ або HF – High Frequency) – це коливання ритму серця при частоті 0.15–0.40 Гц. Потужність у цьому діапазоні, в основному, пов'язана з дихальними рухами й відображає вагусний контроль серцевого ритму (парасимпатична активність). Низькочастотні коливання (НЧ або LF – Low Frequency, хвилі Траубе-Герінга) – це частина спектра в діапазоні частот 0.04–0.15 Гц. Вони мають змішане походження. На потужність у цьому діапазоні впливають зміни як симпатичної (переважно), так і парасимпатичної активності. Механізм цих коливань має барорефлекторну природу. Дуже низькочастотні коливання (VLF – Very Low Frequency, хвилі Майера-Флейша) – діапазон частот – 0.0033–0.04 Гц. Припускають, що коливання ЧСС, які відбуваються з дуже низькою частотою, пов'язані з процесами терморегуляції, відображають активність симпатичного відділу вегетативної нервової систе-

ми та ступінь активації вищих вегетативних центрів, або ерготропних систем, відповідальних за адаптацію [3,6]. Скрінінгове динамічне ультразвукове обстеження структур головного мозку за допомогою сонографу виробництва General Electric «LOCIQ 5 PRO» (USA) проводили на 3-7 добу життя.

Статистична обробка здійснювалася за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Excel 7.0 з підрахунком середнього значення (M) та стандартного відхилення (m). Показники, які вивчалися порівнювалися між собою всередині групи. Оцінка розходжень у досліджуваних групах пацієнтів проводилася на підставі параметричних критеріїв t-Student, розходження вважалися достовірними при  $p < 0,05$ . Для виявлення взаємозв'язку показників ритму був проведений кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції Спірмена). За достовірні приймали значення на рівні значимості 95% ( $p < 0,05$ ).

#### Результати та їх обговорення

У доступній літературі є поодинокі відомості про застосування Холтерівського моніторування у неонатальному періоді (Н.В. Нагорна, О.В. Пшенична, 2007, М.О. Школьников, 2009). З метою виявлення наявності порушень вегетативної регуляції у передчасно народжених дітей нами був проведений аналіз добової ВСР в обох групах новонароджених. Під час аналізу сукупності кардіоциклів повний сигнал ретельно корегувався за допомогою візуального контролю й ручної корекції класифікації QRS-комплексів та RR-інтервалів. Результати аналізу основних

Таблиця 1

Часові показники ВСР у недоношених новонароджених з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС за даними Холтерівського моніторування ЕКГ (M ± m)

Часові параметри ВСР	неспанья		сон		p			
	I група (n = 46)	II група (n = 19)	I група (n = 46)	II група (n = 19)	1 та 3	1 та 2	2 та 4	3 та 4
	1	2	3	4				
VAR (мс)	433,58±73,99	589,68±91,03	470,87±16,90	593,63±94,95	---	*	—	*
avNN(мс)	370,55±35,06	376,63±20,72	392,65±35,33	404,52±19,26	**	—	***	*
SDNN(мс)	33,23±8,58	35,57±6,67	28,76±9,20	29,89±7,95	*	—	*	—
SDANN(мс)	21,29±7,46	25,05±5,63	20,25±7,72	20,15±6,22	—	*	—	*
rMSSD(мс)	7,46±2,20	8,26±1,66	6,91±1,58	7,79±1,90	---	—	---	—

Примітка: де \* - значуща різниця на рівні  $p < 0,05$ ,  
 \*\* - значуща різниця на рівні  $p < 0,01$ ,  
 \*\*\* - значуща різниця на рівні  $p < 0,001$ .

часових характеристик варіабельності серцевого ритму новонароджених обох груп представлені в таблиці 1.

Достовірне збільшення часових показників варіабельності, які відображають основний рівень функціонування синусового вузла (avNN, SDNN) у новонароджених обох груп під час сну, в порівнянні з такими, коли дитина не спить, вказує на передумови формування циркадних ритмів ЧСС. Згідно з нашими даними, у новонароджених з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС, котрі не отримували кисень, під час сну виявлене більш значуще збільшення величини avNN ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з малюками I групи ( $p < 0,01$ ). Достовірна різниця показника VAR ( $p < 0,05$ ) у новонароджених I та II груп про-

тягом часу, коли дитина не спить, а також перевага ( $p < 0,05$ ) його уві сні в дітей, котрі отримували кисень, відображає наявність частих пауз ритму на ЕКГ, обумовлених епізодами брадіаритмії та синоатріальної блокади II та III ступенів. У новонароджених обох груп такої часовий показник, як гMSSD, що відображає функцію концентрації ритму серця, збільшується при неспанні в порівнянні з показниками під час сну, характеризує нестабільність серцевого ритму у вигляді синусової аритмії, а також пояснює тривалі паузи ритму, обумовлені епізодами синоатріальної блокади.

Параметри спектрального аналізу ВСР обстежених новонароджених представлені в табл. 2.

Таблиця 2

**Спектральні характеристики ВСР у недоношених новонароджених з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС за даними Холтерівського моніторингу ЕКГ**

Частотні показники ВСР	неспання		сон		p			
	I група (n = 46)	II група (n = 19)	I група (n = 46)	II група (n = 19)	1	1	2	3
	1	2	3	4	3	2	4	4
VLF(мс <sup>2</sup> )	440,32±48,88	485,47±60,63	343,02±59,20	400,31±88,75	**	*	**	*
LF(мс <sup>2</sup> )	244,53±82,52	224,21±43,94	224,95±75,25	215,78±65,29	---	-	---	-
HF(мс <sup>2</sup> )	39,51±7,33	45,47±16,56	34,38±6,30	42,37±12,16	***	-	-	*

**Примітка:** де \* - значуща різниця на рівні  $p < 0,05$ , \*\* - значуща різниця на рівні  $p < 0,01$ , \*\*\* - значуща різниця на рівні  $p < 0,001$ .

Коливання показника симпатичного відділу ВНС (LF) у дітей обох груп протягом доби були недостовірні й переважали над високочастотними показниками (HF). Відсутність підвищення HF показника (маркера ваготонії) у досліджуваних дітей обох груп під час сну та його вірогідне ( $p < 0,001$ ) зменшення у новонароджених I групи, свідчить про пригнічення парасимпатичного впливу на серцевий ритм. Отже, отримані нами дані вказують на наявний вегетативний дисбаланс у дітей обох груп з перевагою симпатичних впливів протягом доби і зниженням рівня парасимпатичної активності. Варто підкреслити, що низькочастотні коливання характеризують не тільки стан симпатичного відділу вегетативної нервової системи, а й відображають активність підкіркового вазомоторного центру. Підвищення VLF компоненту свідчить про перехід управління серцевої діяльності до режиму негайної мобілізації функціональних резервів та про активацію вищих вегетативних центрів [6], оскільки амплітуда VLF щільно пов'язана з психоемоційною напругою й функціональним станом кори головного мозку.

Достовірне значуще ( $p < 0,05$ ) збільшення VLF компонента, у порівнянні з іншими спектральними показниками у дітей обох груп підтверджує наявність хронічного стресу в новонароджених з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС. Цей факт є прогностично несприятливим щодо розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи або більш обтяженого перебігу захворювання за рахунок напруження регуляторних систем організму, які забезпечують вегетативний гомеостаз організму в цілому. Вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ) надсегментарного впливу (VLF компонент) впродовж доби у новонароджених, котрі отримували оксигенотерапію, у порівнянні з малюками II групи свідчить про позитивну дію респіраторної терапії на корекцію вегетативних дисфункцій та вказує на перехід системи регуляції на більш енергозберігаючий режим функціонування.

Аналіз кореляційних зв'язків між часовими та спектральними показниками ВСР (табл. 3) виявив наявність у дітей II групи помірного позитивного зв'язку показника SDNN з такими показниками спектральної області, як LF, HF (при

Таблиця 3

**Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (r) між показниками часового та спектрального аналізу ВСР у недоношених новонароджених з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС**

Показники	неспання				сон			
	I група (n = 46)		II група (n = 19)		I група (n = 46)		II група (n = 19)	
	SDNN (мс)	rMSSD (мс)	SDNN (мс)	rMSSD (мс)	SDNN (мс)	rMSSD (мс)	SDNN (мс)	rMSSD (мс)
VLF(мс <sup>2</sup> )	0,28	0,23	0,49	0,05	-0,13	0,19	0,48*	0,16
LF(мс <sup>2</sup> )	0,26	0,20	0,54*	0,27	0,16	0,49*	0,56*	0,26
HF(мс <sup>2</sup> )	0,22	0,09	0,85**	0,37	0,07	0,52**	0,45	0,45*

**Примітка:** \* - значущі кореляційні залежності ( $p < 0,05$ ), \*\* - значущі кореляційні залежності ( $p < 0,01$ ).

неспанні) та з LF, VLF (під час сну). Це пояснюється тим, що SDNN відображає сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу [2]. Слід зазначити, що часовий показник SDNN залежить від впливу як парасимпатичного, так і симпатичного компонентів вегетативної нервової системи. Під час сну часовий показник rMSSD мав помірний позитивний кореляційний зв'язок у новонароджених I групи ( $r=0,52$ ,  $p<0,01$ ) та у дітей II групи ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), що свідчить про підвищення активності парасимпатичної нервової системи під час сну у новонароджених обох груп.

Кореляційний аналіз показників ВСР у новонароджених з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС показав, що в групі дітей, котрі отримували оксигенотерапію, сильних кореляційних зв'язків не виявлено ( $r \geq 0,7$ ), у порівнянні з новонародженими II групи, які виходжувалися без використання кисню. За даними В.В. Паріна, Р.М. Баєвського [1,3] система з відносно автономними зв'язками в силу незалежності її елементів відрізняється більшою пластичністю, що полегшує її пристосування до мінливих умов середовища, тобто переходу від внутрішньоутробного до зовнішньоутробного життя. Процеси адаптації в таких системах протікають з високою ефективністю. Це означає, що серцево-судинна система новонароджених I групи характеризується досконалішими механізмами регуляції, збільшенням фізіологічних резервів та готовністю їх до мобілізації, що підвищує стійкість організму, тоді як для підтримки нейрогуморальної регуляції серцево-судинної діяльності новонародженими II групи потрібне включення додаткових адаптаційних механізмів. Це добре погоджується із принципом економізації функцій і теорією функціональних систем П.К.Анохіна, відповідно до якої зменшення числа зв'язків між окремими елементами функціональної системи збільшує число «ступенів свободи» цих елементів, що сприяє досягненню оптимального функціонального стану системи [2]. Таким чином, вивчення

кореляційних зв'язків дозволяє ширше розкрити внутрішньосистемні процеси формування ВСР і регуляторно-адаптивного статусу організму новонароджених з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС у процесі адаптації до позаутробного життя.

### Висновки

1. Гіпоксично-геморагічне ураження головного мозку, обумовлене хронічною внутрішньоутробною гіпоксією, інтранатальною асфіксією та морфо-функціональною незрілістю, у передчасно народжених дітей характеризується глибокою дисфункцією вегетативної нервової системи.

2. У недоношених дітей з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС на 3–4 тижні життя відзначається значне підвищення протягом доби активності симпатичного відділу (VLF, LF) вегетативної нервової системи з пригніченням парасимпатичних впливів (HF, rMSSD) на серцевий ритм.

3. Аналіз спектральних характеристик ВСР (VLF, LF) свідчить про вагому напругу регуляторних механізмів в умовах хронічного стресу у передчасно народжених дітей з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС.

4. Відсутність сильних кореляційних зв'язків між показниками ВСР у новонароджених ( $r \geq 0,7$ ), котрі отримували оксигенотерапію шляхом ШВЛ та через назальний катетер, свідчить про збільшення фізіологічних резервів та підвищення стійкості їх до стресу, тоді як новонародженими II групи потрібне включення додаткових адаптаційних механізмів, щоб уникнути виснаження функціональних резервів організму.

5. Своєчасна та раціональна оксигенотерапія сприяє зменшенню напруження адаптаційно-компенсаторних механізмів, нормалізації вегетативного балансу шляхом переходу системи регуляції на більш енергозберігаючий режим функціонування.



**Література**

1. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации / Р.М. Баевский [и др.] – М., 2002. – 53 с.
2. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. Принципы системной организации функций / П.К. Анохин. – М.: Наука, 1973. – С. 5-61.
3. Баевский Р.М., Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов. – М.: Медицина, 2000. – 295с.
4. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. – СПб.: АООТ типография «Правда», 2000. – 65 с.
5. Знаменская Т.К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине / Т.К. Знаменская // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, №1. – С. 5–9.
6. Пальчик А.Б. Оценка неврологического статуса недоношенного ребенка / А.Б. Пальчик. – СПб.: СПбГПМА, 2008. – 59 с.
7. Houle M.S. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity / Houle M.S., Billman G.E. // Am. J. Physiol. – 2003. – 276. – H215-H223.

**ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

*Б.А.Безкаравайный, Г.А.Соловьева*

ГУ «Луганский государственный медицинский университет» МЗ Украины  
(Украина, г. Луганск)

**Резюме.** В статье представлены результаты суточного мониторинга ЭКГ 65 недоношенных новорождённых с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС. Анализ показателей variability сердечного ритма выявил преобладание активности симпатического влияния с угнетением парасимпатических звеньев, что приводит к резкому напряжению компенсаторных механизмов с возможным дальнейшим развитием дизритмий. Своевременная и рациональная оксигенотерапия способствует уменьшению напряжения адаптационно-компенсаторных механизмов, нормализации вегетативного баланса путем перехода системы регуляции на более энергосберегающий режим функционирования.

**Ключевые слова:** недоношенный новорождённый, внутрижелудочковое кровоизлияние, variability сердечного ритма.

**FEATURES VEGETATIVE REGULATION OF THE HEART RATE IN PRETERM INFANTS WITH HYPOXIC-HEMORRHAGIC DISORDERS OF THE BRAIN**

*B.A. Bezkaravayny, G.A.Solovyova*

Lugansk State Medical University  
(Ukraine, Lugansk)

**Summary.** In article are present the results of 24-hour monitoring of ECG 65 preterm infants with hypoxic-hemorrhagic CNS. Analysis of heart rate variability revealed the predominance of sympathetic activity with inhibition of parasympathetic activity, which leads to a sharp voltage compensatory mechanisms with possible further development of the dysrhythmia. Oxygenotherapy, which is held on time and effectively, helps reduce stress and normalization of autonomic balance by moving to a system of regulation of the operation of the infant, which the body stores energy.

**Keywords:** the preterm newborn, intraventricular hemorrhage, heart rate variability.

*Рецензент: Професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету д.м.н., професор Годованець Ю.Д.*

УДК: 612.843.7-053.3

## АЛЬТЕРНАТИВНІ ШЛЯХИ РОЗВИТКУ ЗОРОВОГО СПРИЙНЯТТЯ У ДІТЕЙ ДО ОДНОГО РОКУ

*Т.К. Знаменська, О.М. Ковальова\*,  
О.М. Соляник\*\*, К. Є. Мироненко \*\**

ДУ «Інститут, педіатрії акушерства та гінекології  
НАМН України» (м. Київ, Україна),  
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна  
академія»\*,  
Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня,  
центру розвитку дітей раннього віку\*\*  
(м. Полтава, Україна)

**Ключові слова:** зорове сприйняття, ураження ЦНС, часткова атрофія зорового нерва, кольоротерапія, новонароджені, нервово-психічний розвиток.

**Резюме.** У статті висвітлюється значення зорового сприйняття для нервово-психічного розвитку дітей першого року життя. Розглянуто альтернативні шляхи стимуляції зорового аналізатора у дітей із захворюваннями сітківки чи зорового нерва. Описано клінічний випадок застосування кольоротерапії у розвитку зорового сприйняття дитини із ураженням нервової системи та частковою атрофією зорового нерва. Цілеспрямоване використання дії кольору може мати позитивний вплив на розвиток зорового сприйняття у дітей до року.

### Вступ

Зір є одним із найважливіших органів відчуття, оскільки більше 90% сенсорної інформації людина отримує саме через зорову систему [4, 7]. Протягом життя від народження до періоду дорослості розвиток зорового відчуття змінюється. Найбільш стрімкий його розвиток відбувається в ранньому дитячому віці. Новонароджені можуть бачити зміни яскравості світла та бачити навколишній світ у кольорі; малюки в чотири місяці здатні диференціювати кольори, а в 6 місяців – упізнавати та виокремлювати основні кольори спектру (синій, зелений, жовтий, червоний) серед інших. Крім того, діти починають надавати перевагу одним кольорам та не сприймати інші [2]. Вважається, що протягом першого року життя зорове сприйняття дитини стає однією з найбільш активних психічних функцій [1], [6].

Ураження зорового аналізатору в новонароджених можуть призвести до гальмування пізнавального та емоційного розвитку дитини та порушень координації рухів, відчуття страху перед оточуючим середовищем [3]. При цьому діяльність інших аналізаторів повністю не компенсує дефіцит інформації [5].

Причини появи порушень зорового відчуття можуть бути різними. Однією з них є повна або часткова атрофія зорового нерва, що передбачає ураження нервових волокон, які проводять зорові сигнали від ока до центрів кори головного мозку. На сьогоднішній день

атрофія зорового нерва є одним із найважчих захворювань зору, що призводять до інвалідності дітей. Крім того, на функціонування зорового аналізатору значний негативний вплив мають ураження ЦНС [3].

Наукові джерела свідчать, що стимуляція роботи зорового аналізатору світлом і кольором може відновлювати адекватний рівень розвитку зорового відчуття [2], а також опосередковано стимулювати нервово-психічний розвиток дитини [8].

У нашій роботі ми представляємо ефективність застосування апарату «Світлоскоп 1» у немовляти з підозрою на часткову атрофію зорового нерва. «Світлоскоп 1» є інноваційним апаратом, дія якого спрямована на розвиток зорово-моторних реакцій у малюків. Зазначений апарат розроблений ТОВ «Віола Медтехніка» для Центру розвитку дітей раннього віку Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні. Апарат «Світлоскоп 1» являє собою світловий екран, закріплений на штативі, що дозволяє регулювати його висоту й орієнтувати під різними кутами, встановлювати колір (жовтий, синій, зелений), час його експозиції, та яскравість. Освітленість на відстані 1 метру становила для жовтого кольору – 140 люкс, для синього – 100 люкс та для зеленого – 170 люкс.

Всього апарат «Світлоскоп – 1» дозволяє встановлювати на екрані 360 основних кольорів, без урахування їх різних відтінків.

**Клінічний приклад**

Дитина, Ц., народилася від I вагітності, I пологів на фоні відшарування плаценти (дистрес плоду в 32 тижні) шляхом кесарського розтину, з масою 2030 г. з ростом 45 см., оцінкою за шкалою Апгар 4/5 балів. Після проведення реанімаційних заходів (санації верхніх дихальних шляхів, інтубації трахеї, штучної вентиляції легень мішком Амбу) хлопчика було переведено до відділення інтенсивної терапії новонароджених, а на п'яту добу життя до відділення патології новонароджених. Стан був тяжкий внаслідок дихальних розладів, харчової інтолерантності, дистонічного м'язового тону та морфо-функціональної незрілості. У віці 1,5 місяців дитина була обстежена неврологом, який виставив діагноз: гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС, гострий період, синдром м'язової гіпотонії. У цьому ж віці хлопчик був консультований офтальмологом, який патології не виявив. При магнітно-резонансній томографії головного мозку (у віці 1,5 місяців) виявлено псевдокісти з обох боків та початкову вентрикулодилатацію.

Після виписки дитину продовжували спостерігати у невролога (огляди у 2, 4, 6, 9 та 11 місяців), педіатра (огляд у 2, 4, 6, 9 та 11 місяців) та окуліста (огляд у 6, 9 та 11 місяців).

У віці 6 місяців дитина лікувалась у неврологічному відділенні з діагнозом: синдром рухових порушень за спастичним типом внаслідок гіпоксично-геморагічного ураження ЦНС. Затримка стато-кінетичного розвитку. Загроза розвитку часткової атрофії зорового нерву зліва. Ригідність тазо-стегнових суглобів. Дефіцитна анемія змішаного генезу I ст., додаткова хорда лівого шлуночку. При повторному проведенні магнітно-резонансної томографії головного мозку у віці 6 місяців було діагностовано перивентрикулярну лейкомаляцію та зовнішню гідроцефалію легкого ступеню.

У віці 9 місяців дитина повторно консультована офтальмологом: зорове зосередження недостатнє. Підозра на часткову атрофію зорового нерва зліва. Призначене спостереження в динаміці щодо часткової атрофії зорового нерву.

З 9,5 місяців дитина почала спостерігатися та проходити курс реабілітації у Центрі розвитку дітей раннього віку при відділенні інтенсивного виходжування та реабілітації

новонароджених Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні.

Для діагностики рівня психомоторного розвитку дитини використовувалась шкала оцінки нервово-психічного розвитку дітей першого року життя за М.М. Келовановим, С.М. Кривіною, Е.Л. Фрухт. При первинному огляді психолога дитина була млявою, малорухливою, лежачи на животі піднімала та нетривалий час утримувала голову; у вертикальному положенні спиралася на носочки, не поверталася на бік та живіт. Малюк дуже швидко виснажувався. Періоди жвавості та активності змінювались відсутністю рухів, млявістю, небажанням контактувати з оточуючими. За результатами оцінки тактильно-зорових реакцій виявлено, що дитина фіксувала погляд лише на великому яскравому предметі (ліхтарик, велика яскрава іграшка) та не слідувала за його рухом. Дитина орієнтувалась більше на звукові стимули, ніж на зорові, зокрема, реагувала на звукові стимули повертанням голови у напрямку їх звучання по жвавленням та гулінням. Рівень розвитку не відповідав хронологічному та скорегованому вікові. Спостерігалась затримка психомовного розвитку на 6–7 місяців за усіма сферами.

Дитині було призначено реабілітаційний курс, що включав спостереження педіатра, невролога, а також масаж, ЛФК та заняття з психологом. Проведення вправ із використанням «Світлоскопу - 1» було включене у комплекс занять, спрямованих на стимуляцію психомовного та моторного розвитку дитини. На проведення зазначеного курсу було отримано згоду батьків, а також схвалення медико-етичної комісії. Заняття проводились психологом центру при спостереженні лікарів – окуліста та педіатра. Кожне заняття тривало впродовж 30 хвилин. Вправи з використанням апарату «Світлоскоп - 1» проводились на початку кожного заняття протягом 1 хвилини. У затемненій кімнаті дитині демонструвалися на відстані метру три основних кольори (синій, зелений та жовтий), тривалістю по 4–5 секунд кожний. Кольори почергово змінювалися.

За півтора місяці дитині було проведено два курси занять, спрямованих на корекцію рівня психомовного розвитку. Дані спостереження за розвитком зорово-моторних реакцій протягом двох курсів занять із апаратом «Світлоскоп - 1» представлені в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

**Зорово-моторні реакції дитини під час проведення  
першого реабілітаційного курсу з використанням апарату «Світлоскоп - 1»**

№ заняття	Фіксація погляду на об'єкті	Стеження за рухомим об'єктом	Тривалість зосередження на об'єкті
1.	немає	немає	0 секунд
2.	немає	немає	0 секунд
3.	наявна коротка фіксація на об'єкті	немає	2 секунди
4.	наявна коротка фіксація на об'єкті	немає	2 секунди
5.	наявна коротка фіксація на об'єкті	немає	3 секунди
6.	наявна коротка фіксація на об'єкті	немає	2 секунди
7.	наявна коротка фіксація на об'єкті	відривчасто слідкує за рухом об'єкту вліво	3 секунди
8.	наявна фіксація на об'єкті	відривчасто слідкує за рухом об'єкту вліво	3 секунди
9.	наявна фіксація на об'єкті	відривчасто слідкує за рухом об'єкту вліво	4 секунди
10.	наявна фіксація на об'єкті	відривчасто слідкує за рухом об'єкту вліво	3 секунди

Під час проведення курсу занять із використанням апарату «Світлоскоп - 1» у розвитку тактильно-зорових реакцій дитини

спостерігалась позитивна динаміка. Так, від слабкої фіксації на предметі малюк став здатен стежити за рухом яскравого об'єкту.

Таблиця 2

**Зорово-моторні реакції дитини під час проведення  
першого реабілітаційного курсу з використанням апарату «Світлоскоп - 1»**

№ заняття	Фіксація погляду на об'єкті	Стеження за рухомим об'єктом	Тривалість зосередження на об'єкті
1.	Наявна фіксація на об'єкті	Уривчасто слідкує за рухом об'єкту в горизонтальній площині	3 секунди
2.	Наявна фіксація на об'єкті	Уривчасто слідкує за рухом об'єкту в горизонтальній площині	3 секунди
3.	Наявна фіксація на об'єкті	Уривчасто слідкує за рухом об'єкту в горизонтальній площині	4 секунди
4.	Наявна фіксація на об'єкті	Уривчасто слідкує за рухом об'єкту в горизонтальній площині	4 секунди
5.	Наявна фіксація на об'єкті	Уривчасто слідкує за рухом об'єкту в горизонтальній площині	3 секунди
6.	Наявна фіксація на об'єкті	Слідкує за рухом об'єкту у горизонтальній площині	4 секунди
7.	Наявна фіксація на об'єкті	Слідкує за рухом об'єкту у горизонтальній площині	5 секунд
8.	Наявна фіксація на об'єкті	Слідкує за рухом об'єкту у горизонтальній площині	4 секунди
9.	Наявна фіксація на об'єкті	Слідкує за рухом об'єкту у горизонтальній площині	5 секунд
10.	Наявна фіксація на об'єкті	Слідкує за рухом об'єкту у горизонтальній площині	5 секунд



При повторному огляді психолога після проведення двох курсів занять із апаратом «Світлоскоп - 1» спостерігалось підвищення загального рівня активності дитини. Хлопчик став більш контактним, виявляв прагнення до взаємодії з дорослими. У мовленні дитини спостерігалось послідовне приєднання складів. Порівняно з первинним оглядом психолога, відмічалась чітка фіксація погляду

дитини на яскравому або контрастному предметі. Крім того, дитина почала слідкувати за рухом великого об'єкту.

Таким чином, ми можемо говорити про позитивний досвід цілеспрямованого використання дії світла на розвиток зорових відчуттів у дітей до року, які мають органічне ураження ЦНС або часткову атрофію зорового нерву.

### Література

1. Ciuffreda KJ. Clinical oculomotor training in traumatic brain injury / K.J. Ciuffreda, D.P. Ludlam, N. Kapoor. – Optom Vis Dev 2009; 40(1):16-23.
2. Cockerham G.C. Eye and visual function in traumatic brain injury. Journal of Rehabilitation Research & Development / G.C. Cockerham, G.L. Goodrich. – 2009. 46: 811-818.
3. Green W. Accomodation in mild traumatic brain injury. Journal of Rehabilitation Research & Development / W. Green, K.L. Ciuffreda. – 2010. 47: 183-200.
4. Kernan M. Developmental visual training procedures. Optom Ext Prog, Assistant's Courses / M. Kernan, 1987. – P. 21–23.
5. Le Grand Y. Light color and vision. 2nd ed. / Y. Le Grand. – London: Chapman and Hall, 1968. – 341 p.
6. Press LJ. Applied Concepts in Vision Therapy / LJ. Press. – St. Louis: Mosby, 1997. – 233 p.
7. Scott CL. The vision development process. In: Barber A, ed.: Vision therapist: infant and toddler vision / CL. Scott. – Santa Ana, California: Optometric Extension Program, 1993. – P. 1–9.

### АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ У ДЕТЕЙ ДО ОДНОГО ГОДА

*Т. К. Знаменская, Е. М. Ковалева\*,  
О. М. Соляник\*\*, К. Е. Мироненко\*\**

ГУ «Институт, педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины»  
(г. Киев, Украина),  
ВГУЗУ «Украинская медицинская  
стоматологическая академия»\*,  
Полтавская областная детская клиническая  
больница, центр развития детей  
раннего возраста \*\*  
(г. Полтава, Украина)

**Резюме.** В статье освещается значение зрительного восприятия для нервно-психического развития детей первого года жизни. Рассмотрены альтернативные пути стимуляции зрительного анализатора у детей с заболеваниями сетчатки или зрительного нерва. Описан клинический случай использования цветотерапии для развития зрительного восприятия ребенка с повреждением ЦНС и частичной атрофией зрительного нерва. Целенаправленное использование действия цвета может иметь позитивное влияние на развитие зрительного восприятия у детей до года.

**Ключевые слова:** зрительное восприятие, поражение ЦНС, частичная атрофия зрительного нерва, цветотерапия, новорожденный, нервно-психическое развитие.

### ALTERNATIVE WAYS OF THE DEVELOPMENT OF BABIES' VISUAL PERCEPTION

*T. K. Znamenska, E.M. Kovaliova\*,  
O. M. Solyanyk\*\*, K. E. Myronenk\*\**

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology  
NAMS of Ukraine,  
(Kiev, Ukraine)  
Ukrainian Medical Stomatological Academy\*;  
Poltava Regional Clinical Hospital, Center of  
development of child of early age\*\*  
(Poltava, Ukraine)

**Summary.** The article describes the importance of visual perception for newborns' neurobehavioral development. Alternative ways of stimulation of visual analyzer in newborns with diseases of retina or optic nerve are described. The usage of color-therapy for improving of visual perception of babies with central neurological system damage and partial atrophy of optic nerve is presented. Color-therapy can have positive effect on development of newborns' visual perception.

**Keywords:** visual perception, central neurological system damage, partial atrophy of optic nerve, color-therapy, baby, neurobehavioral development.

*Рецензент: Головний науковий співробітник  
відділення неонатології  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології» НАМН України,  
д.м.н., професор Шевченко Л.І.*

УДК: 616.34-053.31-08:618.3:616.98

НЕФАРМАКОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ  
ДО ЛІКУВАННЯ КИШКОВИХ КОЛЬОК  
У ДІТЕЙ ПЕРШИХ МІСЯЦІВ ЖИТТЯО.О. Лошак\*\*, Т.В. Петрицюк\*\*,  
Є.В. Зброжик\*ДУ «Інститут педіатрії акушерства та гінекології»  
НАМН України\*  
(м. Київ, Україна),  
Ужгородський Національний Університет\*\*  
(м. Ужгород, Україна)**Ключові слова:** новонароджений, кольки, спазми, масаж, олії.**Резюме.** Кольки – найсильніший біль, який відчуває новонароджена дитина. Зазвичай напади кольок минають самостійно до 5-6 міс. Проте в 5% випадків симптоми можуть свідчити про захворювання. Слід пам'ятати про симптоми небезпеки, що виникають за наявності патологічного стану: повторне блювання, зміна характеру випорожнень (закріп, пронос), зміна температури тіла (< 36,1 або >37,9о С), кволість, поганий набір ваги (менше 15 г/день). Критеріями вибору методу припинення кольок слід вважати швидке настання ефекту, повну безпеку для дитини, зручність у застосуванні. «Олійка від здуття живота Weleda» має унікальний 100% натуральний склад, створена на основі мигдального масла, з ефірними оліями майорану, римської ромашки та кардамону, застосовується для масажу живота при нападах кольок та для їх профілактики. Ефект виникає протягом 3-5-хвилин, олія не містить хімічних та лікарських компонентів (спазмолітиків, симетикону), не має побічних дій та протипоказань.**Вступ**

Болі в животі є однією з найбільш частих скарг батьків при зверненні до лікаря – близько 60 % дітей до 6-тижневого віку часто прокидаються впродовж ночі, страждаючи від кишкових кольок [1, 2].

У ранньому дитячому віці, а особливо в перші місяці життя дані симптоми виникають внаслідок сукупності причин: морфо-функціональна незрілість периферійної іннервації кишечника, дисфункція центральної регуляції, «пізній старт» ферментативної системи, порушення становлення мікробіоценозу кишечника. Все це призводить до посилення процесів бродіння і газоутворення, які супроводжуються спазмом ділянок кишечника. Матері скаржаться на неспокій малюків, поганий сон; під час годування можуть виникати гострі болі, які супроводжуються скрикуваннями. Смокотання стимулює скорочення кишечника, а якщо він і до того був спазмований, то під кінець годування дитина відчуває біль. Через неспокій та нервову смокотання дитина заковтує багато повітря, що посилює відчуття розпирання і неприємні відчуття в животі, а також може спровокувати зригування [1, 2, 3].

Найчастіше кольки виникають у дітей віком від 1 до 4 місяців. Вони зустрічаються з однаковою частотою у хлопчиків і дівчаток, не залежать від характеру вигодовування (грудне, чи штучне).

Для встановлення діагнозу кольок існує правило «трьох»:

1. дитина плаче більше 3 годин на день;
2. щонайменше 3 рази на тиждень;

3. вік дитини біля 3 місяців.

Зазвичай напади кольок минають самостійно до 5-6 місяців і лише у 5% випадків їх симптоми свідчать про захворювання [3, 4].

Больовий синдром пов'язаний з підвищеним наповненням газами кишечника у період годування та перетравлювання їжі. Він супроводжується вираженим неспокоєм, тривалим невинним плачем з почервонінням обличчя, підгинанням ніжок, як і будь-який дискомфортний стан малюка [5, 6, 7].

Для функціональних кольок не характерні болючість при пальпації черева, напруженість м'язів черевної стінки та утруднення при глибокій пальпації. Кольки часто супроводжуються зригуваннями (іноді блюванням), але без будь-яких домішок (наприклад, жовчі).

Зригування – це вільне виливання вмісту шлунку без вегето-вісцеральної реакції. Воно не супроводжується змінами з боку судинного тону (блідість або почервоніння шкірних покривів), підвищеним потовиділенням, зниженням температури тіла, участю глибокої мускулатури черевної порожнини [3, 7, 8]. Проте, слід пам'ятати про симптоми небезпеки, що свідчать про наявність патологічного стану, коли спостерігається:

- повторне блювання;
- зміна характеру випорожнень (закріп, пронос);
- зміна температури тіла (< 36,1 або >37,9 ОС);
- кволість;
- поганий набір ваги ( менше 15 г/день).

У таких випадках необхідно проводити дифе-

ренціальну діагностику. При тривалих кольках, які важко купуються, при здутті черева необхідно виключити хірургічну патологію, для якої характерно:

- болючість при пальпації, пасивна напруженість черевної стінки;
- підвищення температури тіла до фебрильних показників;
- відмова від їжі;
- повторні блювання;
- відсутність самостійних випорожнень [8, 9].

Інфекційні захворювання, що супроводжуються вираженим больовим синдромом, також можуть маскуватись під кишкові кольки, проте вони супроводжуються відмовою від їжі та зригуваннями. Це такі захворювання, як отит чи пієлонефрит. Основною відмінністю є тривалість болю, наявність гіпертермії, відсутність ефекту від симптоматичної терапії та відмова від їжі [1, 10, 11].

Часто у дітей з кишковими кольками лікарі вбачають та намагаються лікувати патологію центральної нервової системи (гіпоксично - ішемічні ураження). Проте різні варіанти уражень нервової системи передбачають чимало педіатричних аспектів.

Ферментопатії, особливо лактазна недостатність та дисбактеріоз кишечника, – діагнози, які найчастіше фігурують в історіях розвитку дітей грудного віку.

Лактазна недостатність - це вроджений чи набутий стан, при якому через нестачу (відсутність) ферменту лактази не розщеплюється лактоза, що призводить до розвитку синдрому порушеного перетравлення і всмоктування їжі.

Нерозщеплена лактоза потрапляє в товстий кишечник, де зброджується молочнокислими бактеріями, утворюючи кислоту і гази. Гази роздувають товстий кишечник, викликаючи біль; кислота ускладнює всмоктування води, подразнює його слизову й викликає часті випорожнення. Випорожнення мають різко кислий запах і складаються з щільних калових мас жовтого кольору і великої кількості води, яка утворює на пелюшці світлу вологу пляму. Відходять випорожнення разом з газами («з тріском»). Незважаючи на пронос, діти мало втрачають у вазі, при переведенні на безлактозний раціон випорожнення нормалізуються буквально через добу [1, 12, 13, 14].

Дисбактеріоз кишечника – другий частий діагноз, що виноситься медиками при кишкових кольках. Становлення мікробіоценозу в новонародженого починається з порушення цілісності навколоплідних оболонок та при проходженні дитини через пологові шляхи матері, де вона колонізується мікрофлорою матері, передусім, лактобацилами піхви. Далі в процесі формування біоценозу новонароджений колонізується лакто- і біфідобактеріями та умовно-патогенною мікрофлорою матері, інших членів родини, навколишнього середовища та медичного персоналу [3, 13].

Вплив на формування мікробіоценозу в немовляти має вагінальна, кишкова та шкірна мікрофлора матері, спосіб розродження (природні родові шля-

хи чи кесарський розтин), строк гестації, умови проведення пологів (мікробіологічне благополуччя акушерського стаціонару), антибіотикотерапія матері та дитини, характер вигодовування [5, 6, 14].

До порушення становлення мікробіоти призводять інфекції у вагітних (особливо групи TORCH), передчасні пологи, інструментальні втручання в пологах, патологічні стани новонароджених, які перешкоджають налагодженню грудного вигодовування [12, 15].

#### **Підходи до ведення дітей з функціональними кишковими кольками**

■ Більшість фахівців не рекомендують розпочинати терапію з лікарських препаратів.

■ Популярні в Україні препарати симетикону не довели значимої переваги перед плацебо.

■ Спазмолітики (скополамін, дицикломін) – заборонені до застосування у новонароджених.

■ Зміна формули замінників грудного молока (зменшення лактози, гіпоалергенні формули) пов'язана з труднощами та неможлива для застосування при грудному вигодовуванні.

■ Пробиотики – дають віддалений ефект (до 7 днів), коштовні та не завжди доцільні [5, 11, 16].

Для правильної корекції необхідно виділити фонову дію, яка покращить ситуацію в цілому й буде спрямована на полегшення болю.

Фонова корекція включає психологічну підготовку батьків, підтримку грудного вигодовування, раціональне харчування матері, яка годує грудьми. У разі неможливості грудного вигодовування – правильний підбір замінників грудного молока, використання рослинних препаратів вітрогінної дії, застосування масел для масажу живота.

Психологічна підготовка батьків полягає в тому, щоб роз'яснити батькам причини кольок, як вони перебігають, коли закінчуються. Бесіда проводиться з акцентом на фізіологію виникнення кольок у дітей. Не викликаючи в більшості випадків серйозного розладу здоров'я, кольки впливають на фізичний та психічний стан дитини і суттєво порушують психологічний клімат у сім'ї. У першу чергу важливим є психоемоційний стан матері, оскільки стрес, її напруга та занепокоєння передається дитині. Емоційно нестабільний або нервозний стан матері може спровокувати кишкові кольки. Доцільно провести оцінку психологічного стану матері. При її стресовому стані, який став причиною кольок, доцільною є психокорекційна робота з психологом.

Критеріями вибору метода купування кольок слід вважати швидке настання ефекту, безпеку для дитини, зручність у застосуванні.

Найпростішим та найдоступнішим методом протидії колькам у новонароджених є проведення фізіологічного розслаблюючого масажу живота.

Якщо говорити про вибір олій для масажу, то використання «Олійки від здуття животика Weleda» є ефективним та доступним, враховуючи ціну препарату.

### Інформація про компанію Weleda

Компанія Weleda - один з найбільш відомих та потужних у світі виробників натуральної та органічної косметики та антропософських ліків з 1921 року. Weleda має власний, найбільший у Європі, біодинамічний сад для вирощування лікарських рослин, які використовуються при виготовленні ліків та косметики у виробництві. Повна лінійка засобів Weleda виробляється на 4 власних фармацевтичних підприємствах - у Німеччині, Швейцарії, Франції та Сполучених Штатах Америки. Продукція Компанії Weleda широко відома й представлена у 52 країнах світу на 5 континентах.

### Особливості косметики Weleda

Все, що створює Компанія Weleda, базується на принципі основної філософії - «У гармонії з людиною та природою», що є не просто твердженням. Вирощування та збір сировини, підбір рецептури продукції, унікальна технологія виробництва, контроль якості – все організовано так, щоб не порушити баланс, гармонію в природі та не нашкодити здоров'ю людини. Weleda не використовує речовини, які засмічують ґрунти (хімічні добрива, синтетичні стимулятори росту та інші), а також речовини, які шкодять здоров'ю людини – нена-

туральні консерванти, барвники, ароматизатори, ГМО. Натуральна косметика Weleda, яка складається з найцінніших природних субстанцій, має значний терапевтичний ефект.

### Особливості косметики Weleda

- 100% натуральний склад з відсутністю мінеральних (синтетичних) масел, ГМО, штучних ароматизаторів, барвників та консервантів (наприклад, парабенів).
- Всі рослинні інгредієнти вирощуються в екологічно чистому середовищі та проходять жорстку сертифікацію та контроль.
- Продукція проходить ретельну дерматологічну та клінічну перевірку.

### Основні переваги

#### «Олійки від здуття животика Weleda»

- Має унікальний 100% натуральний склад.
- Не містить хімічних та лікарських компонентів (спазмолітиків, симетикону).
- Створена на основі мигдального масла, з ефірними маслами майорану, римської ромашки та кардамону.
- Не має побічних дій та протипоказань.

Таблиця 1

### Механізм дії «Олійки Weleda від здуття живота у дітей»

Діючий компонент	Дія
Ефірне масло ромашки англійської	Заспокійлива, знеболююча, протизапальна
Ефірне масло майорану	Прокінетик, спазмолітик
Ефірне масло кардамону	Прокінетик, спазмолітик, антифлатулент

Олія застосовується для масажу живота при нападах кольок у дітей, а також для їх профілактики. Завдяки масажу покращується перистальтика та знімається спазм кишечника, досягається заспокійлива дія на організм дитини. Масаж проводять теплими руками, легкими круговими рухами за годинниковою стрілкою впродовж 5-7 хвилин.

Ефект після проведеного масажу з'являється протягом 3-5 хвилин. Він проявляється у заспокоєнні дитини, покращенні відходження газів (можливо з випороженнями), розслабленні передньої черевної стінки. При регулярному використанні олійки Weleda відмічається зменшення частоти та інтенсивності кольок. Олійка може застосовува-

тись з перших днів життя дитини.

### Використання олійки Weleda характеризується:

- Швидким настанням ефекту зняття болювого синдрому при кишечних кольках.
- Фізіологічним підходом до надання допомоги без використання складних технік та лікарських препаратів.
- Відсутністю впливу на метаболізм організму та мікрофлору кишечника у дітей.
- Доступністю препарату: одного флакону вистачає на весь період кольок (3-5 міс). Вартість дози препарату на один масаж (1 мл масла) – 3,4 грн.

### Література

1. Резніченко Ю.Г. Профілактика та прогнозування порушень стану здоров'я дітей першого року життя - мешканців великого промислового міста: дис. д-ра мед. наук: 14.01.10 / Ю.Г.Резніченко // Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. – К., 2004.
2. III Римський Консенсус (Римські критерії) - 2005, щодо функціональних захворювань органів травлення
3. Майданник В.Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей / В.Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007; (3): 5–13.
4. Бельмер С.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей / С.В. Бельме, Т.В. Гасилина, А.И. Хавкин [и др.]. – М; 2005:36
5. Бердникова Е.К. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста / Е.К. Бердникова, Е.С. Кешишян // Consilium Medicum. Педіатрія. – 2007; 9(1):13–17.
6. Бордий Т. Римские критерии III, 2006 / Т. Бордий // 3 турботою про дитину. – 2010. – № 7–9. – С. 28–31, 30–33, 26–29.
7. Гастроэнтерология детского возраста/Под ред. С.В.Бельмера, А.И.Хавкина. – М.: ИД Медпрактика М, 2003. – 360 с.



8. Захарова И.Н. Кишечные младенческие колики и их коррекция / И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 7. – С. 38–41.
9. Левко М. Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей / М. Левко // З турботою про дитину. – 2009. – № 4. – С. 26–29.
10. Biggs W.S. Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children / W.S. Biggs, W.H. Dery // Am Fam Physician 2006;73:469-482.
11. Cohen-Silver J. Management of infantile colic: a review. / J. Cohen-Silver, S. Ratnapalan // Clin Pediatr (Phila) 2009;48(1):14-17.
12. Могилевкина И.А. Перинатальные инфекции (научно-доказательные подходы к оказанию помощи) [Текст] / И.А. Могилевкина, Н.В. Гребельная, Н.Я. Жилка // Мистецтво лікування. – 2006. – № 5–7. – С. 35–38.
13. Основы перинатологии [Текст]: учебник / Под ред. Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 2-е изд., перераб. и доп. – 576 с.
14. Анастасевич Л.А. Кишечные колики у детей раннего возраста: причины, диагностика, лечение / Л.А. Анастасевич // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 3. – 154.
15. Белоусов Ю.В. Гастроентерологія дитячого віку/ Ю.В. Белоусов. – К.: СПД Коляда О.П., 2007. – 440 с.
16. Бережной В.В. Опыт применения оригинальных препаратов Карминативум Бебинос и ДентиноксГель Н у детей раннего возраста / В.В. Бережной, Н.К. Унич, В.А. Королева // Современная педиатрия. – 2005. – № 3(8). – С. 217–219.

**НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К  
ЛЕЧЕНИЮ КИШЕЧНЫХ КОЛИК У ДЕТЕЙ  
ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ**

*О.А.Лошак\*\* , Т.В. Петрицюк\*\* , Е.В. Зброжик\**

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии  
НАМН Украины»\***  
(г. Киев, Украина),  
**Ужгородский Национальный Университет \*\***  
(г. Ужгород, Украина)

**Резюме.** Колики – самая сильная боль, которую испытывают новорожденные. Обычно приступы колик проходят самостоятельно к 5-6 месяцам, но в 5% случаев симптомы колик свидетельствуют о болезни. Необходимо помнить о симптомах тревоги: повторная рвота, изменение стула (запор, понос), аномальная температура, длительная вялость, плохой набор веса (менее 15 г/день). Критериями выбора метода для купирования колик следует считать быстрое наступление эффекта, полную безопасность для ребенка, ценовую доступность. Масло от вздутия живота Weleda может применяться с первых дней жизни, эффект проявляется в течении 3-5-минут; масло не содержит химических и лекарственных компонентов (спазмолитиков, симетикона), не имеет побочных эффектов и противопоказаний.

**Ключевые слова:** новорожденный, колики, спазмы, массаж, масло.

**NOT PHARMACOLOGICAL APPROACHES  
TO TREATMENT OF INTESTINAL GRIPES IN  
CHILDREN OF FIRST MONTHS**

*О.О.Лошак\*\* , Т.В.Петрицук\*\* , Е.В.Зброжик\**

**Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,  
NAMS of Ukraine\***  
(Kiev, Ukraine)  
**Uzhgorod National University \*\***  
(Uzhgorod, Ukraine)

**Summary.** Colic are the greatest pain that is tested by new-born. Usually the attacks of colics pass independently to 5-6 month. In 5% cases the symptoms of colics testify to illness. When to raise an alarm: repeated vomiting, change of excrement (constipation, diarrhoea), anomalous temperature, protracted languor, bad weight gain ( less than 15 g/day). Criteria of choice of method for cut short of colic: the rapid offensive of effect, perfect security for a child, price availability. Oil from swelling of stomach Weleda can be used from the first days of life, effect shows up in the flow of 3-5-min, does not contain chemical and medicine components (spasmolytics, simeticon), does not have side effects and contra-indications.

**Keywords:** newdorn, newborn, colic, spasms, swelling, oil.

**Рецензент:** Завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету  
д.м.н., професор Нечитайло Ю.М.

УДК 616-018.73:579]-053.31(1-31)

Ю.Г. Резніченко, М.О. Ярцева

Запорізький державний медичний університет  
(м. Запоріжжя, Україна)АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ  
РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ МІКРОЕКОЛОГІЇ  
СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК У ДІТЕЙ  
ПРОМИСЛОВОГО РЕГІОНУ**Ключевые слова:** діти, діагностичний алгоритм, фактори ризику, дисбактеріоз**Резюме.** У статті розроблений алгоритм прогнозування розвитку мікроекологічних порушень у дітей – мешканців промислового регіону. Встановлено вплив раннього переведення на змішане вигодовування та використання адаптованих сумішей, низького прибутку та поганих житлових умов, наявності у дитини анемії, проявів харчової алергії, захворювань нервової системи до 1 року, частих ГРЗ та призначення антибіотиків на розвиток дисбактеріозу.**Вступ**

Останнім часом порушення мікробної рівноваги виявляються у дітей, починаючи з перших місяців життя [1–3]. Причини розладів мікробного статусу людини досить різноманітні. Відома значна кількість різних факторів ендо- та екзогенного походження, що мають значний вплив на мікробну екологію біотопів людини [5, 7]. Найбільш розповсюдженими чинниками дисбалансу нормальної флори людини є погіршення репродуктивного здоров'я жінок та чоловіків, порушення умов догляду за новонародженими, штучне вигодовування та нераціональне використання в неонатології медикаментозної терапії [4, 5]. Одним зі значних екзогенних факторів є техногенне забруднення довкілля, що супроводжується підвищенням токсичності атмосферного повітря, природних вод, продуктів харчування і т. ін., тим самим призводить до формування порушень мікроекологічного характеру. На думку багатьох авторів, патологічні зміни процесу первинного становлення мікробної екологічної системи в анте- та неонатальному періодах є основним фактором розвитку мікроекологічних порушень у дітей, а також формування популяції дорослих із дисбіозами та захворюваннями, що з ними асоційовані [6, 8-10]. Отже визначення основних факторів ризику розвитку мікроекологічних порушень у дітей в анте- та неонатальному періодах та розробка діагностичного алгоритму є досить важливою ланкою у профілактиці дисбіозів у більш старшому віці.

**Мета і завдання дослідження**

Метою дослідження було визначення основних чинників ризику розвитку дисбіотичних порушень у дітей від народження для покращення своєчасної діагностики дисбактеріозу основних біотопів на першому році життя.

**Матеріали та методи**

Для вирішення поставленого завдання було ретроспективно проаналізовано перебіг вагітності і пологів у жінок, перинатального періоду у дітей та амбулаторні карти розвитку дітей. Групи формували суцільною вибіркою за наявністю карт розвитку дітей в реєстрах дитячих поліклінік. Було відібрано 393 карти дітей. Дослідну групу склали 106 дітей, яким було встановлено діагноз «дисбактеріоз кишечника». Контрольну групу склали 287 дітей, які не мали патології травної системи. Аналізувались фізичний розвиток (маса, ріст, обвід голови, грудної клітини в 3, 6, 12 місяців), психомоторний розвиток (вік в якому дитина починає тримати голову, сидіти, стояти, ходити, гулити, лепетати, вимовляти склади та слова) та захворюваність (індекс захворювання ГРЗ, хронічні порушення харчування, ураження нервової системи, аномалії конституції). Ми застосували аналіз А. Вальда для створення загрозометричного діагностичного алгоритму розвитку дисбактеріозу у дітей першого року життя. Розраховувався діагностичний коефіцієнт (ДК) за формулою:  $ДК = 10 \times \log \times \text{коефіцієнт відношення правдоподібності}$ . Для прогнозування мають значення не порівняння середніх показників симптомів, а варіаційний розподіл їх в порівняльних групах. Алгебраїчна сума цих ДК дозволить прогнозувати на першому році життя ризик розвитку дисбактеріозу основних біотопів. Застосування алгоритму або деяких його елементів дозволять покращити ранню діагностику дисбактеріозу кишечника та ротоглотки й визначитись щодо напрямків патологічних змін, які відбуваються в організмі.

### Результати та їх обговорення

Нами представлений частотний розподіл зустрічі різних значень тих чи інших додаткових методів дослідження у дітей двох груп (з дисбіозом та без дисбіозу), а також діагностичні коефіцієнти.

Аntenатальний період має вагоме значення в гармонійному розвитку дитини. Саме тому порушення перебігу або наявність патологічних відхилень у перебігу вагітності є фактором ризику розвитку порушень мікроекології основних біотопів дитячого організму. Так, стреси у вагітних (ДК=+0,9), жінка, яка виношує дитину поза шлюбом (ДК=+0,8), ускладнення вагітності (ДК=+0,8) та перша вагітність (ДК=+0,4) можуть бути чинниками розвитку зсувів мікробної рівноваги у дітей вже з народження, адже відомо, що перша вагітність має більше ускладнень та патологічних відхилень у перебігу, ніж повторна.

Дисбактеріоз найчастіше розвивається при ранньому (з 4 міс.) переведенні на змішане вигодовування (ДК=+6,9), вигодовуванні адаптованими сумішами з народження (ДК=+3,2), купанні дитини <1р/тиждень (ДК=+6,8); проте миття дитини >7р/тиж. знижує ризик розвитку дисбіозу (ДК=-3,0). Захворюваність дітей на першому році життя є фактором ризику розвитку мікроекологічних порушень. Так, найбільше впливають наявність у дитини анемії (ДК=+4,2), проявів харчової алергії (ДК=+1,8), рахіту (ДК=+1,0), захворювань нервової системи до 1 року (ДК=+2,1), частих ГРЗ (ДК=+1,4), у той час як відсутність простудних захворювань на першому році життя знижує ризик розвитку дисбіозу (ДК=-1,7). Значний вплив на розвиток дисбактеріозу можуть мати: призначення антибіотиків дитині на першому році життя (ДК=+2,4), вигодовування неадапованими штучними замінниками молока з народження (ДК=+1,8).

На розвиток дисбактеріозу можуть мати вплив і соціально-економічні умови сім'ї. Саме тому ми визначили основні соціально-економічні та побутові чинники, що можуть призводити до розвитку дисбактеріозу у малюків першого року життя. Серед соціальних чинників значний вплив мають робітничі професії матері (ДК=+2,3); епізодичне вживання алкогольних напоїв матір'ю підвищує ризик розвитку дисбактеріозу слизових оболонок основних біотопів дитячого організму (ДК=+2,0), якщо мати взагалі не вживає алкоголь – це знижує ризик виникнення дисбіотичних порушень (ДК=-1,5); відношення

батька до алкоголю, а саме, епізодичне вживання (ДК=+1,9), якщо батько не вживає алкоголь взагалі – це зменшує ризик розвитку порушень мікроекології (ДК=-5,5); наявність стресів у батька (ДК=+0,6) та паління батька (ДК=+0,4) підвищують ризик розвитку вищезазначених порушень. Серед побутових чинників на розвиток дисбіозу можуть мати ментальні особливості, а саме постійне використання памперсів (ДК=+1,7), що, безумовно, негативно впливає на стан мікробної рівноваги основних біотопів та призводить до розвитку проявів шкірної алергії.

Психологічний мікроклімат у родині має суттєве значення у гармонійному розвитку дитини. Наявність «нестійкого» психоклімату у родині, де росте дитина, призводить не тільки до порушення нервово-психічного розвитку і правильного сприйняття дитиною навколишнього світу, але й може потенціювати розвиток психосоматичних розладів. Нами встановлено вплив якості житлових умов, матеріального забезпечення родини на розвиток зсувів мікробіоти. Мешкання родини у поганих житлових умовах (ДК=+2,8), відношення родини до «незабезпечених» прошарків населення (ДК=+4,6) та неповна сім'я (склад родини  $\leq 2$  людини/ родині) (ДК=+3,2) підвищує ризик розвитку дисбактеріозу. Проте, не дивлячись на отримані результати стосовно відношення родини до певної групи населення, високі прибутки також є фактором ризику розвитку порушень мікробної рівноваги основних біотопів організму дитини. Так, прибуток  $\geq 1500$ грн/людину/місяць збільшує ризик виникнення дисбіозу (ДК=+1,1). Це можна пояснити більшими можливостями родини стосовно придбання імпортованих продуктів харчування, непритаманних даній місцевості та диким штамам мікроорганізмів, що заселяють основні біотопи дитини у промисловому регіоні та пристосовані до звичного аборигенного харчування. Все це призводить до заміщення нормальної мікрофлори умовно-патогенними представниками та порушення процесів обміну речовин, що притаманний здоровій дитині. Саме тому спотворення нутритивних звичок вже з дитинства у родинах з високими статками є одним з факторів ризику розвитку передпатологічних станів та захворювань взагалі.

Таким чином, наведені у статті матеріали свідчать про вплив соціально-побутових, екологічних чинників на розвиток дисбактеріозу у дітей першого року життя.

**Висновки**

Було встановлено, що на стан здоров'я дітей раннього віку в першу чергу впливають екологічні умови мешкання, характер вигодовування, матеріальний статок сім'ї та психогенні чинники. На розвиток дисбактеріозу значний вплив має раннє переведення на змішане вигодовування (з 4 міс.) та вигодовування адаптованими сумішами, низький прибуток та погані житлові умови, наявність у дитини анемії, проявів харчової алергії, захворювань нервової системи до 1 року, частих ГРЗ та призначення антибіотиків.

Приведений загрозоетричний алгоритм дозволяє використовувати його не лише для діагностики вірогідності захворювання, а й для розробки конкретних профілактичних заходів.

**Література**

1. Антипкін Ю.Г. Новітні перинатальні технології та їх роль у зниженні захворюваності плода і новонароджених / Ю.Г. Антипкін, В.В. Подольський // Здоров'я жінки. – 2010. – № 5. – С. 166–170.
2. Антипкін Ю.Г. Роль мультипробіотика «Симбітер» в профілактиці перинатальних ускладнень / Ю.Г. Антипкін, Р.О. Моїсеєнко, Ю.В. Давидова [та ін.] // Здоров'я жінки. – 2009. – № 6. – С. 171–176.
3. Годованець Ю.Д. Сучасні принципи корекції дисбіотичних порушень кишечника у дітей грудного віку / Ю.Д. Годованець, О.І. Юрків // Перинатологія і педіатрія. – 2011. – № 3(47). – С. 84–87.
4. Клименко Т.М. О методах прогнозирования нарушенной естественного вскармливания новорожденных с перинатальной патологией / Т.М. Клименко, О.Ю. Карапетян // Современная педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 149–152.
5. Няньковський С.Л. Вплив харчування на стан здоров'я дітей раннього віку / С.Л. Няньковський, О.С. Івахненко, Д.О. Добрянський, О.Г. Шадрін // Здоров'я ребенка. – 2011. – № 8(35). – С. 30–34.
6. Шадрін О.Г. Алгоритм мікроекологічної корекції основних біотопів дітей першого року життя / О.Г. Шадрін, О.М. Муквіч // Здоров'я ребенка. – 2008. – № 3(12). – С. 79–83.
7. Щеплягина Л.А. Опыт применения детской молочной смеси с пробиотиками у детей групп риска нарушения состава микрофлоры кишечника / Л.А. Щеплягина, О.К. Нетребенко, Л.Ф. Казначеева [и др.] // Педиатрия. – 2010. – № 4. – С. 71–76.
8. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Янковский Д.С. – Киев: Эксперт ЛТД, 2005. – 361 с.
9. Caicedo R. A. The developing intestinal ecosystem: implications for the neonate / R. A. Caicedo, R. J. Schanler, N. Li [et al.] // Pediatr. Res. – 2005. – Vol. 58. – P. 625–628.
10. Doron S. Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease / S. Doron, S. L. Gorbach // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2006. – Vol. 2. – P. 261–275.

**АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА  
РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОЭКОЛОГИИ  
СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК У ДЕТЕЙ  
ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА**

*Ю. Г. Резниченко, М. О. Ярцева*

**Запорожский государственный медицинский  
университет  
(г. Запорожье, Украина)**

**Резюме.** В статье разработан алгоритм прогнозирования развития микробиологических нарушений у детей – жителей промышленного региона. Установлено влияние раннего перевода на смешанное вскармливание и использование адаптированных смесей, низкого дохода и плохих жилищных условий, наличия у ребенка анемии, проявлений пищевой аллергии, заболеваний нервной системы до 1 года, частых ОРЗ и применения антибиотиков на развитие дисбактериоза.

**Ключові слова:** дети, диагностический алгоритм, факторы риска, дисбактериоз

Усунення вже деяких факторів сприятиме зниженню ризику розвитку дисбактеріозу у дітей першого року життя. Значним резервом зниження захворюваності дітей першого року є оздоровлення жінок, раціональне ведення вагітності та пологів, профілактична робота на педіатричній дільниці.

**Перспективи подальших досліджень**

Основним підходом до зниження частоти дисбактеріозу основних біотопів дитячого організму повинна стати їх профілактика, яка вимагає пошуку та удосконалення своєчасної діагностики зсувів нормоценозу та постійного нагляду і проведення лікувальних заходів дітям з дисбактеріозом.

**PROGNOSTIC RISK ALGORITHM OF THE  
DEVELOPMENT OF MICROECOLOGY DISORDERS  
OF MUCOUS IN CHILDREN  
OF INDUSTRIAL REGION**

*Y.G. Resnichenko, M.O. Yartzeva*

**Zaporozhe state medical university  
(Zaporozhe, Ukraine)**

**Summary.** Algorithm of prognostic risk of the development of microecology disorders of mucous in children from industrial region is presented in the article. The influence of the early introduction of formula feeding and using of the mixed feeding, the low socio-economical situation of the family, the presence of anemia, food allergy, nervous system disorders during the first year of life, frequent acute respiratory diseases and the using of antibiotics which is leading to dysbiosis manifestation is ascertained.

**Keywords:** infants, diagnostic algorithm, the factors of risk, dysbiosis.

**Рецензент:** Завідувач відділення неонатології  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології» НАМН України,  
д.м.н., професор Знаменська Т.К.



УДК 616-089.5-031.3:615.212-053.31

**О.О. Власов, Н.Л. Соснина**Дитяча міська клінічна лікарня №3  
ім. проф. М.Ф. Руднева  
(м. Дніпропетровськ, Україна)**ІНТРА- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ  
ЗНЕБОЛЮВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ  
З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ****Ключові слова:** післяопераційна епідуральна анестезія, новонароджені.**Резюме.** Вивчені інтра- та післяопераційне знеболювання у 81 новонародженого, прооперованого з приводу вроджених вад розвитку. Проводилась тотальна внутрішньовенна анестезія і продовжена епідуральна анестезія на основі лідокаїну, наропіну, бупівакаїну. Оцінка больового синдрому проводилась за шкалою N-PASS. Оцінюючи інтра- та післяопераційне знеболення, слід зазначити, що всі вони були адекватні й можуть бути застосовані в неонатальній анестезіології.**Актуальність теми**

За останні десять років значно підвищилась безпечність анестезії у дітей. Цей факт обумовлено досягненнями у розвитку таких її адекватних схем, як різноманітні варіанти тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВА), інгаляційної анестезії, регіонарної анестезії, за допомогою яких втілюється у життя концепція багатфункціонального загального знеболення.

Нині вже накопичено великий досвід щодо застосування регіонарних методів анестезії у дітей раннього та старшого віку. Вони посіли провідне місце в педіатричній анестезіології. Однак у новонароджених ці методи стали використовуватись лише протягом останніх 8-10 років. Широке застосування епідурального блоку в немовлят стало можливим завдяки розробці техніки каудального доступу і введення катетера в епідуральний простір. Особливим розділом неонатальної анестезіології та інтенсивної терапії є проведення у новонароджених якісного лікування болю. Оцінка ступеня виразності болю є невід'ємною частиною знеболюючої терапії.

**Мета дослідження** – вивчити особливості проведення інтра- та післяопераційного знеболення у новонароджених, яких було прооперовано з приводу вроджених вад розвитку та хірургічної інфекції.

**Матеріали і методи**

Робота базується на вивченні проведення ін-

тра- та післяопераційного знеболення у 81 новонароджених, яких було прооперовано з приводу вроджених вад розвитку та хірургічної інфекції. Всі діти поступили до відділення хірургії новонароджених Дитячої міської клінічної лікарні №3 ім. проф. Руднева, м. Дніпропетровськ з пологових будинків міста Дніпропетровська (80,0%), а також з педіатричних та неонатальних стаціонарів області (20,0%). Немовлятам у 96% випадків було проведено попередню передопераційну підготовку у відділенні реанімації для новонароджених, де у 100% випадків їм продовжували також і післяопераційну терапію.

У всіх новонароджених перед операцією була проведена стандартна премедикація, а інтраопераційний медикаментозний сон підтримувався з використанням оксібутирату натрія (100 мг/кг).

Епідуральний простір пунктувався каудальним доступом катетером на голці розміром G 19–21 фірми Braun (Німеччина), через який заводився епідуральний рентгенконтрастний катетер.

Вибір локальних анестетиків та анальгетиків, а також їх доз визначався відповідно до прийнятих міжнародних стандартів для цієї вікової категорії. Дозування місцевих анестетиків було оптимальним, дозволяло підтримувати адекватну анестезію інтраопераційно та продовжувати якісне знеболення в післяопераційному періоді (табл. 1).

Слід зазначити, що лідокаїн та наропін у післяопераційному періоді вводився безперервно

**Таблиця 1****Таксономія когнітивної поведінки**

Група	Назва групи	Інтраопераційно	Післяопераційно
1.	ТВА	Фентаніл 20-50мкг/кг	Морфін 0,1 мг/кг
2.	Лідокаїн	5-7мг/кг	2-3 мг/кг/год
3.	Бупівакаїн (маркаїн)	2мг/кг	0,8-1мг/кг
4.	Наропін	2мг/кг	0,2мг/кг/год

зі швидкістю 0,1-0,2 мл/кг/год. та 0,2 мл/кг/год. відповідно. Бупівакаїн надходив в епідуральний простір болюсно. Ми помітили, що немає переваг між фракційним введенням бупівакаїну та його постійним надходженням через епідуральний катетер за допомогою перфузора. Для центральної аналгезії ми використовували фентаніл за стандартною методикою для його введення.

Перед операцією (1 етап), інтраопераційно (2, 3, 4 етапи) і у відділенні інтенсивної терапії (5, 6 етапи – через 6 та 24 години) проводилось моніторування АТ, ЧСС. В артеріозірованій крові визначались показники кислотно-лужного балансу, глюкози. Проводилось вимірювання ЕКГ. Усім дітям під час анестезії та в післяопераційному періоді проводилась штучна вентиляція легень апаратом «Beag-750 та 2001».

### Результати та обговорення

Однією з головних умов ведення післяопераційного періоду в новонароджених є забезпечення якісного лікування болю. Рівень блокування ноцицептивних імпульсів, що надходять з оперованого органу, не є важливим у даному випадку, головне – щоб цей блок був адекватним і в організмі малюка не розвивались зміни рефлексів, пошкоджуюче запалення, активація стресових реакцій.

Наші дослідження були присвячені особливостям застосування центральних (морфіну, фентанілу) та регіонарних методів аналгезії (епідуральний сенсорний блок) у новонароджених. Оцінка болю серед цього контингенту дітей проводилась за допомогою шкали N-PASS, за допо-

могою якої реєструвались ступінь седатції та інтенсивність болю, оцінені у балах.

Введення морфіну в післяопераційному періоді в дозі 0,1 мг/кг (до 3-4 разів на добу) забезпечувало надійне та безпечне знеболення. Проте, значне пригнічення центральної нервової системи і особливо дихального центру призводило до неминучої тривалої штучної вентиляції легень. За рівнем седатції всіх новонароджених було оцінено майже максимальним балом (середній показник становив  $8,3 \pm 0,14$  балів), що відповідало рівню «глибокої седатції». Біль у даному випадку був відсутнім, про що свідчили стабільні показники ЧСС, АТ, SaO<sub>2</sub>. Подовжена епідуральна анестезія у новонароджених будь-якого гестаційного віку забезпечувала адекватну післяопераційну аналгезію на всіх сегментах її виконання.

Особливістю введення лідокаїну, бупівакаїну або наропіну епідурально є те, що на фоні повного блоку сенсорної чутливості у новонароджених зберігається рухова активність нижніх кінцівок, яка може імітувати неякісне знеболення згідно шкали N-PASS. Тому показники шкали необхідно співвідносити з іншими показниками, що характеризують біль – ЧСС, АТ, SaO<sub>2</sub>, рівень глюкози крові. При пролонгованій епідуральній аналгезії оцінка больових відчуттів за використаною шкалою повинна бути більше орієнтована на міміку обличчя, загальний стан новонародженого та його емоційну лабільність.

Слід зазначити, що клінічний перебіг анестезії у 64 немовлят був гладким, що свідчило про задовільний анальгетичний блок та відсутність побіч-

Таблиця 2

### Показники гемодинамики и КЛР в інтра- та післяопераційному періоді у новонароджених

Показники	Етапи					
	1	2	3	4	5	6
ЧСС в 1 мин.	125,81±10,30	133,27±6,62	131,72±12,81	125,36±13,79	123,45±10,32	124,90±10,11
АТсiст.мм.рт.ст.	77,27±10,50	73,81±8,84	74,90±7,68	74,27±10,64	79,54±11,82	79,18±10,12
АТ діаст. мм.рт.ст	47,18±7,66	44,45±8,12	46,36±6,71	46,18±7,22	47,18±6,23	47,27±6,06
АТср. мм.рт.ст.	61,81±11,77	57,54±7,98	58,90±6,59	59,54±11,00	61,42±10,64	56,45±7,90
pO <sub>2</sub> мм.рт.ст.	59,27±7,76	60,12±3,65	61,57±8,12	62,91±17,00	60,35±9,13	63,17±8,54
pCO <sub>2</sub> мм.рт.ст	38,11±5,64	38,76±4,56	40,48±5,62	41,76±6,64	40,82±4,53	39,41±5,47
РН	7,37±0,05	7,37±0,06	7,37±0,06	7,37±0,08	7,36±0,08	7,34±0,05
BE	-1,29±2,16	-1,31±1,86	-1,43±2,01	-1,48±3,89	-0,52±3,79	-1,85±1,73
Глюкоза (ммоль/л)	4,15±0,79	4,23±0,42	4,03±0,23	3,95±0,83	4,05±0,64	-1,85±1,73

них ефектів самого анестетика. Як бачимо з табл. 2, на етапі операції ми спостерігали деяке зниження показників артеріального тиску ( $p > 0,05$ ), який легко коригувався швидкістю інфузійного

введення розчинів. Але в післяопераційному періоді зниження дози анестетика у два рази швидко приводило до стабілізації показників гемодинамики.

**Висновки**

Таким чином, оцінюючи проведені методи інтра- та післяопераційного знеболення, слід зазначити, що всі вони адекватні та можуть бути успішно застосованими у немовлят під час та після хірургічного лікування вроджених вад розвитку. Також необхідно враховувати особливості їх технічного виконання, фармакодинаміку, фармакокінетику застосованих центральних та локальних анестетиків, можливі ускладнення. Важливим фактором успіху в проведенні знеболення є якісна передопераційна підготовка, яка дозволить відновити гомеостаз новонародженої

дитини, якому властиві швидкі зміни.

Також слід зазначити, що проведена подовжена епідуральна анестезія забезпечувала під час хірургічної агресії стабільну гемодинаміку, стійкі показники водно-електролітного, кислотно-лужного обмінів та не мала значного впливу на біоелектричну активність серця. Це відзначалося як під час оперативного втручання, так і в післяопераційному періоді. Це дозволило рекомендувати вище наведену методику до застосування з метою забезпечення адекватного антиноцицептивного захисту новонароджених дітей під час оперативного втручання.

**Література**

1. Cote C.J. A Practice of Anesthesia for Infants and Children / C.J.Cote, I.D.Todres, J.F. Ryan W.B. – Saunders Company, 2001. – P. 636–675, P.653.
2. Hansen T.G. Pharmacokinetics and clinical efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion in children / T.G.Hansen, K.F.Ilett, S.I.Lim // Br. J. Anaest. – 2000. – 85. – P. 347–353.
3. Айзенберг В.Л. Регионарная анестезия у детей / В.Л. Айзенберг, Л.Е. Цыпин. – М.,2001.

**ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ  
ОБЕЗБОЛИВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ  
С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ**

*А.А. Власов, Н.Л. Соснина*

Детская городская клиническая больница №3  
им. проф. М.Ф. Руднева  
(г. Днепропетровск, Украина)

**Резюме.** Изучено интра- и послеоперационное обезболивание у 81 новорождённого, прооперированного по поводу врождённых пороков развития. Проводилась тотальная внутривенная анестезия и продлённая эпидуральная анестезия на основе лидокаина, наропина, бупивакаина. Оценка болевого синдрома проводилась по шкале N-PASS. Оценивая интра- и послеоперационное обезболивание, следует отметить, что все они были адекватны и могут быть применены в неонатальной анестезиологии.

**Ключевые слова:** послеоперационная эпидуральная анестезия, новорождённые.

**INTRA- AND POSTOPERATIVE ANALGESIA  
OF NEWBORNS WITH CONGENITAL  
MALFORMATIONS**

*A.A. Vlasov, N.L. Sosnina*

Children's City Clinical Hospital № 3. In honor  
of prof. M. F. Rudnev  
(Dnepropetrovsk, Ukraine)

**Summary.** A study of intra-and postoperative analgesia in 81 newborn operated on congenital malformations. was carried out and extended epidural anesthesia on the basis of lidocain, naropin, bupivacaine. Assessment of pain was carried out on a scale of N-PASS. Assessing the intra-and postoperative analgesia, it should be noted that they were adequate and can be used in neonatal anesthesia.

**Keywords:** Postoperative epidural anesthesia, newborn.

*Рецензент: Завідувач кафедри анестезіології  
та реаніматології  
Тульського госуніверситету,  
д.м.н., професор Кіреев С.С.*

УДК: 616.12-007.2-089:616.61-007.21:616-78

## АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ РЕАНІМАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПІСЛЯ КОРЕКЦІЇ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ З ЕКСТРАКАРДІАЛЬНИМИ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ

*Р.В. Калашнікова, Н.М. Руденко,  
В.О. Галаган, І.М. Ємець*ДУ «Науково-практичний медичний центр  
дитячої кардіології та кардіохірургії  
МОЗ України»  
(м. Київ, Україна)**Ключові слова:** вроджена вада серця, новонароджені, екстракардіальна патологія, медико-генетичне консультування.**Резюме.** Проаналізовано особливості перебігу реанімаційного періоду після корекції ВВС у 39 новонароджених з екстракардіальною патологією. Дослідження показало, що новонароджені з генетичною патологією складають групу високого ризику для хірургічного лікування ВВС. Урахування всіх анатомо-фізіологічних особливостей екстракардіальних вад є важливою передумовою ефективного хірургічного лікування ВВС у новонароджених, що дозволить спрогнозувати, попередити та зменшити кількість ускладнень в післяопераційному періоді.**Вступ**

Найпоширенішими вродженими аномаліями у дітей є вроджені вади серця (ВВС), які зустрічаються з частотою 5–10 випадків на 1000 немовлят, що народилися живими [1]. Асоційовані з екстракардіальними аномаліями розвитку вади серця складають 25–30% від всієї кількості дітей із ВВС [2,3,4,6,7]. Протоколи кардіохірургічної корекції у таких пацієнтів не відрізняються від аналогічних у хворих без позасерцевих аномалій, однак пацієнти з ВВС і супутніми екстракардіальними аномаліями розвитку складають значну групу ризику для розвитку специфічних ускладнень і летального наслідку на всіх етапах госпітального періоду, що зумовлене анатомічними особливостями вади серця та екстракардіальної аномалії. Враховуючи сучасний розвиток дитячої кардіохірургії і кардіоанестезіології, який дозволяє виправляти найскладніші ВВС вже в перші години життя, до вище наведених анатомічних особливостей, на нашу думку, треба додати і віковий чинник – період новонародженості [3,5,6,8].

**Мета роботи** – проаналізувати перебіг реанімаційного періоду після корекції ВВС у новонароджених з екстракардіальною патологією.

**Матеріал і методи дослідження**

Клінічний матеріал дослідження склали 39 новонароджених з екстракардіальними аномаліями розвитку, які становили 9,4% від всіх

(n=414) пацієнтів з екстракардіальною патологією, які пройшли хірургічне лікування ВВС в ДУ «НПМЦДКК» в період з 2007 р. по 2011 р.

На момент операції медіана віку пацієнтів досліджуваної групи склала 0,3 місяці (від 0,03 до 0,9). Медіана ваги склала 3,1 кг (від 1,7 до 4,5). Пацієнтів чоловічої статі було 68%, а жіночої – 32%.

Всім пацієнтам на різних етапах госпітального періоду проводилися загальноклінічні, фізикальні, лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Спеціальні методи дослідження екстракардіальних аномалій включали: діагностику дизморфічних особливостей, ультразвукове обстеження головного мозку і внутрішніх органів, радіологічні методи дослідження головного мозку і внутрішніх органів, медико-генетичне консультування та молекулярно-генетичні методи дослідження. Медико-генетичне консультування проводилось на різних госпітальних етапах всім дітям обох груп і членам їх родин. Воно здійснювалось на базі Медико-генетичного центру Національної спеціалізованої дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України та стаціонарних підрозділів НПМЦДКК з використанням синдромального підходу у кожному конкретному випадку ВВС. За показами, які визначалися лікарем-генетиком, пацієнтам виконували цитогенетичне дослідження, у т.ч. з використанням молекулярно-цитогенетичного методу (FISH).



Усі види хірургічної корекції було проведено у відповідності до протоколів кардіохірургічного лікування, незалежно від типу генетичного синдрому.

Для статистичної обробки даних були використані непараметричні методи оцінки відмінностей між вибірками, представлені в пакеті SPSS Statistics 14.0.

### Результати та їх обговорення

Вроджені вади серця у новонароджених були представлені широким спектром аномалій, а саме: коарктацією аорти – 7 (1,7%), коарктацією аорти з надклапанним стенозом аорти та стенозом клапана легеневої артерії – 1(0,24%), коарктацією аорти з атріовентрикулярною комунікацією – 1(0,24%), коарктацією аорти з дефектом міжшлуночкової перетинки – 1(0,24%), коарктацією аорти з транспозицією магістральних судин – 1(0,24%), переривом дуги аорти – 2(0,5%), атрезією легеневої артерії – 5(1,2%), стенозом клапана легеневої артерії – 1(0,24%), загальним шлуночком серця – 1(0,24%), загальним шлуночком серця з атрезією легеневої артерії – 1(0,24%), тотальним аномальним дренажем легеневих вен – 4(1%), транспозицією магістральних судин – 1(0,24%), тетрадою Фалло – 7(1,7%), загальним артеріальним стовбуром – 3(0,72%), дефектом міжшлуночкової перетинки – 2(0,5%), стенозом аортального клапану – 1(0,24%). Таким чином, з 39 новонароджених складні ВВС (разом з дуктусзалежними вадами) мали 82,0% (n=32) немовлят. У 92,0% (n=35) дітей було діагностовано критичні ВВС, після чого хворим була проведена корекція вади серця в ургентному порядку. Первинна радикальна корекція вади проведена 44,0% (n=17) пацієнтам, з них 65,0% (n=11) операцій виконані в умовах штучного кровообігу. Паліативна гемодинамічна корекція вади виконана у більшості 56,0% (n=22) пацієнтів, з них 45,0% (n=9) операцій були ендovasкулярними втручаннями. Усі види корекції було проведено у відповідності до протоколів кардіохірургічного лікування, незалежно від типу генетичного синдрому.

Позасерцеві аномалії розвитку в новонароджених були представлені у 51,0% (n=19) випадків великими екстракардіальними вадами, з яких найбільш поширеними були аномалії сечовивідної системи (підковоподібна нирка, агенезія нирки, урогенітальний синус, гемангіома сечового міхура), вади шлунково-кишкового тракту (стеноз кишечника, аномалії

жовчовивідних шляхів, незавершений поворот кишечника), вади розвитку дихальної системи (трахеальний бронх та агенезія легені), вади розвитку ЦНС (аномалія Денді-Уокера, мікроцефалія, полімікрогерія), кістково-м'язової (воронкоподібна грудна клітина, розщеплення м'якого і твердого піднебіння, розщеплення піднебіння і губи, клиновидні та метеликоподібні хребці, полідактилія, аплазія та подвоєння пальців, вальгусна деформація стопи, пахова та пупкова кили).

У деяких пацієнтів ми спостерігали комплекс з декількох екстракардіальних аномалій, тому загальна кількість виявлених великих аномалій перевищує кількість пацієнтів.

У чотирьох пацієнтів клінічно не було діагностовано екстракардіальних вад розвитку, але вони були виявлені під час аутопсії: підковоподібна нирка, аномалії розвитку жовчовивідних протоків, стенози тонкого кишечника, гемангіома сечового міхура.

У інших новонароджених ми спостерігали малі аномалії розвитку (три та більше стигм дизембріогенезу).

Після встановлення синдромальних форм ВВС, хромосомна патологія серед новонароджених склала 39,0% (n=15). Вона була представлена синдромами кількісних перебудов соматичних хромосом (моносомією 21 хромосоми – 2,6%, трисомією 21 хромосоми – 5,1%, мікроделецією 22 хромосоми – 23,0%, мікроделецією 7 хромосоми – 5,1% і синдромом Шерешевського – 2,6%). Нехромосомна патологія склала 13,0% (n=5) випадків і була представлена синдромами: П'єра-Робена – в одному випадку, гетеротаксії – у двох випадках, Гольденхара та Пруне-Бела – по одному спостереженню. Синдром недиференційованих множинних вроджених вад розвитку склав 49,0% (n=19) випадків.

Реанімаційний період після корекції ВВС у новонароджених пацієнтів з екстракардіальними аномаліями розвитку відрізнявся високим відсотком захворюваності і смертності. Медіана часу лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) склала 12 діб (від 1 до 210). У перебуванні більше 10 діб у ВІТ мали потребу 56,4% (n=22) пацієнтів. Медіана часу штучної вентиляції легенів (ШВЛ) в цій групі пацієнтів склала 72 години (від 0 до 5040 годин). У ШВЛ більш ніж 72 години мали потребу 36,0% (n=14) пацієнтів. Інотропну підтримку (допмін та/або добутамін) отримували 84,0% (n=33) дитини, а інотропну підтримку більше 72 годин 62,0% (n=24) пацієнтів.

Ускладнений перебіг післяопераційного періоду відмічали у 84,6% (n=33) хворих. Найбільш поширеними ускладненнями були серцево-судинна недостатність – 38,4%, сепсис – 20,5%, дихальна недостатність – 18,0%, пневмонія – 15,4%, а також ураження центральної нервової системи, розлади ентерального годування, коагулопатії.

Летальність серед новонароджених пацієнтів склала 46,0% (n=18). Після ендovasкулярних процедур померло 28,0% (n=5) новонароджених, а після хірургічних втручань – 72,0% (n=13). З 18 померлих новонароджених 39,0% пацієнтів перебували у ВІТ більше 30 діб.

У 6 померлих дітей екстракардіальні аномалії розвитку стали безпосередньою причиною ускладнень, що призвели до смерті. Так, гостра ниркова недостатність розвинулася у двох дітей з вадами розвитку нирок (агенезія нирки, підковоподібна нирка). Дитина з трахеальним бронхом і розщепленням піднебіння померла від сепсису, що розвинувся на тлі аспіраційної пневмонії. Від гострої печінкової недостатності померло двоє пацієнтів з атрезією жовчних протоків; у хворого з незавершеним поворотом кишечника розвинувся некротичний ентероколіт ІV ступеню з перфорацією товстої кишки та перитонітом. Одна дитина з множинними стенозами кишечника померла від сепсису на тлі кишкової непрохідності. Поліорганна недостатність, що розвинулася на тлі синдрому десемінованого внутрішньосудинного згортання крові, який спонукала кровотеча з гемангіоми сечового міхура, стала причиною смерті ще одного немовляти.

Таким чином, наше дослідження показало, що новонароджені пацієнти з генетичною патологією складають групу високого ризику для хірургічного лікування ВВС. Це зумовлено наступними чинниками:

- Складними ВВС у більш ніж 80% випадків, які практично у всіх цих немовлят були критичними і вимагали невідкладної кардіохірургічної допомоги (протягом перших годин після госпіталізації).

- Найчастіше у новонароджених з ВВС діагностували генетичні синдроми недиференційованих МВВР, мікрodelеції 22q11.2 і гетеротаксії, які відрізнялися складною верифікацією та найбільш ускладненим післяопераційним перебігом.

Необхідність у терміновій хірургічній допомозі у цієї групи пацієнтів не залишає достатнього часу на виявлення екстракардіальних аномалій і остаточну діагностику генетичної патології, що зумовлює відсутність специфічного лікування з урахуванням конкретного синдрому. Яскравим прикладом є пацієнти з патологією розвитку жовчовивідних протоків.

- Власне періодом новонародженості. Велика кількість ускладнень (більше 80%) в цій групі пацієнтів, не пов'язаних безпосередньо з хірургією, зумовлені анатомо-фізіологічними особливостями новонароджених. Ці особливості включають функціональний стан міокарду і його чутливість до дії інотропних препаратів, легеневу гіпертензію новонароджених і схильність до розвитку РДС. Особливе місце займають вікова недостатність усіх видів імунітету і стан первинного імунodefіциту при деяких синдромах, а також функція нирок, шлунково-кишкового тракту, обміну електролітів тощо.

- Високий рівень захворюваності та тривалий період лікування у ВІТ сприяє високому рівню летальності – 46%. Так, всі пацієнти, які лікувалися в ВІТ більше 30 діб, померли внаслідок розвитку нозокоміальної інфекції (сепсис, пневмонія).

## Висновки

1. Урахування всіх анатомо-фізіологічних особливостей екстракардіальних вад є важливою передумовою ефективного хірургічного лікування ВВС у новонароджених, яке дозволить спрогнозувати, попередити та зменшити кількість виникнення ускладнень в післяопераційному періоді.

2. Враховуючи особливості реанімаційного періоду (перебіг, захворюваність, летальність), ми вважаємо, що у новонароджених дітей зі складними ВВС, що вимагають невідкладної хірургічної допомоги, та екстракардіальними аномаліями розвитку слід обговорювати питання про доцільність початку надання кардіохірургічної допомоги. При цьому тактика на користь консервативного ведення таких пацієнтів повинна безпосередньо залежати від кількості й складності позасерцевих вад розвитку.

## Література

1. Книшов Г. В. Стан і перспективи кардіохірургії в Україні / Г.В. Книшов // Серцево-судинна хірургія: щорічн. наук. праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. – К., 2003. – Вип. 11. – С. 3–10.
2. Галаган В. О. Медико-генетичне консультування новонароджених з вродженими вадами серцево-судинної системи: популяційна частота, чинники ризику їх виникнення / В. О. Галаган // Медичні перспективи. – 2003. – Т. VIII, № 4. – С. 85–89.

3. Новый підхід до кардіохірургічного лікування складних критичних ВВС в перші години після народження / І. М. Ємець, К. С. Часовський, О. М. Федевич [та ін.] // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. Вип.18. Серцево-судинна хірургія. – К., 2010. – С. 3–10.

4. Genetics of congenital heart diseases in syndromic and non-syndromic patients: new advances and clinical implications / G. Piacentinia, C. Digilib, A. Sarkozyc // J. Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 8. – № 1. – P. 311–312.

5. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome / S. B. Freeman, L. F. Taft, K. J. Dooley [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 80. – P. 213–217.

6. Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Implications / Bruno Bissonnette, Igor Luginbuehl, Bruno Marciniak, Bernard Dalens – N. Y. : McGraw-Hill Professional, 2006. – 900

7. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults / ed. Hugh Allen. – 7th ed. – 2008.

8. A population-based study of extra-cardiac anomalies in children with congenital cardiac malformations / Leif Eskedal, Petter Hagemo, Anne Eskild [et al.] // Cardiol. Young. – 2004. – Vol. 14. – P. 600–607.

9. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective / A. Rosano, L. D. Botto, B. Botting [et al.] // J. Epid. Com. Health. – 2000. – Vol. 54. – P. 660–666.

**АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ РЕАНИМАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЁННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫМИ АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ**

*Р.В. Калашниква, Н.М. Руденко, В.О. Галаган, И.М. Емець*

**ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины»  
(г. Киев, Украина)**

**Резюме.** Проанализировано особенности течения реанимационного периода после коррекции ВПС у 39 новорождённых с экстракардиальной патологией. Исследование показало, что новорождённые с генетической патологией составляют группу высокого риска для хирургического лечения ВПС. Своевременная комплексная диагностика экстракардиальных пороков развития является важным условием эффективного хирургического лечения ВПС у новорождённых, позволяющая спрогнозировать и уменьшить количество осложнений в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** врожденный порок сердца, новорожденные, экстракардиальная патология, медико-генетическое консультирование.

**ANALYSIS OF THE REANIMATION PERIOD AFTER CORRECTION OF CONGENITAL HEART DEFECTS NEONATAL PATIENTS WITH NONCARDIAC ANOMALIES OF DEVELOPMENT**

*R.V. Kalashnikova, N.M. Rudenko, V.O. Galagan, I.M. Yemets*

**Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery  
(Kiev, Ukraine)**

**Summary.** An analysis of the current intensiv care period after surgical treatment of congenital heart defects in 39 infants with extra cardiac pathology. Research has shown that infants with genetic disorders are at high risk for surgical treatment of congenital heart defects. Timely and comprehensive diagnosis of extra cardiac pathology is an important prerequisite for effective treatment congenital heart defects.

**Keywords:** congenital heart defects, infants, extra cardiac pathology, genetic consultation.

*Рецензент: Професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика  
д.м.н., професор Горбатюк О.М.*

УДК: 616.34-089.86-003.96-053.2-089

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ИСКУССТВЕННЫМИ КИШЕЧНЫМИ СВИЦАМИ

А.А. Лосев, И.Р. Диланян,  
Н.В. Сиволап, Д.А. Самофалов,  
А.В. Коссей, И.С. Белестов,  
Н.Р. Гаврилишен, Ю.Е. Качковский,  
В.В. Горелик

Одесский национальный медицинский  
университет МЗ Украины,  
Одесская областная клиническая больница  
(г.Одесса, Украина)

**Ключевые слова:** кишечный свищ,  
новорождённый ребёнок, стомирование.

**Резюме.** На основании анализа результатов лечения 92 новорождённых с использованием кишечных стом в Одесской областной детской клинической больнице выявлены наиболее частые осложнения стомирования, обобщены меры профилактики данных осложнений и их лечения.

**Актуальность**

В связи с увеличением количества оперативных вмешательств на кишечнике у новорождённых все больше внимания уделяется вопросам кишечного стомирования. Это связано с тем, что одновременно существуют как явные преимущества коло- и энтеростомии, так и выраженные недостатки данной операции, вплоть до возникновения жизнеугрожающих осложнений. В то же время, выполнить некоторые операции без этапа стомирования не представляется возможным [1,6]. В связи с сохраняющимися до настоящего времени противоречивыми взглядами на данную проблему остаются актуальными вопросы показаний и методики наложения кишечных стом, ухода за ними, выбора сроков закрытия коло- и энтеростом, а также профилактики и лечения осложнений стомирования [2,4,5,6].

**Цель исследования**

На основании собственных наблюдений проанализировать результаты лечения новорождённых с использованием кишечных стом. Обобщить показания к их наложению, срокам закрытия, а также разработать методы профилактики и лечения осложнений.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 92 новорождённых с хирургическими заболеваниями, потребовавшими наложения коло- или энтеростомы в ургентном и плановом порядке, находившихся на лечении в Одесской областной детской клинической больнице с 2006 по 2012 годы.

За исследуемый период распределение больных по нозологическим формам и видам кишечных стом представлено в табл. 1.

**Таблица 1****Распределение больных по нозологическим формам и видам кишечных стом**

Вид стомы/ нозология	колостома		илеостома		еюностома		Т-обр. анастомоз	Всего
	конц.	разд.	конц.	разд.	конц.	разд.		
НЭК	10	8	8	6	1	5	-	38
В/у некроз тонкой кишки	-	-	1	2	-	2	-	5
Атрезия подвзд. кишки	-	-	1	2	-	-	4	7
Атрезия толстой кишки	2	1	1	-	-	-	1	5
Атрезия ануса и прямой кишки	5	23	-	-	-	-	-	28
Болезнь Гиршпрунга	3	4	-	-	-	-	-	7
Мекониевый илеус	-	-	-	2	-	-	-	2
Всего	20	32	15	12	1	7	5	92



Осложнения энтеро- и колостомии наблюдались у 18 больных (19,6%). Их можно разделить на местные и общие, которые встречались изолированно или в сочетании друг с другом. К местным осложнениям относились: стеноз стомы – 5 (5,4%), эвагинация слизистой – 3 (3,2%), некроз свободного края стомы – 3 (3,2%), ретракция кишки – 3 (3,2%), кровотечение из края выведенной кишки – 3 (3,2%), ущемление выведенной кишки в ране с развитием непроходимости – 1 (1,8%). Общие осложнения проявлялись в виде формирования спонтанных кишечных свищей при существующей энтеростоме – 3 (3,2%), кахексия – 2 (2,2%), формирование параколостомических инфильтратов в брюшной полости – 1 (1,8%), грибковый сепсис – 1 (1,8%).

### Результаты исследования и обсуждение

Показания к наложению стомы были urgentные – 74 случая (80,4%) и плановые – 18 случаев (19,6%). Плановое выведение кишечных стом применялось как первый этап оперативной коррекции пороков дистальных отделов толстой и прямой кишки – атрезия ануса и прямой кишки, болезнь Гиршпрунга с длиной зоной аганглиоза. В основном, в периоде новорожденности, использование искусственных кишечных свищей носило характер urgentных оперативных вмешательств. Непосредственными показаниями к стомированию в urgentном порядке были:

- выраженная разница диаметров приводящей и отводящей кишки при непроходимости кишечника (Т-образные анастомозы),
- некроз кишечной стенки при НЭК, тромбозе сосудов брыжейки, локальном завороте петли кишки при наличии перитонита;
- нарушение трофики и воспалительные изменения кишечной стенки при поздно диагностированной низкой кишечной непроходимости;
- подозрение на тотальную форму болезни Гиршпрунга, мекониевый илеус.

Методика наложения кишечных стом зависела от выявленной патологии, степени поражения кишечника (распространённость процесса, глубина патологических изменений кишки), состояния брюшной полости (перитонит, спаечный процесс) и уровня стомирования. При НЭКе, врожденной кишечной непроходимости, перитоните использовали раздельную энтеро- или колостомию, при этом приводящую и отводящую стому выводили на переднюю брюшную стенку вне

основного доступа и фиксировали двумя рядами швов. Свободный край приводящей кишки оставляли высотой не менее 1 см. Концевая кишечная стома выводилась при болезни Гиршпрунга, свищевых формах аноректальных пороков, низкой перфорации сигмовидной кишки. Для наложения концевой кишечной стомы использовали как основной оперативный доступ, так и контрапертуру на передней брюшной стенке, что определялось мобильностью брыжейки выводимой кишки. При мекониевом илеусе накладывали петлевую энтеростому по Микуличу.

Осложнения энтеростомии в наших наблюдениях были связаны со следующими причинами:

- техническими погрешностями оперативного вмешательства (неправильной оценкой кровоснабжения выводимой кишки, неадекватным по диаметру отверстием для стомы в передней брюшной стенке, излишней мобилизацией сосудов кишки, недостаточным гемостазом, повреждением стенки кишки при ее фиксации, натяжением брыжейки);

- степенью поражения кишки (перфорации, предперфорации, некроз стенки, истончение, трофические нарушения);

- общим соматическим состоянием ребенка (нестабильность гемодинамики, гипоксия, муковисцидоз, интоксикация).

Тактика при развившихся послеоперационных осложнениях зависела от характера осложнения.

При стенозе стомы начинали с консервативных мероприятий. Проводили бужирование зоны стеноза стомы поливинилхлоридным зондом, начиная с размера зонда, который пропускала стома. Оставляли зонд на сутки, отмывая кишку через него. На следующий день вводили зонд большего диаметра, ограничиваясь таким диаметром, который не травмировал кишку и не нарушал кровообращения в ее стенке. Таким образом уменьшить степень стеноза и избежать повторной операции удалось у 3-х больных.

Реконструкция стомы была проведена в 1-м случае при ущемлении кишки в ране с развитием непроходимости, у 1-го ребенка - в связи со стенозом стомы и развившимся вторичным мегаколоном и в 1-м случае – при некрозе свободного края кишки, её ретракцией и вторичным стенозом.

Для профилактики некроза свободного края стомы старались не использовать для выведения «сомнительную» в плане жизне-

способности кишку. Определяли жизнеспособность выводимой кишки на основании пульсации сосудов брыжейки и наличия кровотечения из среза кишки. Избегали излишней мобилизации выводимой кишки, предпочитая небольшое кровотечение из ее края полному обескровливанию. Кровотечение из стомированной кишки останавливали путём перевязки или точечной коагуляции кровоточащего сосуда при его визуализации, либо оборачиванием вокруг свободного края стомы полоски «Серджисела»- гемостатического материала из окисленной целлюлозы. Такая манипуляция позволяла быстро и эффективно остановить кровотечение и одновременно механически укрепляла выведенную кишку, способствуя профилактике ее «подсыхания». При этом кровотечение останавливалось в течение 10-15 секунд. При некрозе свободного края стомы в одном случае провели щадящую некрэктомию.

Течение послеоперационного периода определялось также уровнем наложения стомы. При высоких стомах выживаемость больных с еюностомами резко снижалась в связи с трудно купируемыми потерями жидкости, электролитов и белка. В связи с опасностью больших потерь собирали отделяемое из приводящей стомы и вводили его в проксимальный отдел – 3-е больных (3,3%). Для сбора химуса пользовались катетером Фоллея, соответствующего просвету кишки диаметра. Фиксировали катетер в кишке путем раздувания баллона, что одновременно исключало потери из кишки помимо катетера. В отводящую кишку также вводили катетер Фоллея и аналогично фиксировали. Химус, собираемый из приводящей кишки, вводили в отводящую с помощью инфузомата методом постоянной инфузии. Это являлось эквивалентом нормального энтерального питания, в отличие от болюсного введения химуса, при котором наблюдалась сниженная толерантность к энтеральной нагрузке (частый жидкий стул с непереваренными включениями, отсутствие положительной динамики веса). Метод введения химуса в отводящую кишку явился одновременно и профилактикой развития гипопроteinемии, кахексии, и тренировкой отводящей кишки для последующих реконструктивных операций. Использование гидролизированных смесей (Альфаре, Фрисопеп) позволяло ограничить или исключить дополнительное введение ферментов с пищей. Сроки закрытия искусственных кишечных

свищей зависели от нескольких параметров: уровня стомы, характера хирургической патологии, общего состояния ребёнка, наличия или отсутствия явлений перитонита.

При высокой энтеростоме (еюностома, высокая илеостома), в связи с выраженными потерями химуса, а также высокой его агрессивностью по отношению к коже передней брюшной стенки (формирование мацераций, язв, гипергрануляций), закрытие стом проводили после купирования явлений перитонита и восстановления перистальтики (13–16 сутки) – 6 больных (8,3%). При этом риск несостоятельности анастомоза был довольно высок, т.к. такие дети обычно находились в состоянии гипопроteinемии, гиповитаминоза, гипотрофии. В связи с этим, для укрепления анастомоза пользовались лоскутом Серджисела (2 (2,6%)), который накладывали циркулярно без дополнительной фиксации к кишке (самостоятельная фиксация материала к раневой поверхности происходила быстро и надежно).

При низких энтеростомах (терминальный отдел подвздошной кишки) формировался более густой стул; выраженных потерь белка, электролитов, ферментов с химусом не было. Это позволяло выписать больного из стационара, а через 2–3 месяца после первичной операции проводили закрытие стомы. Кроме того, данные сроки зависели от веса ребенка, выраженности первичного патологического процесса в брюшной полости, наличия или отсутствия сопутствующей патологии.

При толстокишечных стомах закрытие последних проводили после проведения реконструктивных операций в плановом порядке (аноректальные пороки) в общепринятые сроки, либо одновременно с реконструктивной операцией (атрезии толстой кишки, болезнь Гиршпрунга) при общем соматическом благополучии ребенка.

Энтеральное питание у стомированных больных начинали как можно раньше, при восстановлении пассажа по кишечнику. Не ждали полного исчезновения заброса желчи по зонду, начинали энтеральную нагрузку по уменьшению заброса и изменению его характера (более светлая желчь или желудочный сок, слегка окрашенная желчью). При этом начинали с введения кипяченой воды по 5–10 мл через зонд при открытом зонде. Если возвращалась вода в объёме равном или меньше вводимого, начинали закрывать зонд, открывая его непосредственно перед следую-

щим введением питья. Затем, при отсутствии нарастания заброса или его уменьшении, вводили смесь молока и воды 1:1, постепенно увеличивая дозу молока в смеси. Объём энтерального питания увеличивали постепенно по 1-2 мл на кормление в день. При необходимости добавляли ферментные препараты (креон, пангрол, дигестин). У маловесных детей и детей с недоношенностью 2-3 степени предпочитали введение гидролизированных и полугидролизированных смесей (Альфаре, Фрисопеп, Хипп гипоаллергенный), используя, в основном, полные гидролизаты.

### Выводы

1. Наиболее опасными осложнениями стомирования были: стеноз стомы – 5 (5,4%), эвагинация слизистой – 3 (3,2%), некроз свободного края стомы – 3 (3,2%), ретракция

### Література

1. Энтеро- и колостома в этапном лечении низкой кишечной непроходимости у новорождённых / В.В.Иванов, М.А.Аксельров, В.М.Аксельров [та ін.] // Детская хирургия. – 2006. – № 6. – С. 14–17.
2. Критерии для определения сроков закрытия энтеростом у новорожденных и детей первых месяцев жизни / Ф.Б.Попов, Т.К.Немилова, С.А.Караваяева, К.Д.Горелик // Детская хирургия. – 2004. – №6. – С. 10–12.
3. Dudrick S.J. Artificial nutritional support in patients with gastrointestinal fistulas / S.J. Dudrick, A.R. Maharaj, A.A. McKalvey // World J.Surg. – 1999. – Vol. 23, № 6. – P. 570–576.
4. Stoma complications: a multivariate analysis / J.C. Duchesne, Y.Z. Wang, S.L. Weintraub [et al.] // Am.Surg. – 2002. – Vol. 68, № 11. – P. 961–966.
5. A prospective audit of stomas-analysis of risk factors and complications and their management / P.J. Aurumugan, L. Bevan, L. Macdonald [et al.] // Colorect. Dis. – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. 49–52.
6. <http://www.astom.ru/ru/okazanie-reabilitatsionnoi-pomoshchi-detyam-so-stomoi-prichiny-vyvoda-stomyu-detei>.

### ДОСВІД ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗІ ШТУЧНИМИ КИШКОВИМИ НОРИЦЯМИ

*О.О. Лосев, І.Р. Діланян, Н.В. Сіволан,  
Д.О. Самофалов, О.В. Коссей, І.С. Белестов, Н.Р.  
Гаврілішен, Ю.Є. Качковський, В.В. Горелик*

Одеський національний медичний університет  
МОЗ України,  
Одеська обласна клінічна лікарня  
(м. Одеса, Україна)

**Резюме.** На підставі аналізу результатів лікування 92 новонароджених з використанням кишкових стом в Одеський обласній дитячій клінічній лікарні виявлені найчастіші ускладнення стомування, узагальнені заходи профілактики цих ускладнень та їх лікування.

**Ключові слова:** кишкова нориця, новонароджена дитина, стомування.

кишки – 3 (3,2%), кахексія – 2 (2,2%).

2. В профилактике указанных осложнений важную роль играют строгое соблюдение технических приёмов, а также объективная оценка сопутствующих местных и общих патологических процессов.

3. Правильное проведение энтерального питания в послеоперационном периоде, с использованием введения химуса непрерывным методом в отключенную кишку, снижает риск развития белково-энергетической недостаточности и осложнений при проведении отсроченных реконструктивных операций.

4. Сроки закрытия искусственных кишечных свищей зависят от уровня выведенной стомы, характера хирургической патологии, потребовавшей наложения стомы, общего состояния ребенка, состояния брюшной полости.

### THE EXPERIENCE OF TREATMENT OF NEWBORNS WITH ARTIFICIAL INTESTINAL FISTULAS

*O. Losev, I. Dilanyan, N. Sivolap, D. Samofalov,  
A. Kossey, v I. Belestov,  
N. Gavrilishen, Yu. Kachkovskiy, B. Gorelick*

Odessa National Medical University,  
Odessa Regional Pediatric Hospital  
(Odessa, Ukraine)

**Summary.** The most often complications of intestinal stomas, methods of their prophylaxis and treatment was generalized according to results of analyses of treatment of 92 newborns with intestinal stomas in Odessa.

**Keywords:** intestinal fistula, a newborn baby, stomirovanie.

*Рецензент: Професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика  
д.м.н., професор Горбатюк О.М.*

УДК 612.017+616-097

О.В. Бакун, О.А. Андрієць

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

## РІВЕНЬ АНТИОВАРІАЛЬНИХ АНТИТІЛ ЯК ПОКАЗНИК ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЯЄЧНИКІВ

**Ключові слова:** аутоімунний сальпінгоофорит, аутоімунні антитіла, запальний процес.**Резюме.** Робота присвячена вивченню аутоімунних антитіл у жінок репродуктивного віку з хронічним сальпінгоофоритом. Показано, що вивчення антиоваріальних антитіл має велике прогностичне значення в репродуктології.**Вступ**

Залежно від рівня гонадотропінів у крові розрізняють гіпо-, нормо-, і гіпергонадотропну форми оваріальної недостатності. Зниження рівня гонадотропінів у крові є проявом різних захворювань гіпофіза, гіпоталамуса та інших відділів центральної нервової системи. Гіпергонадотропна недостатність яєчників виникає в результаті первинного ураження яєчників. Найпоширенішою причиною порушення менструального циклу є нормогонадотропна недостатність яєчників, яка характеризується незмінним рівнем гонадотропінів у крові. При нормогонадотропній недостатності яєчників механізм позитивного зворотного зв'язку приблизно у 35% пацієнток не порушений, а присутня оваріальна недостатність, яка пов'язана з первинно-яєчниковими факторами призводить до втрати рецепторної чутливості. Одним з основних чинників, які призводять до розвитку первинно-яєчничкової недостатності, є аутоімунний оофорит. Він служить причиною розвитку гіпергонадотропної недостатності яєчників у 43,0–69,0% випадків, нормогонадотропної – у 19,2–31,5% випадків.

Аутоімунний оофорит (АО) – це складна багатофакторна нозологічна форма оваріальної недостатності. За статистичними даними, близько 20,0% клінічних досліджень АО обумовлені високим інфекційним індексом.

АО як причина первинної яєчничкової недостатності, становить 43–69% при гіпергонадотропній гіпофункції, при нормогонадотропній – 19,2–31,5% [1,3,4]. За даними літератури [5], у 22,3% у жінок з хронічними сальпінгоофоритом формується оваріальна недостатність з наявністю циркулюючих і фіксуємих антиоваріальних антитіл. На сьогоднішній день немає єдиного патогенезу АО. Тривалий час формування АО пов'язували з розвитком полігландулярного аутоімунного синдрому. Відзначено часте поєднання (до

50%) аутоімунного процесу в яєчниках з аутоімунним тиреоїдитом, недостатністю кори надниркових залоз тощо. Ця особливість, на думку вчених, вказує на загальні механізми аутоімунних процесів [1,2].

**Метою даної роботи** було дослідити рівень антиоваріальних антитіл у здорових жінок і жінок, які мають хронічний оофорит.

**Матеріал і методи дослідження**

Нами обстежено 40 жінок репродуктивного віку, яких розподілили на дві групи: I – основна група – 30 жінок репродуктивного віку, у яких виявлено хронічний оофорит в періоді загострення або за клініко-анамнестичними даними. II – контрольна група – 10 репродуктивно здорових жінок, які народжували.

Визначення антиоваріальних антитіл проводили за допомогою імуноферментного аналізу (набори фірми Bioserv Ovari-Antibody-ELISA) для визначення в сироватці крові антитіл спрямованих проти оваріальних антигенів. Одночасно з визначенням антиоваріальних антитіл, досліджували гормональний гомеостаз, показники неспецифічного та специфічного імунного захисту. Проводили бактеріологічне і бактеріоскопічне дослідження, УЗД органів малого тазу.

Статистичну обробку проводили за допомогою програмного пакета STATISTICA-5,5 A (StatSoft.Inc., США). Достовірність різниці ( $p < 0,05$ ) визначили з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати досліджень та їх обговорення**

Результати дослідження показали, що у жінок репродуктивного віку, які мали хронічний сальпінгоофорит, рівень антиоваріальних антитіл склав  $86,6 \pm 4,7$  Од/мл (26 жінок), в іншій клінічній групі –  $6,7 \pm 0,8$  Од/мл (8 жінок).



Хронічні запальні захворювання яєчників у жінок репродуктивного віку спровокували утворення антиоваріальних антитіл в період загострення у 45,7% обстежених, на стадії клінічно-лабораторного обстеження – у 23,7% пацієток з формуванням оваріальної недостатності.

У розвитку аутоімунного оофориту етіопа-

тогенетичними факторами були: тривалість захворювання більше 5 років, мікст форми з переважанням хламідійно-гонорейного інфікування в поєднанні з *Corynebacterium*, *Neisseria Enterobacteriaceae*.

Значне переважання кількості жінок, які хворіли на хронічний сальпінгофорит в основній групі, свідчить про можливість ви-

Таблиця 1

## Показники запального процесу в обстежених жінок (M ± m)

Анамнестичні дані		Основна група, n=30		Контрольна група, n=10	
		абс.	%	абс.	%
Хронічний сальпінгофорит		22	73,3,0±3,7	2	20,0±1,2*
TORCH-інфекції	Вірус простого герпесу	16	53,3±1,2	-	-
	цитомегаловірус	10	33,3,0±0,9	1	10,0±0,1*
	хламідія	11	36,6±0,9	-	-
	уреаплазма	4	13,3±0,8	-	-
	мікоплазма	-	-	-	-
	токсоплазма	15	50,0±0,9	1	10,0±0,1*
	трихомонада	-	-	-	-
Гриби роду <i>Candida</i>		12	40,0±2,3	1	10,0±0,1

Примітка: \* –  $p < 0,05$

никнення аутоімунного сальпінгоофориту в даній групі пацієток.

В результаті досліджень, встановлено залежність між утворенням циркулюючих антиоваріальних антитіл і тривалістю запального процесу.

Аналіз анамнестичних даних пацієток основної та контрольної групи показав наступне: середній вік пацієток основної групи склав  $33,0 \pm 0,6$  року, контрольної –  $32,0 \pm 0,8$  року ( $p > 0,05$ ).

В основній групі кількість пацієток, які вагітніли, всього 70,0%, з них, 50,0% склали пацієтки, які мали одну або дві вагітності та 20,0% - пацієтки, які мали три вагітності й більше. У свою чергу, в контрольній групі ці ж показники склали: всього пацієток, які вагітніли – 100,0%, з них мали одну або дві вагітності – 70,0%, три і більше вагітностей – 30,0%. Значить, можна припустити, що 30,0% пацієток основної групи мали первинне безпліддя і 50,0% пацієток - вторинне. За анам-

нестичними даними визначили, що в основній групі одні або двоє пологів були у 50,0% жінок, три і більше - не було ні в однієї з пацієток. У контрольній групі: одні або двоє пологів - у 70,0% жінок, а три і більше пологів – у 30,0% пацієток. Таким чином, у пацієток основної групи три і більше вагітностей закінчувалися мимовільними викиднями.

## Висновки

1. Антиоваріальні антитіла присутні як у жінок репродуктивно здорових, так і у пацієток, які мають хронічний сальпінгофорит.

2. Важливим фактором у виникненні безпліддя є хронічний сальпінгофорит у пацієток з хронічним сальпінгоофоритом.

3. Визначення антиоваріальних антитіл є важливим кроком у розвитку репродуктології.

4. У розвитку аутоімунного оофориту етіопатогенетичними факторами є тривалість захворювання на сальпінгофорит тривалістю більше 5 років.

## Література

1. Айламазьян Е.К. Аутоімунний оофорит ( патогенез, діагностика, перспективи лікування) / Е.К. Айламазьян, К.А. Габелкова, А.М. Гогзян [и др.] // Акушерство і гінекологія. – 2002. – № 2. – С. 7–9.
2. Бакун О.В. Методи лікування аутоімунного оофориту / О.В. Бакун // Буковинський медичний

вісник. – 2006. – Т.10, № 3. – С. 137–141.

3. Бакун О.В. Характеристика рівня антиоваріальних антитіл у нормі і при патології / О.В. Бакун // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – № 1. – С. 99–101.

4. Габелова К.А. Применение эстрогенов и гестагенов при аутоиммунном оофорите / К.А. Габелова, А.М. Гзгзян, М.Н. Богданова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – № 1. – С. 49–53.

5. Серов В.Н. Аутоиммунная овариальная недостаточность на различных этапах терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза / В.Н. Серов, М.В. Царегородцева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 5–9.

**УРОВЕНЬ АНТИОВАРИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ  
КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЯИЧНИКОВ**

*О.В. Бакун, О.А. Андриец*

**ВДНЗУ «Буковинский государственный медицинский университет» МЗ Украины  
(г. Черновцы, Украина)**

**Резюме.** Работа посвящена изучению аутоиммунных антител у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом. Показано, что изучение антиовариальных антител имеет большое прогностическое значение в репродуктологии.

**Ключевые слова:** аутоиммунный сальпингоофорит, аутоиммунные антитела, воспалительный процесс.

**THE LEVEL OF ANTIOVARIAL ANTIBODIES  
AS AN INDICATOR OF INFLAMMATORY  
DISEASES OF OVARIES**

*O.V. Bakun, O.A. Andriets*

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

**Summary.** This is a study of autoimmune antibodies in women of reproductive age with chronic salpingo-oophoritis. Shown that the study antiovarial antibodies has great prognostic value in reproduction.

**Keywords:** autoimmune oophoritis, autoimmune antibodies, the inflammatory process.

*Рецензент: Професор кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Буковинського державного медичного університету д.м.н. Каліновська І.В.*

УДК: 618.3

О.А. Диндар, В.О. Бенюк, В.В. Курочка,  
А.О. Семенюк

## ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОФІЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця  
(м. Київ, Україна)

**Ключові слова:** вагітність, метаболічний синдром, тромбофілія.

**Резюме.** Вивчено роль тромбофілії в патогенезі основних акушерських ускладнень у жінок з метаболічним синдромом. Проаналізовано перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду при мультигенній формі тромбофілії й генетично детермінованого гіпофібринолізу у жінок з метаболічним синдромом. Розроблено принципи підготовки до вагітності, а також патогенетично обґрунтована профілактика з використанням низькомолекулярного гепарину, вітамінів та антиоксидантів у жінок з метаболічним синдромом.

### Вступ

Останнім часом встановлення зв'язку між метаболічним синдромом (МС) і основними формами акушерської патології стало предметом досліджень як у нашій країні, так і за кордоном [1]. У науковій літературі особлива увага приділяється вивченню тромбофілічних ускладнень при МС. У хворих на МС зустрічається гіперкоагуляція (підвищення концентрації фібриногену й активності VII фактору згортання крові), зниження фібринолітичної активності крові, що пов'язано з підвищенням тромбогенного потенціалу [2, 4]. Відкриття наприкінці XX століття (1987 р.) антифосфоліпідного синдрому (АФС) і цілого ряду раніше невідомих, але розповсюджених форм генетичних дефектів системи гемостазу, що призводять до різноманітних тромботичних ускладнень (мутація фактора V Лейден, мутація протромбіну, мутація метилентетрагідрофолатредуктази (МТНFR), поліморфізм гена PAI – 1, поліморфізм тромбоцитарних рецепторів), як основних причин набутої й генетичної тромбофілії, дозволило значно поглибити уяву про патогенез багатьох захворювань в акушерській практиці [5, 6].

Тромбофілія, у тому числі й генетично обумовлена, підсилює і протромботичні механізми. За умов гіпофібринолізу (як внаслідок поліморфізму PAI – 1, так і інших причин) відбувається десинхронізація процесів фібринолізу і фібриноутворення. Це може призвести до дефектів імплантації та зниження глибини децидуальної інвазії трофобласта. Якщо при цьому відбувається також і циркуляція антифосфоліпідних антитіл – це погіршує ситуацію. Неповноцінні інвазії

трофобласту та ремоделювання спіральних артерій спричиняють порушення плацентарної перфузії, що призводить до розвитку таких ускладнень вагітності як гестоз, синдром втрати плода, плацентарна недостатність, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [3, 6]. Виходячи з викладеного вище, особливого значення набуває протитромботична профілактика і терапія.

### Мета роботи

Вивчити взаємозв'язок між МС, тромбофілією й ускладненим перебігом вагітності, а також оптимізувати тактику ведення вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок із МС.

### Матеріал і методи дослідження

Нами обстежено 77 жінок із МС у віці від 22 до 43 років. Середній вік склав  $31,2 \pm 1,05$ . Виявлення генетичних форм тромбофілії проводилось методом ПЛР (мутації МТНFR C677T, протромбіна G20210A; вивчався поліморфізм гена «675 4G/5G» PAI-1, поліморфізм «807C/T» у гені глікопротеїну GpIa тромбоцитів, поліморфізм «I/D» у гені тканинного активатора плазміногена, поліморфізм «I/D» у гені АПФ, поліморфізм «455G/A» у гені фібриногену, поліморфізм «1565 T/C» у гені глікопротеїна GpIIa тромбоцитів, поліморфізм «1166 A/C» у гені рецептора ангіотензину II 1 типу, мутація FV Leiden; виявлення циркуляції АФА, антитіл до 32-глікопротеїну I, аннексину V і протромбіну). Також оцінювалися клінічні дані, проводилась доплерометрія матково-плацентарного кровообігу, УЗД, кардіотокографія.

Усі жінки були розподілені на дві групи:

I група – 32 жінки, яких ми готували до вагітності та веливпродовж всього гестаційного періоду з урахуванням виявлених порушень, починаючи з фертильного циклу та ранніх строків вагітності;

II група – 45 вагітних жінок, що були обстежені та отримували запропоновану нами терапію з II-го або III-го триместру вагітності.

Контрольну групу склали 150 соматично здорових жінок, які мали необтяжений перебіг гестаційного процесу.

### Результати та їх обговорення

При діагностуванні спадкової мультигенної або комбінованої форми тромбофілії, залежно від причини та ступеня її виразності, наявності гомо- або гетерозиготної форми мутацій, призначалася диференційована протитромботична профілактика.

У процесі підготовки до вагітності пацієнткам I групи призначалася вітамінотерапія, а при наявності АФС або поліморфізму тромбоцитарних рецепторів – аспірин у дозі 75 мг на добу. Підтримуюча вітамінотерапія включала фолієву кислоту (1 мг на добу), антиоксиданти, вітамін Е 400 МОд, поліненасичені жирні кислоти. Пацієнтки з мутацією МТНFR 3677Т і гіпергомоцистеїнемією одержували більші дози фолієвої кислоти (4 мг на добу), а також додатково вітаміни групи В. У фертильному циклі та з настанням вагітності пацієнткам до проведеної раніше терапії додавався низькомолекулярний гепарин

(НМГ), фраксипарин у профілактичній дозі (від 0,3 до 0,6 мл 1 раз на добу підшкірно); рідше призначалися препарати НМГ: клексан і фрагмін. Після консультації терапевта призначалася гіпотензивна терапія. У I триместрі ми призначали Магне В6 жінкам із МС, оскільки встановлено, що пацієнтки із МС мають виражений дефіцит магнію.

У нашому дослідженні в 100% випадків спостерігалось підвищення рівня маркерів тромбофілії та агрегаційної активності тромбоцитів у I і II групах. Як видно з наведених у табл.1 даних, у II групі вагітних рівень маркерів тромбофілії (ТАТ, Д-димер) значно перевищував значення таких у порівнянні з пацієнтками I групи, яким проводилась периконцепційна антитромботична профілактика ( $p<0,05$ ).

У III триместрі вагітності на тлі антикоагулянтної терапії рівень досліджуваних маркерів тромбофілії (ТАТ, Д-димер) в I групі спостереження наближався до показників контрольної групи пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності ( $p<0,05$ ). В II групі вагітних у всіх випадках рівень маркерів тромбофілії залишався підвищеним ( $p<0,05$ ).

Слід зазначити, що зниження рівня нормалізованого співвідношення за даними «Парус» - тесту та агрегаційної активності тромбоцитів спостерігались у пацієнток, що не отримували протитромботичну профілактику з ранніх строків вагітності, тобто у жінок II групи спостереження.

Таблиця 1

#### Показники системи гемостазу в I і II групах до проведення терапії

Показники	I група (n=32)	II група (n=45)	Контрольна група (n=150)
ТЕГ	13,8±0,8	13,2±0,7	13,6±0,3
r+k ІТП (ум.од)	28,9±2,4	38,3±3,1 *	28,1±1,6
Агрегація тромбоцитів:			
АДФ1xЮ"3М(%)	58,6±3,6 *	68,3±3,4 *	37,4±1,2
Ристоміцин 1 x Ю"3 М (%)	57,1±3,3 *	68,1±3,6 *	41,1±1,9
НС («Парус»-тест), абс.од.	1,2±0,2	1,0±0,1 *	1,4±0,2
ТАТ (нг/мл)	5,0±0,3 *	7,1±0,4 *	3,5±0,2
Д-димер (мкг/мл)	1,6±0,1 *	2,6±0,3 *	1,2±0,1

Примітка: \* – вірогідні відмінності у порівнянні з контролем,  $p<0,05$ .

Нами була відмічена позитивна динаміка призначеної терапії вже за 10 днів після прийому антикоагулянтів і антиагрегантів, тобто спостерігалось зниження маркерів тромбофілії й агрегаційної активності тромбоцитів з використанням різних індукторів.

Варто підкреслити, що при оцінці рівня маркерів тромбофілії й агрегаційної активності тромбоцитів у I групі за 10 днів ми спостерігали статистично достовірне їх зниження ( $p<0,001$ ). При цьому, у I групі зниження маркерів тромбофілії й агрегаційної активності



тромбоцитів було більш вірогідно значиме, ніж у пацієток II групи ( $p < 0,001$ ).

Після 20 тижнів вагітності в пацієток I групи та у вагітних жінок II групи, які спостерігалися з II триместру, особлива увага приділялася не тільки дослідженню гемостазу, але й клінічним ознакам з метою раннього виявлення можливих ускладнень, серед яких: пізній гестоз, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода, плацентарна недостатність.

Кращі результати вагітності ми спостерігали у пацієток I групи. Раннє застосування НМГ і вітамінів, поряд з антиоксидантами, перешкоджало розвитку гестозу та дозволяло пролонгувати вагітність і поліпшити перинатальні показники.

Проаналізувавши частоту виникнення гестозу під час теперішньої вагітності серед жінок I і II груп, ми виявили, що вона у II групі була статистично вірогідно вищою, ніж у вагітних I групи ( $p < 0,001$ ). Слід зазначити, що гестоз у жінок I групи розвивався на пізніх термінах вагітності, на відміну від вагітних II групи. У 19 (59,4%) вагітних I групи мали місце прояви преєклампсії, з них в 15 (46,9%) жінок – легкого ступеня, в 4 (12,5%) – середнього ступеня тяжкості. Тяжких форм пізнього гестозу в жінок I групи не було.

У той же час, у 38 (84,4%) вагітних II групи було діагностовано пізній гестоз, з них у 11 випадках (24,4%) – легкого ступеню, у 17 випадках (37,8%) – середнього ступеня тяжкості, у 10 випадках (22,2%) вагітних – тяжка форма гестозу.

Загроза переривання вагітності в ранні та пізні терміни мала місце у 9 (28,1%) жінок I групи, з приводу чого вони отримували комплекс традиційної зберігаючої вагітність терапії. Загроза передчасних пологів мала місце в III триместрі вагітності в 3 (9,4%) жінок, у зв'язку з чим їм була призначена токолітична терапія.

У 19 (42,2%) жінок II групи вагітність ускладнилась загрозою переривання, у 17 (37,8%) вагітних мала місце загроза передчасних пологів, з приводу чого призначалась токолітична терапія, з них у 8 (17,8%) - відбулись передчасні пологи (34–36 тижнів).

У 7 (21,9%) вагітних I групи в III триместрі з'явилися ознаки хронічної плацентарної недостатності (передчасне дозрівання плаценти, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода, внутрішньоутробна гіпоксія плода), які ми з'ясували за даними УЗД і до-

плерометрії. У 5 (15,6%) вагітних після збільшення дози фраксипарина спостерігалась позитивна динаміка показників кровотоку в матково-плацентарному комплексі. Вагітність була пролонгована до термінових пологів. У 2 (6,3%) вагітних стан фетоплацентарного комплексу залишався без динаміки.

Клінічні ознаки хронічної плацентарної недостатності були діагностовані в 19 (42,2%) пацієток II групи. На тлі терапії НМГ ознаки порушень матково-плацентарного кровообігу зникли у 7 (15,6%) пацієток. В інших 2 (4,4%) випадках – залишалися без динаміки. Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗВРП) зустрічався в 15 (33,3%) вагітних другої групи. При цьому СЗВРП I ступеня мав місце в 11 (24,4%) жінок, СЗВРП II ступеня – у 4 (8,9%) вагітних, і III ступеня – у 2 (4,4%) вагітних. Маловоддя, за даними УЗД, мало місце у 6 (18,8%) пацієток I групи, у 11 (24,4%) вагітних другої групи, багатоводдя – в 1 (3,1%) та 4 (8,9%) жінок у I і II групах відповідно. З інших ускладнень вагітності – анемія вагітних легкого ступеня розвинулась у 21 (27,3%) вагітної з МС, із них у 9 вагітних (28,1%) з I групи, у 12 (26,7%) – з II групи.

У результаті тривалої терапії з застосуванням диференційованої протитромботичної і вітамінотерапії в постійному режимі у 32 пацієток I групи вагітність завершилась народженням 33 живих дітей. Перинатальних втрат у жінок в I групі спостереження не було. У I групі 12 (37,5%) пацієток народили шляхом операції кесарева розтину, відповідно 20 (62,5%) - через природні пологові шляхи. Показаннями до операції кесарева розтину служили: дистрес плода, аномалії пологової діяльності, які не піддаються медикаментозній корекції. У 6 (18,8%) жінок I групи пологи ускладнились передчасним злиттям навколоплідних вод, у 4 (12,5%) - аномаліями пологової діяльності. Середня маса немовлят у I групі становила  $3319,0 \pm 260,0$  г, зріст  $50,0 \pm 1,5$  см, середнє значення оцінки за шкалою Апгар по групі склало  $7,3 \pm 0,3$  балів.

У II групі 19 (42,2%) жінок були родорозрішені шляхом операції кесарева розтину, відповідно 26 (57,8%) – через природні пологові шляхи. Показаннями для оперативних пологів у жінок II групи слугували: тяжка преєклампсія, дистрес плода, аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції. У 9 (20,0%) вагітних II групи пологи

ускладнились передчасним злиттям навколо плідних вод, аномаліями пологової діяльності у 10 жінок (22,2%). У 3 (6,7%) випадках у II групі ранній післяпологовий період ускладнився гіпотонічною кровотечею. Середня маса немовлят у II групі склала  $3117,0 \pm 256,0$  г, зріст  $48,5 \pm 2,4$  см, середнє значення оцінки за шкалою Апгар по групі становило  $6,8 \pm 0,6$  балів.

Варто відзначити, що у 31 (40,3%) випадку вагітні із МС народили шляхом операції кесарева розтину, з них планових – 19 (24,7%), ургентних – 12 (15,6%). НМГ відмінявся за 12 годин до планових оперативних пологів; через 8 годин після операції його прийом відновлювався й тривав протягом 10 днів. На тлі проведеної антитромботичної профілактики НМГ у жодному з випадків не спостерігалось післяопераційних тромбоемболічних ускладнень.

У післяпологовому й післяопераційному періоді всі пацієнтки отримували антикоагулянтну профілактику фраксипарином (через 8 годин) у дозі 0,3 мл. Пацієнтки з комбінованими формами тромбофілії переводилися на варфарин протягом 6 місяців. Дози варфарина підбиралися індивідуально з метою досягнення міжнародного нормалізованого співвідношення у межах 2,0–3,0.

Патогенетично обґрунтована профілактика з використанням НМГ, вітамінів і антиоксидантів дозволила пролонгувати вагітність у всіх жінок I групи. Всі вагітності завершилися народженням живих дітей.

У 5 (11,1%) пацієнток II групи уникнути втрат плода не вдалося. У 2 (4,4%) випадках антенатальна загибель плода відбулась на тлі поєднаного гестозу й прогресуючої плацентарної недостатності. В 1 (2,2%) випадку відбувся пізній мимовільний викидень у терміні 19-20 тижнів. В 1 (2,2%) випадку мала місце смерть новонародженої дитини на 10 добу після пологів. В однієї вагітної була антенатальна загибель одного плода з двійні при індукованій вагітності.

Провівши порівняльний аналіз закінчення вагітності у пацієнток із МС, які отримували протитромботичну терапію з фертильного циклу й ранніх строків вагітності (I група), з результатом вагітності в пацієнток, яким проводилася протитромботична терапія з II або III триместру вагітності (II група), ми можемо відзначити високу частоту несприятливого закінчення вагітності у жінок II групи ( $p < 0,05$ ).

#### **Висновки**

Таким чином, проведене дослідження свідчить про високу частоту генетичної або набутої

тромбофілії у пацієнток із МС. Беручи до уваги залежність успішного плин вагітності від процесів імплантації, інвазії трофобласта й плаценталії, а також зв'язавши вплив протитромботичних препаратів на розвиток цих процесів, ми можемо припустити, що рання профілактика (з фертильних циклів і ранніх строків вагітності) й терапія з використанням протитромботичних препаратів, вітамінів і антиоксидантів у пацієнток із МС із генетичною тромбофілією, циркуляцією АФА, а також з комбінованими формами тромбофілії та обтяженим тромботичним анамнезом, дозволяє попередити розвиток не тільки тромбоемболічних ускладнень, але й також уникнути порушення процесів інвазії трофобласта, імплантації, плаценталії, зниження плацентарної перфузії та розвиток гестозу, плацентарної недостатності, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Чим раніше розпочата протитромботична терапія, тим більш сприятливим є плин гестаційного процесу. Про це свідчать дані у I та II групах спостереження.

Згідно з нашими даними, призначення антикоагулянтної й/або антиагрегантної терапії в жінок із МС при наявності генетичної форми тромбофілії й/або з АФС уже у фертильному циклі поліпшує прогноз під час вагітності. Патогенетично обґрунтована профілактика з використанням низькомолекулярного гепарину, вітамінів і антиоксидантів у пацієнток із МС і мультигенної тромбофілії з ранніх строків вагітності дозволила поліпшити плин гестаційного процесу й перинатальні результати у вагітних із МС. Також протитромботична профілактика дозволяє запобігти тромботичним і тромбоемболічним ускладненням під час вагітності, пологів, післяпологовому та післяопераційному періоді.

#### **Перспективи подальших досліджень**

Проведене дослідження дозволило виказати новий погляд на механізми розвитку основних акушерських ускладнень з точки зору патогенетичної ролі мультигенної форми тромбофілії й генетично детермінованого гіпофібринолізу у жінок з метаболічним синдромом. Розроблені принципи підготовки до вагітності та профілактики ускладнень дозволили значно покращити перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, перинатальні показники у жінок з метаболічним синдромом. Саме тому доцільним є продовжити наукові дослідження в даному напрямку.

**Література**

1. Кузин А.И. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты / А.И. Кузин, Ю.А. Ленгин. – Челябинск: Изд-во «ЗАО» Челябинская Межрайонная типография». – 2009.
2. Макацария А.Д. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, С.М. Беймурадова. – М.:Триада X.-2005.-216с.
3. Матвеева Т.Е. Основные принципы ведения беременности у женщин с синдромом потери плода и тромбофилией в анамнезе / Т.Е. Матвеева, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 26–30.
4. Conard J. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism / J Conard, MH Horellou, MM Samama // Semin. Thromb. Hemost. – 2003. – 29(2). – P. 131–42.
5. Dossenbach – Glaninger A. Elevated coagulation factor VIII and the risk for recurrent early pregnancy loss / A Dossenbach – Glaninger, M van Trotsenburg // J. Tromb. Haemost. – 2004. – 91(4). – P. 694–9.
6. Juhan-Vague I. Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity / I Juhan-Vague, MC Alessi, PE Morange // Ann. Med. – 2010. – 32. – P. 78–84.

**ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ  
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

*Е.А. Дындарь, В.А. Бенюк, В.В. Курочка,  
А.А. Семенюк*

**Национальный университет  
имени А.А. Богомольца  
(г. Киев, Украина)**

**Резюме.** Изучена роль тромбофилии в патогенезе основных акушерских осложнений у женщин с метаболическим синдромом. Проанализировано течение беременности, родов и послеродового периода при мультигенной форме тромбофилии и генетически детерминированного гипофибринолиза у женщин с метаболическим синдромом. Разработаны принципы подготовки к беременности, а также патогенетически обоснованная профилактика с применением низкомолекулярного гепарина, витаминов и антиоксидантов у женщин с метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** беременность, метаболический синдром, тромбофилия.

**PROPHYLACTIC OF THROMBOPHILIC  
COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN  
WITH METABOLIC SYNDROM**

*O.Dyndar, V.Benyuk, V.Kurochka,  
A. Semeniyuk*

**National medical university  
named by O. Bogomolets  
(Kiev, Ukraine)**

**Summary.** The role of thrombophilia in pathogenesis of main obstetrics aftereffects of illness in women with metabolic syndrome has been studied out. The flow of pregnancy, childbirth and puerperal period in women with metabolic syndrome and genetic determinate hypofibrinolysis and multigens form of thrombophilia were analysed. The main concepts of the pregnancy preparations has been worked out. Pathologically grounded prophylactics with using low-molecular heparin, vitamins and antioxidants for women with metabolic syndrome was worked out.

**Keywords:** pregnancy, metabolic syndrome, thrombophilia.

*Рецензент: Професор кафедри  
акушерства та гінекології  
факультету післядипломної освіти  
Буковинського державного  
медичного університету  
д.м.н. Каліновська І.В.*

УДК 618.19-003.4:618.7:616-053.2:613.95

*Т.М. Коваленко, І.А. Жабченко,  
Л.В. Діденко, О.І. Буткова,  
Г.Є. Яремко, І.О. Шекера*

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології НАМН України»  
(м. Київ, Україна)

## ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ТА ПЕРЕБІГУ ЛАКТАЦІЇ У ЖІНОК З ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЮ ХВОРОБОЮ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ ВПРОДОВЖ ПЕРШОГО РОКУ ПІСЛЯ ПОЛОГІВ

**Ключові слова:** Фіброзно-кістозна хвороба  
молочних залоз, молочні залози, анамнез, післяпологовий період, лактація.

**Резюме.** Вивчено соматичний та акушерський анамнез, соціальний стан, перебіг післяпологового періоду терміном до 1 року у жінок з доброякісними дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Дослідження проведено у 36 жінок з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз (ФКХМЗ) та у 10 жінок без патології молочних залоз. Розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів дозволив покращити якість лактації та пролонгувати її до 9 місяців і більше у 42, 8% жінок з ФКХМЗ.

### Вступ

В останні роки в Україні серед жінок репродуктивного віку значно зросла частота фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз (ФКХМЗ), що у подальшому може призводити до більш тяжкого захворювання – раку молочної залози [1]. Існують літературні дані, що рак молочної залози на фоні ФКХМЗ розвивається у 83% випадків, у 2,8% жінок з цією патологією рак молочної залози діагностується під час вагітності або в період лактації [2, 3]. Крім гормональних факторів на проліферативні процеси в молочних залозах впливають також і інші чинники: соматичний та психоемоційний стан жінки, хронічні гінекологічні захворювання, вік, ожиріння, порушення менструальної функції, шкідливі фактори довкілля тощо [4, 5]. Вагітність, пологи та період лактації часто перебігають з ускладненнями у жінок з ФКХМЗ (загроза переривання вагітності, невиношування, плацентарна дисфункція, дистрес плода, гіпогалактія тощо) [6]. Особливо важливим для жінок з ФКХМЗ є період лактації. Ця проблема включає не тільки корисність годування дитини груддю, а й вплив самої лактації на перебіг ФКХМЗ, а також запобігання небажаної вагітності в цей період. Існують літературні дані про позитивний вплив лактації та її тривалості на перебіг доброякісних захворювань МЗ [7]. Незважаючи на важливість годування дітей груддю як для дитини, так і для матері, до 3-х місяців годують груддю лише 55% жінок, до 6 місяців – 22%, до року – 14% [8]. У той же час, практично кожна жінка може забезпечити грудне вигодовування новонародженої дитини: за даними літера-

тури, справжня гіпогалактія спостерігається у 1–3% жінок [9]. Кількість грудного молока, що виділяється впродовж перших 6 місяців, складає (750±150) мл [10]. Існують дані щодо доцільності пролонгованої лактації у жінок з ФКХМЗ [11], але до цього часу не розроблено комплексу організаційних та лікувально-профілактичних заходів, спрямованого на покращення лактації у цих жінок. Все вище зазначене й обумовлює актуальність обраного напрямку проведеної роботи.

### Мета роботи

Вивчити клінічний перебіг післяпологового періоду в жінок з захворюванням молочних залоз впродовж року після пологів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Жінки знаходились на амбулаторному спостереженні та лікуванні в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (відділення патології вагітності та пологів) впродовж 2010–2012 років. Усього до 12 місяців після пологів обстежено 36 жінок з ФКХМЗ, серед яких до 1 групи віднесені 14 жінок, які знаходились на розробленому комплексі лікування (основна група); до 2 групи – 12 жінок з ФКХМЗ без лікування (група порівняння); до контрольної 3 групи увійшли 10 жінок без патології молочних залоз, які годували груддю до 12 місяців після пологів.

Розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів для жінок з ФКХМЗ був спрямований на пролонгування лактації цих жінок і, тим самим, на лікування ФКХМЗ та



профілактику її прогресування, який включав:

1) раннє прикладання новонароджених до грудей (через 5–20 хв після народження);

2) спільне перебування матері й дитини та годування груддю «за вимогою»;

3) ранню виписку зі стаціонару (2-3-я доба);

4) раціональний режим харчування зі зменшенням частки тваринних жирів, збільшенням харчових волокон, пектинів;

5) з метою нормалізації мікрофлори кишечника у матері, адекватного заселення організму новонародженого та покращення евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту використовували препарат Лактомун, який являє собою селективний імунобіологічний препарат пробіотичної дії;

6) для своєчасного становлення нормальної лактації та її підтримки в подальшому використовували рослинний препарат Ширафза. Завдяки дії його складових препарат спричиняє лактогонну дію, седативний ефект, стимулює лактацію за рахунок покращення кровотоку в МЗ, нормалізує процеси травлення, зменшує явища метеоризму як у жінки, так і в її дитини;

7) з метою контрацепції та профілактики прогресування основного захворювання через 2 місяці після пологів використовували Лактінет. Саме застосування сучасного прогестагенвмісного препарату контрацептивної дії у жінок з ДДМЗ дозволило, з одного боку, забезпечити стійкий контрацептивний ефект, а з другого – протективний вплив на тканини молочної залози без негативної дії естрогенів;

8) двоетапна санація статевих шляхів у залежності від чутливості виявлених збудників з обов'язковим наступним лабораторним контролем ефективності: на першому етапі – елі-

мінація збудників за допомогою препаратів Гексикон, Мератин комбі; на другому етапі – відновлення нормальної мікроекології піхви за допомогою селективних пробіотиків (Вагісан, Гінолакт) з наступним обов'язковим лабораторним контролем ефективності.

Обстежені жінки були переважно у віці від 26 до 35 років. Слід звернути увагу на той факт, що страждають на ФКХМЗ переважно жінки активного репродуктивного віку, тобто захворювання розповсюджене як у жінок молодшого, так і старшого віку. Також слід відзначити, що кістозно-вузлова форма ФКХМЗ зустрічається майже у два рази частіше, ніж дифузно-фіброзна мастопатія.

Серед жінок 1 групи 9 (64,3%) жінок мешкали у м. Києві, а 5 (35,7%) жінок були із інших областей України. Серед жінок 2 групи 8 (66,7%) жінок було з м. Києва, а 4 (33,3%) жінок з інших областей України. Серед обстежених 3 групи 4 (40,0%) жінки проживали у м. Києві, та 6 (60,0%) жінок було з інших областей України. Переважна кількість жінок в усіх обстежених групах займалися розумовою працею – 28 (77,7%) і лише 8 (22,3%) жінки не працювали.

Шлюб був зареєстрований у 29 (80,6%) жінок з усіх дослідних груп, а 7 (19,4%) жінок – були не заміжні.

Значна частина жінок мали в анамнезі перенесені дитячі інфекції та вірусні захворювання, як серед жінок з ФКХМЗ 1 та 2 груп, так і серед жінок контрольної групи. Жінки також мали в анамнезі різні хронічні хвороби (дані представлено на рис.1).

Аналізуючи дані рис.1, слід звернути увагу, що у більшості жінок усіх дослідних груп спо-

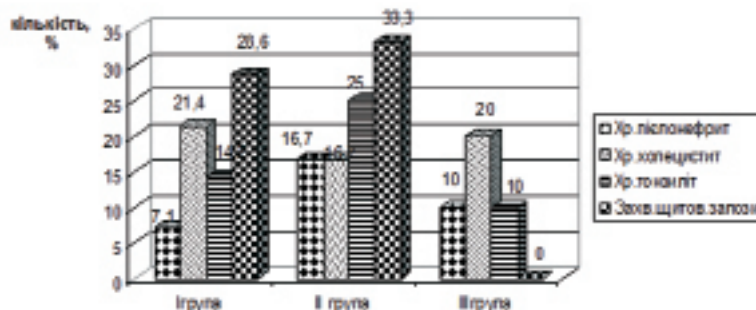


Рис. 1. Хронічні екстрагенітальні захворювання в анамнезі у обстежених жінок

стерігались захворювання щитовидної залози.

Переважаючими серед гінекологічних захворювань у дослідних групах були ерозії шийки матки – 30,5% спостережень, хронічні запалення яєчників – 16, %, спостережень та лейоміома матки у – 19,4% жінок; операції на мо-

лочних залозах були у 11,1% жінок.

Значних порушень менструальної функції серед жінок дослідних груп не відмічено. Середній вік встановлення менархе у обстежених жінок в усіх дослідних групах був 12–14 років.

Менструації у більшості жінок були безболісними та помірними. Первинна неплідність (3–6 років) серед обстежених жінок I групи була зафіксована у 3 (21,4%) жінок, а у 2 групі в 2 (16,6%) жінок. При вивченні акушерського анамнезу, слід відмітити значний відсоток медичних абортів 22,2% серед усіх

обстежених жінок. Звертає на себе увагу той факт, що обстежені жінки мали обтяжений акушерський анамнез напередодні останньої вагітності. Дані щодо акушерського анамнезу представлено на рис. 2.

Пологи в анамнезі обстежених жінок дослідних груп відбулися у 27,8% жінок, випад-

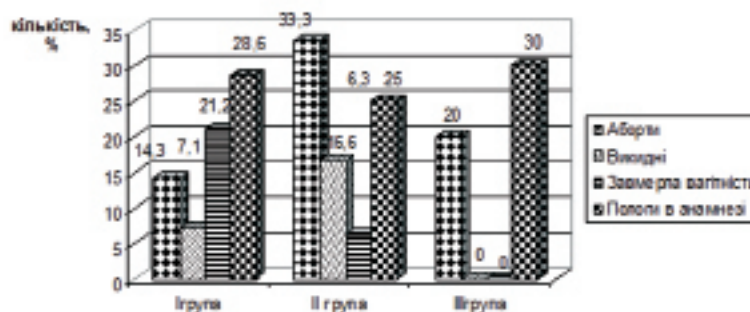


Рис. 2. Розподіл жінок за акушерським анамнезом

ків кесаревого розтину не було. Вагітність та перші пологи спостерігалися у 71,4% жінок I групи, у 75,0% жінок 2 групи та у 70,0% жінок 3 групи. У обстежених жінок дослідних груп (n=26) під час теперішньої вагітності було діагностовано ФКХМЗ у 9 (34,6%) жінок, до вагітності – у 17 (65,4%) жінок. На облік у жіночу консультацію (ЖК) до 12 тижнів вагітності стали 76,9% жінок. Бесіди у ЖК щодо грудного вигодовування проводилися з 46,2% жінок. Огляд молочної залози акушером-гінекологом проводився тільки у 38,5% жінок. Режиму та дієти не дотримувались 61,5% жінок.

Слід відмітити, що досить високий відсоток обстежених жінок мали захворювання

молочних залоз, але не знали про це, тому постає питання про ультразвукове обстеження молочних залоз під час вагітності кожній жінці, у якої вагітність супроводжується супутніми дисгормональними порушеннями з боку ендокринної системи (лейоміома матки та захворювання щитовидної залози), при постановці на облік до жіночої консультації. У тематичних жінок минула вагітність перебігала з ускладненнями. Народження дитини у значній кількості (53,8% жінок) було запланованим.

Особливості перебігу та ускладнення вагітності у дослідних групах представлені у табл.1.

Аналізуючи дані табл. 1 видно, що осно-

Таблиця 1

Ускладнення останньої вагітності у жінок дослідних груп, абс.ч., (%)

Показники	Групи обстежених			
	1 група (n=14)	2 група (n=12)	3 група (n=10)	Усього (n=36)
Загроза переривання вагітності	6 (42,8)	5 (41,7)	3 (30,0)	14 (38,9)
Анемія	3 (21,4)	4 (33,3)	1 (10,0)	8 (22,2)
Дистрес плода	3 (21,4)	3 (21,4)	1 (10,0)	8 (22,2)
Носійство TORCH- інфекцій	4 (28,6)	5 (41,7)	3 (30,0)	12 (33,3)
Загроза передчасних пологів	3 (21,4)	4 (33,3)	1 (10,0)	8 (22,2)
Багатоводдя	1 (7,1)	2 (16,7)	-	3 (8,3)
Маловоддя	2 (14,2)	2 (16,7)	-	3 (8,3)

вним ускладненням перебігу вагітності була загроза переривання та передчасних пологів – у 38,9% жінок та у 22,2% жінок відповідно, носіями інфекцій TORCH – комплексу було 33,3 % жінок. Суттєві ускладнення свідчать про те, що жінки із захворюванням

молочних залоз належать до групи високого ризику і повинні проходити ретельне обстеження у I та II половиних вагітності. Жодного випадку викидня та замерзлої вагітності не було зафіксовано.

Пологи у жінок з захворюванням молоч-

них залоз були більш ускладнені, ніж у жінок контрольної групи. Частіше у вагітних з ФКХМЗ було діагностовано несвоєчасний вилив навколоплодової рідини – у 30,7% жінок, загрозу розриву промежини – у 30,7% жінок. У 64,3% жінок основної групи, які знаходились на лікуванні під час даної вагітності, відбулися самостійні фізіологічні пологи, патологічні пологи відбулися 41,7% жінок. Показаннями до операції наступні: лейоматозні вузли великих розмірів, вік понад 36 років, слабкість пологової діяльності, екстракорпоральне запліднення.

Усього обстежені з ФКХМЗ жінки народили 28 новонароджених (дві двійні). Аналізуючи стан новонароджених за шкалою Апгар з'ясовано, що більшість дітей основної групи мали високу оцінку.

Був зареєстрований один випадок смерті дитини у 2 групі. Слід вказати, що жінка 27 років поступила у відділення акушерської патології з діагнозом: Вагітність III, 39 тижнів, дифузно-фіброзна форма мастопатії, пологи II (в анамнезі був один медичний аборт та передчасні пологи на 36 тижні вагітності, дитина померла на 11 добу від сепсису). Теперешні пологи відбулися на 39–40 тижні, фізіологічні, народилася дівчинка вагою 3840 г, з ростом – 52 см, за шкалою Апгар 7–8 балів, дитина померла на 50 добу після народження (діагноз: інфекційно-токсичний шок, сепсис, муковісцидоз).

Середня маса новонароджених становила  $(3,362 \pm 54,2)$  г, середній зріст –  $(50,3 \pm 1,4)$  см. Середня крововтрата в пологах була  $(245 \pm 13,4)$  мл. Післяпологовий період жінок перебігав без ускладнень. Усі жінки виписались у задовільному стані на 5–6 добу після пологів та на 7–8 добу після операції кесаревого розтину, з живими дітьми та з наявністю лактації.

У післяпологовому періоді до 12 місяців у жінок з ФКХМЗ ретельно вивчалася функція лактації, проводився аналіз клінічних спостережень (історії хвороби), медико-біологічних (гормони, бактеріальні дослідження молока, піхви, кишечнику) та інструментальних досліджень (УЗД молочної залози), вивчали стан стресостійкості (анкетно – опитувальним методом).

Аналізуючи післяпологовий період тематичних жінок 1 групи стосовно лактації з'ясовано, що одразу в пологовій залі до грудей було прикладено 9 (64,3%) немовлят, через 1 годину – 1 (7,1%) немовля, на другу добу – 4 (28,6%) немовлят.

Тривалість лактації першого року після пологів була наступною: до 6 місяців годували 5 (35,7%) жінок, до 9 місяців – 3 (21,4%) жінки, до 12 місяців годували 6 (42,8%) жінок. Годували за вимогою та не дотримувались графіку годувань переважна кількість жінок 9 (64,3%). Підвищення температури, пов'язане з лактацією, та дискомфорт у залозі відмічено у 2 (14,3%) жінок у терміні 3 та 5 місяців після пологів. До лікаря з приводу порушення лактації зверталися 3 (21,4%) жінки у терміні з 3 та 4,5 місяців після пологів. Відновлення менструальної функції до 9 місяців відмічені у 8 (57,1%) жінок, у 6 (42,9%) жінок була лактаційна аменорея.

Щодо післяпологового періоду тематичних жінок 2 групи: одразу у пологовій залі до грудей були прикладені – 5 (41,7%) немовлят, на 2 добу – 6 (50,0%) немовлят, через 1 місяць – 1 (8,3%) дитина. До 3 місяців годували 5 (41,7%) жінок, до 6 місяців годували 6 (50,0%) жінок до 9 місяців 1 (8,3%) жінка. Підвищення температури, пов'язане з лактацією, та дискомфорт у залозі відмічено у 6 (50,0%) жінок, одну жінку прооперували з приводу гнійного маститу через 3 тижні після пологів, але лактацію було збережено і жінка продовжувала годувати до 9 місяців. До лікаря з приводу порушення лактації зверталися 4 (33,3%) жінки. Відновлення менструальної функції до 3 місяців відмічено у 5 (41,7%) жінок, до 6 місяців – у 7 (40,0%) жінок. У групі контролю до 6 місяців годували груддю 3 (30,0%) жінки, до 9 місяців – 5 (50,0%) жінок. Проблем з молочною залозою у жінок не спостерігалось.

Таким чином, слід відмітити, що значний відсоток (42,8 %) жінок першої групи, які отримували запропонований лікувально-профілактичний комплекс, годували дітей до 1 року.

## Висновки

1. Усі жінки з ФКХМЗ мають хронічні вогнища інфекцій та гінекологічні захворювання в анамнезі. Вагітність у всіх жінок з ФКХМЗ перебігає з ускладненнями, основним з яких є загроза переривання та дистрес плоду.

2. Відмічено часте поєднання фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз з лейоміомою матки (19,4% випадків) та захворюванням щитовидної залози (22,2% випадків); на етапі становлення на облік до жіночої консультації тільки у 38,5% жінок були оглянуті молочні залози.

3. У переважної кількості обстежених жінок 1 групи до грудей в першу годину після пологів прикладено 64,3 % новонароджених, що в подальшому позитивно вплинуло на якість вигодовування, кількість молока та

тривалість годування.

4. Розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів дозволив покращити якість лактації та пролонгувати лактацію до 9 місяців і більше у 42,8% жінок з ФКХМЗ.

### Література

1. Глузман С. Основні причини високого рівня смертності в Україні / С. Глузман // *Новости медицины и фармации* №22 (350), декабрь 2010. – С. 8-9.
2. Жук С.И. Состояние молочных желёз и репродуктивная функция / С.И.Жук, С.Н.Косьянко, В.А.Кулик // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2009. - № 6-7. – С. 20-23.
3. Kabat G.C. Estrogen metabolism and breast cancer / G.C. Kabat, O'Leary, M.D.Gammon [et al.] // *Epidemiology*. – 2006. Vol. 17. - №1. – P. 80-88.
4. Занина Н.В. Влияние исходной гиперпролактинемии на акушерские и перинатальные исходы родоразрешения / Н.В. Занина // *Репрод. здоровье женщины*. – 2007. – №1. – С.106–108.
5. Дедов И.И. Синдром гиперпролактинемии / И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко, Т.И.Романцева // – М.: – 2004. – 304с.
6. Рощина Г.Ф. Молочная железа: возрастные особенности заболевания и тактика лечения: Сборник рекомендаций / Г.Ф. Рощина. – К.: 2010. – 165с.
7. Щербаков А.Ю. Особенности лактационной функции родильниц / А.Ю. Щербаков // *Международный медицинский журнал*. – 2008. – Т.14. - №4. – С.56–59.
8. Квашенко В.П. К вопросу о факторах риска развития гипогалактии у женщин с ФПН и привычным невынашиванием / В.П.Квашенко, М.В.Шаталова // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2004. - №6. – С.84-87.
9. Бакуш О.В. Гіпогалактия як прояв ускладнень після пологового періоду / О.В.Бакуш, В.Г.Купчанко, А.М.Бербець, О.А.Андрієць // *Зб. наук. праць. Асоц. акуш.-гін. України*. - Київ, «Інтермед». – 2011. – С.21-25.
10. Захарова О.В. Физиология и патология лактации / О.В. Захарова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2005. – Т.4, №4. – С.59-69.
11. Щербаков А.Ю. Особенности лактационной функции родильниц / А.Ю. Щербаков // *Международный медицинский журнал*. – 2008. – Т.14 №4. – С.56-59.

### ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ТЕЧЕНИЯ ЛАКТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ РОДОВ

*Т.М. Коваленко, И.А. Жабченко,  
Л.В. Диденко, О.И. Буткова,  
Г.Е. Яремко, И.О. Шекера*

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»  
(г. Киев, Украина)**

**Резюме.** Изучены соматический и акушерский анамнез, социальное положение, течение послеродового периода сроком до 1 года у женщин с доброкачественными дисгормональными заболеваниями молочных желез. Исследование проведено у 36 женщин с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез (ФКХМЗ) и у 10 женщин без патологии молочных желез. Разработанный комплекс лечебно-профилактических мероприятий позволил улучшить качество лактации и пролонгировать её до 9 месяцев и более у 42,8% женщин с ФКХМЗ.

**Ключевые слова:** фиброзно-кистозная болезнь молочных желез, молочные железы, анамнез, послеродовой период, лактация.

### PECULIARITIES OF THE STATE OF HEALTH AND THE FLOW OF LACTATION IN WOMEN WITH FIBRO-CYSTOID DISEASE OF MAMMA DURING THE FIRST YEAR AFTER DELIVERY

*T.M. Kovalenko, I.A. Zhabchenko,  
L.V. Dydenko, O.I. Butkova,  
G.E. Jaremkо, I.O. Shekera*

**Institute of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology  
NAMN of Ukraine  
(Kiev, Ukraine)**

**Summary.** Somatic and obstetrical anamneses, social status, the flow of post-delivery period during the first year were studied in women with nonmalignant dysgормонаl diseases of mamma. The investigation was provided in 36 women with fibro-cystoid disease of mamma (FCDM) and in 10 women without pathology of mamma. A developed complex of medical & prophylactical measures allowed to increase the quality of lactation and make it longer until 9 months and more in 42,8% women with FCDM.

**Key words:** fibro-cystoid disease of mamma, mamma, anamnesis, post-delivery period, lactation.

*Рецензент: Завідувач кафедри акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Буковинського державного медичного університету  
д.м.н., професор Юзько О.М.*



УДК 618.15-053.5/.6:579

**О.П. Гнатко, О.О. Чорна,  
С.І. Манащук****ОСОБЛИВОСТІ МІКРОФЛОРИ ПІХВИ  
ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ  
ЗОВНІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ  
У ДИТЯЧОМУ ТА ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ**Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця,  
(м. Київ, Україна)**Ключові слова:** мікробіоценоз, запальні захворювання зовнішніх статевих органів, дівчата та дівчата-підлітки.**Резюме.** Проведена порівняльна оцінка піхвової мікрофлори у пацієнток різних вікових груп при запальних захворюваннях зовнішніх статевих органів (вульвовагінітах). Встановлені особливості мікробіоценозу піхви в кожній віковій групі при даній патології. Проаналізовані чинники, які можуть сприяти розвитку захворювання і обумовлювати характер мікробного пейзажу.**Вступ**

Одним з найважливіших завдань системи охорони здоров'я України на сьогодні є збереження репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків як основи формування репродуктивного здоров'я нації [1,2]. У зв'язку із стійкою тенденцією росту патології статевої системи у дітей і підлітків та водночас із необхідністю збереження й укріплення репродуктивного здоров'я майбутніх матерів, діагностиці та лікуванню гінекологічних захворювань у цьому віковому періоді приділяється значна увага [2,3]. Одне з перших місць в структурі дитячої та підліткової гінекологічної захворюваності належить запальним процесам статевих органів.

Клінічне значення зазначеної патології визначається не тільки її частотою, але й тим, що вона в подальшому може бути причиною серйозних порушень репродуктивної системи. Збільшення частоти запальних процесів статевих органів геніталій в дитячому та підлітковому віці пов'язують з погіршенням загальносоматичного здоров'я дітей, пригніченням імунної системи організму, збільшенням резистентних форм мікроорганізмів [3,4]. Молодий вік пацієнток, висока захворюваність, поліетіологічність, особливості характеру клінічної картини, можливість серйозних ускладнень в майбутньому з боку репродуктивної системи обумовлюють медико-соціальну значимість проблеми запальних захворювань геніталій у дитячому та підлітковому віці.

Основною локалізацією запального процесу в дівчат, на відміну від дорослих жінок, є зовнішні статеві органи. Запалення зовнішніх статевих органів у поєднанні із запаленням піхви (вульвовагініт) займає перше місце в структурі гінекологічних захворювань серед

дівчат та підлітків [2,5]. За даними різних авторів, частота вульвовагінітів у дівчаток коливається від 13,5 до 93,0% [6,7], до того ж більш як 60% вульвовагінітів мають рецидивуючий характер [8]. За даними більшості авторів немає чіткого розмежування гострих та хронічних вульвовагінітів, але низька ефективність терапії вказує на значний відсоток саме хронічних форм в структурі даної патології [6,8].

Виникнення вульвітів, вагінітів та вульвовагінітів обумовлено анатомо-фізіологічними особливостями дівчинки, до того ж, у патогенезі запального процесу відображуються нейрогуморальні та імунологічні особливості, притаманні дитячому віку. В основу більшості класифікацій вульвовагінітів у дівчат та підлітків покладено етіологічний принцип [6]. До основних факторів, що сприяють інфікуванню статевих шляхів у даному віковому періоді, крім анатомо-фізіологічних особливостей, відносяться екстрагенітальні захворювання різної природи, екзогенні патологічні фактори; мають значення несприятливі соціально-побутові умови, недотримання правил особистої гігієни, але провідна роль належить причинному інфекційному фактору [6,7].

Доведено, що біоценоз статевих шляхів дівчинки формується природньою мікрофлорою, характер якої обумовлений взаємодією гормональної системи з імунологічними особливостями організму. При цьому домінуюче значення має функціональний стан яєчників, наявність лактофлори та стан місцевого імунітету [3,4].

Нормальна мікрофлора включає всі мікроорганізми, що здатні вижити, співіснувати і розвиватись у конкретному фізичному середовищі й не викликати захворювання організму [4]. Колонізаційна резистентність піхви

забезпечує стабільність нормального мікроценозу, запобігає заселенню піхви патогенними мікроорганізмами та надмірному розмноженню умовно-патогенної мікрофлори [3,4].

За даними дослідників, мікрофлора статевих шляхів дівчинок представлена переважно коковою флорою. Серед представників аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори авторами відмічені епідермальний та сапрофітний стафілокок, рідше кишкова паличка та ентеробактерії, іноді біфідо- і лактобактерії [6]. Загальне мікробне число коливається від 102 КУО/мл до 105 КУО/мл. За результатами оцінки вікової динаміки мікрофлори піхви активація репродуктивної системи дівчинки починається в більшості випадків з 8–9 років. З цього часу відбувається поступова заміна коккової флори піхви на кокко-бацилярну. Загальне мікробне число збільшується до 105–106 КУО/мл. У 9–10 років концентрація естрадіолу досягає 100 нмоль/л і з цього часу в піхві переважають лактобацили [4].

Пубертатний період (з менархе до 15 років) характеризується зміною мікробного числа до 105–107 КУО/мл. Відсоток лактобацил у піхвовому вмісті досягає 60%, рН піхвового середовища стає кислою рН (рН 4–4,5). Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах, продукції перекису водню та антибіотикоподібних речовин перешкоджає розмноженню ацидофобних бактерій і росту умовнопатогенних мікроорганізмів. Серед умовно-патогенних мікроорганізмів найбільш часто зустрічаються непатогенні грампозитивні коринебактерії та коагулазонегативні стафілококи [3,6]. Отже, поступово з віком фізіологічні зміни, що відбуваються у здорової дівчинки та підлітка обумовлюють різний стан мікробіоценозу.

Більшість методик лікувальної тактики, що використовуються при запальних захворюваннях зовнішніх статевих органів, спрямоване на усунення мікроорганізмів, які викликали запальний процес у піхві й не завжди приділяється увага або не враховується фон, на якому він виникає. Остаточо не з'ясовано, чому стійке рецидування вульвовагінітів після лікування характерно для дівчат нейтрального періоду на відміну від підліткового і більш старшого вікового періоду. У зв'язку з цим, представляє інтерес проведення порівняльного аналізу клініко-патогенетичних особливостей розвитку неспецифічних вульвовагінітів у різні вікові періоди. Поглиблене вивчення

змін мікробіоценозу за умов запального процесу зовнішніх статевих органів у різного вікового контингенту пацієнток сприятиме вибору патогенетично обумовленої терапії для надання своєчасної адекватної медичної допомоги.

### Мета дослідження

Визначити особливості мікрофлори піхви у в дитячому та підлітковому віці в нормі та за наявності запальних процесів зовнішніх статевих органів.

### Матеріал і методи

Дослідження проведені на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №2 НМУ імені О.О. Богомольця – Київському міському пологовому будинку №6, де виділені стаціонарні ліжка для пацієнток з гінекологічною патологією дитячого та підліткового віку. Обстежено 70 пацієнток з запальними захворюваннями зовнішніх статевих органів, які були розподілені за віком і становили дві групи: 1 група – 32 дівчинки у віці 7–10 років, 2 група – 38 пацієнток у віці 11–16 років. До кожної групи в якості контролю обстежено здорових дівчат відповідного віку: до 1 групи – 20 і до 2 групи – 25 одноліток.

Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження з аналізом скарг, клінічного перебігу захворювання, вивчення соматичного та гінекологічного анамнезу, мікроскопічного та мікробіологічного дослідження піхвового вмісту.

При вивченні анамнезу зверталась увага на перебіг вагітності та пологів у матері, гінекологічний анамнез матері, умови життя пацієнтки, гігієнічні навички, шкідливі звички, а також алергологічний анамнез, контакт з інфекційними хворими (туберкульоз, гонорея, гострі інфекційні захворювання тощо). Для виключення глистяної інвазії оцінювали результати аналізу калу на яйця глистів та зскрібка на ентеробіоз. Загальний аналіз сечі проводився для виключення інфекції сечовидільної системи. Мікроскопія піхвового вмісту проводилась для оцінки біоценозу і включала підрахунок кількості лейкоцитів та ключових клітин. Ідентифікація збудника проводилась бактеріологічно, для виявлення збудників специфічних інфекцій проводилась полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). При необхідності виконувалось ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу.

**Результати та їх обговорення**

У обстежених пацієнток обох груп фізичний та статевий розвиток відповідав віковим параметрам. З анамнезу встановлено, що у 9 (28,1%) пацієнток 1 групи та у 13(34,2%) 2 групи матері мали запальні захворювання репродуктивної системи. Ускладнений перебіг вагітності та пологів у матерів відзначали в 11(34,4%) пацієнток 1 групи та у 14(36,8%) 2 групи. Преморбідний фон у більшості випадків був несприятливим, на що вказували перенесені два та більше інфекційних захворювання (в 1 групі – у 21,9% , в 2 групі – у 28,9%). Соматичну патологію (захворювання сечовидільної системи, гепато-біліарної, серцево-судинної систем, шлунково-кишкового тракту, хронічний тонзиліт, анемію) мали 28,1% обстежених молодшої вікової групи та 36,8% старшої вікової групи.

Повторні епізоди запального процесу статевих шляхів мали 9,4% обстежених 1 групи і 31,6% – 2 групи. У молодшій віковій групі сексуально-активних дівчат не було, а в стар-

шій – було 2(5,3%). У дівчат 1 групи менструацій не було, а у всіх пацієнток 2 групи менструації встановились; порушення їх характеру мали 9(23,4%).

Основними скаргами у пацієнток обох груп були: патологічні виділення з піхви (в 1 групі 90,6%, у 2 групі – 94,7%), дизуричні явища (відповідно 21,9% та 26,3%), печія при сечовипусканні (18,8% та 23,7%), свербіж (46,9% та 47,4%), біль в промежені (6,3% та 13,2%).

Оцінка загального стану пацієнток показала, що порушення самопочуття відмічали 31,3% пацієнток 1 групи і 36,8% обстежених 2 групи. При об'єктивному обстеженні (огляд зовнішніх статевих органів) набряк, гіперемію статевих органів відмічено у 93,8% пацієнток 1 групи та у 97,4% – 2 групи. Отже, клінічні прояви запального процесу були практично однаковими в обох групах.

Аналіз результатів досліджень піхвового вмісту показав підвищену кількість лейкоцитів у 96,9% дівчат 1 групи і у 97,4% – 2 групи. Результати мікроскопії представлені в табл. 1.

**Таблиця 1****Показники піхвового вмісту у обстежених пацієнток, M±m**

Показник	1 група, n=32	1 контр. n=20	2 група, n=38	2 контр. n=25
Лейкоцити	18,8± 0,2*	2,3 ± 0,02	36,2± 0,6*,**	4,0 ± 0,2**
Епітелій злущений	11,0± 0,3*	5,6± 0,2	18,4± 0,6*,**	10,2± 0,4**
Лактобацили	-	±	+	++
Ключові клітини	±	-	+	-
Флора	гр.+,пал.,коки,зміш	гр.+, пал.	гр.±,пал.,коки,зміш	гр.+, пал.

**Примітка:** \* вказана вірогідність  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем, \*\*між 1–2- групами

Незважаючи на те, що загальний відсоток пацієнток, які мали підвищену кількість лейкоцитів, був практично однаковим в обох вікових групах, відмічено вірогідну різницю між двома групами в кількості лейкоцитів із суттєвим переважанням у старшій віковій групі. Слід зазначити, що при порівнянні величин даного показника в контрольних групах теж відмічено вказану особливість, але їх значення були у межах фізіологічної норми.

Вірогідно відрізнялись величини кількості епітеліальних клітин між групами та між контрольними групами. Ключові клітини зустрічались лише в основних групах.

Мікроскопічна оцінка піхвової флори показала, що в обох групах мало місце наявність змішаної кокової, палочкової грам-позитивної і грам-негативної та специфічної мікрофлори на тлі відсутності лактофлори у молодшої вікової групи та зниженої її кіль-

кості в старшій групі.

Аналізуючи результати бактеріоскопічного дослідження була відмічена певна різниця складу мікрофлори піхви у пацієнток обох груп (табл.2).

Як свідчать отримані результати, у молодшій віковій групі серед збудників вищим був відсоток випадків із кишковою паличкою, золотистим стафілококом, ентерококами, у той час як в старшій віковій групі вище був відсоток випадків із стрептококами та грибовою флорою. Слід зазначити, що асоціації збудників втричі частіше відмічались у пацієнток старшої вікової групи. Отже, в різних вікових періодах запальний процес зовнішніх статевих органів може мати клінічні прояви, що мало відрізняються, але може бути викликаний різними етіологічними чинниками, які обумовлюють особливості піхвового мікробіоценозу.

Таблиця 2

## Питома вага пацієток з патологічною піхвовою мікрофлорою, абс., %

Збудник	1 група, n=32	2 група, n=38
Кишкова паличка	11 – 34,4%	7 – 18,4%
Золотистий стафілокок	7 – 21,9%	5 – 13,2%
Ентерококи	2 – 6,3%	-
Гриби роду Candida	2 – 6,3%	10 – 26,3%
Стрептококи	-	4 – 10,5%
Диплококи	4 – 12,5%	-
Хламідії	1 – 3,1%	2 – 5,3%
Анаеробна флора	3 – 9,4%	3 – 7,9%
Асоціації	2 – 6,3%	7 – 18,4%

**Висновки**

1. Особливості піхвової мікрофлори в різні вікові періоди (у дівчат та у дівчат-підлітків) обумовлені анатомо-фізіологічними змінами під час росту в організмі дівчини.

2. У залежності від вікового періоду за умов запального процесу зовнішніх статевих органів різні етіологічні чинники сприяють формуванню від-

повідного піхвового мікробіоценозу.

**Перспективи подальших досліджень**

Подальше поглиблене вивчення піхвової мікрофлори і визначення особливостей її формування в залежності від анатомо-фізіологічних змін дівочого організму сприятиме вибору оптимальної лікувальної тактики і підвищенню її ефективності.

**Література**

1. Моисеенко Р.А. Современное состояние специализированной гинекологической помощи девочкам и подросткам в Украине/ Р.А.Моисеенко, И.Б. Вовк, Н.Я. Жилка //Буковинський медичний вісник. 2004. – № 2. – С. 7–12.

2. Тучкина И.А. Комплексная терапия подростков с воспалением женских половых органов с учетом характера экстрагенитальной патологии/ И.А. Тучкина, Г.М. Тысячка // Таврический медико-биологический вестник. – 2011–2012. – Т.15, №2, – Ч.1. – С. 315–318.

3. Буданов П.В. Диагностика и варианты комплексного нарушения микроценоза влагалища / П.В. Буданов, О.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 73–76.

4. Уварова Е.В. Влагалище как микрорекосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы) / Е.В. Уварова, Ф.Ш. Султанова // Гинекология. – 2002. – Т. 4, №4. – С. 33–36.

5. Кулаков В.И. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития / В.И. Кулаков, Е.В. Уварова. – М.: ТридаХ, 2004. – С. 40, 41, 64–68.

6. Творогова Т.М. Воспалительные заболевания гениталий у девочек / Т.М. Творогова // Русс. мед. журн. 2004. – Т.12, №1. – С. 26–29

7. Гуркин Ю.А. Расширение терапевтических возможностей при лечении вульвовагинитов у девушек / Ю.А. Гуркин, И.Н. Гогогадзе // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2000. – №3(8). – С. 48–50.

8. Андрієць О.А. Комплексне лікування запальних захворювань зовнішніх статевих органів та піхви у дівчаток і підлітків з використанням Протеплазиду /О.А. Андрієць // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т5, №2. – С.19–22.

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ ВЛАГАЛИЩА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ**

*Е.П. Гнатко, Е.А. Черная, С.И. Манащук*

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца  
(г. Киев, Украина)

**Резюме.** Проведена сравнительная оценка влагалищной микрофлоры у пациенток разных возрастных групп при воспалительных заболеваниях наружных половых органов (вульвовагинитах). Установлены особенности микробиоценоза влагалища в каждой возрастной группе при данной патологии. Проанализированы факторы, которые могут способствовать развитию заболевания и обуславливать характер микробного пейзажа.

**Ключові слова:** микробиоценоз, воспалительные заболевания наружных половых органов, девочки и подростки.

**PECULIARITIES OF VAGINAL MICROFLORA DURING INFLAMMATORY DISEASES OF EXTERNAL GENITAL ORGANS IN CHILDREN AGE AND ADOLESCENTS**

*O.P. Gnatko O.A.Chornay, S.I. Manasthuk*

National Medical University  
in honor of O.O. Bogomolets  
(Kiev, Ukraine)

**Summary.** Comparative evaluation of vaginal microflora was performed in patients of different age with external genital inflammatory diseases (vulvovaginitis). Distinctive features of vaginal microbiocenosis in this condition were established in each age group. Factors that may contribute to the development of the disease and determine the nature of the microbial landscape were analyzed.

**Keywords:** microbiocenosis, inflammatory diseases of external genitalia, girls, adolescent girls.

*Рецензент:* Завідувач кафедри акушерства та гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинського державного медичного університету д.м.н., професор Андрієць О.А.



**КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ**

УДК 616-022 : 616-053.31

**НЕОНАТАЛЬНИЙ (ДИСЕМІНОВАНИЙ)  
ЛІСТЕРІОЗ***М.Л. Аряєв, Н.В. Котова*Одеський національний медичний університет  
(м.Одеса, Україна)**Ключові слова:** неонатальний лістеріоз.**Резюме.** В лекції наведено епідеміологію, етіопатогенез, клініку, діагностику, специфічне лікування та профілактику неонатального лістеріозу.**Епідеміологія**

Лістеріоз зустрічається у всіх країнах світу, при цьому клінічні прояви інфекції, викликані лістеріями, зустрічаються досить рідко. Резервуаром інфекції у природі є багато видів гризунів, переважно мишоподібних, можуть бути птиці та риби. Основний шлях інфікування – при вживанні в їжу забруднених лістеріями продуктів (м'яса, не пастеризованого молока, овочів та фруктів). Менше значення має можливість інфікування при контакті з хворими домашніми тваринами та птицею. За епідеміологічними даними, підвищення рівня захворюваності збільшується на весні. Можуть бути епідемічні спалахи серед вагітних, хворих на онкологічну патологію та спорадичні випадки (0,34 на 100 тис. населення у розвинутих країнах). Лістеріоз може виявлятися як вторинне захворювання у хворих з імунодефіцитними станами.

Безсимптомне носійство *Listeria monocytogenes* виявляється у 1% вагітних. Можлива передача збудника від матері до дитини. Гостра інфекція в першу половину вагітності призводить до тяжкого ураження плаценти, загибелі та викидання плода. Більш пізні інфікування вагітної *Listeria monocytogenes* відбувається частіше і призводить до передчасних або термінових пологів з народженням дитини у тяжкому стані або з розвитком захворювання у перші дні або тижні життя.

Інфікування лістеріозом під час вагітності частіше відбувається при реінфекції або при реактивації латентної інфекції, чому сприяє гестаційне зниження імунітету.

**Етіопатогенез.** Збудником захворювання є *Listeria monocytogenes*, що являє собою грампозитивний аеробний мікроорганізм розміром 0,5–0,6 мкм. Лістерії стійкі у зовнішньому середовищі, довгостроково зберігаються у випорожненнях, ґрунті, зерні, здатні розмножуватися при температурі +4° – +6°С, однак,

швидко гинуть при нагріванні, під впливом дезінфікуючих засобів.

Вхідні ворота – слизові оболонки, пошкоджена шкіра, шлунково-кишковий тракт. У місці первинного проникнення збудника виникає запальна реакція, нерідко із залученням регіонарних лімфатичних вузлів. Через кров та лімфу лістерії проникають у ретикуло-ендотеліальну систему (печінка, селезінка, лімфатичні вузли), ЦНС, нирки, тощо, де відбувається їхнє розмноження з утворенням гранульом, які містять ретикулярні, моноцитарні клітини, клітинний детрит, змінені поліморфноядерні лейкоцити. У подальшому утворюються некротичні вогнища з можливим рубцюванням.

**Клінічні прояви у матері під час вагітності.** Як правило, *Listeria monocytogenes* у дорослих викликає захворювання, яке тяжко розпізнати клінічно та можна тільки діагностувати за допомогою чутливих серологічних методів. Гострі форми захворювання, що описуються у 65 % матерів, які народили дітей з лістеріозом, характеризуються грипоподібними симптомами, раптовим початком, ознобом, підвищенням температури тіла, збільшенням лімфатичних вузлів, наявністю загальних ознак інфекційного токсикозу. Захворювання може проявлятися еритематозною чи крупноплямистою висипкою, що концентрується в області великих суглобів. Можлива поява на обличчі еритеми у формі метелика. У якості клінічних проявів лістеріозу на перший план можуть виступати ознаки ураження ЦНС (менінгоенцефаліт), гострого гастроентероколіту, пієлонефриту та ендокардиту.

У деяких жінок за декілька тижнів до пологів відзначалося підвищення температури тіла неясного генезу, м'язовий біль, дрижання, іноді тонзиліт або гнійний кон'юнктивіт.

Виникнення гострої інфекції в першу половину вагітності часто закінчується перерив-

ванням вагітності та гибеллю плода. Гостра інфекція у другій половині вагітності часто закінчується передчасними пологамі, мертвонародженням, хоріоамніонітом.

**Діагностика лістеріозу у матері** ґрунтується на виділенні мікроорганізмів з крові, сечі, виділень шийки матки, а також із спинномозкової рідини. Зростання культур лістерій на простих середовищах стимулюється при додаванні в них крові, асцитичної рідини і глюкози. У мазках з 18–24-годинних колоній виявляється типове дифтероїдно - подібне розташування мікроорганізмів з невеликою кількістю S- або R-форм. З патологічного матеріалу лістерії виділяються легше, якщо тканини до внесення на поверхню живильного середовища протягом декількох тижнів зберігають при 4°C.

**Клінічні прояви лістеріозу в новонародженого.** Неспецифічними наслідками лістеріозу у новонародженого і є недоношеність, народження в асфіксії, синдром аспірації меконію. Лістеріоз у дитини може характеризуватися тяжким септикоподібним перебігом з перших діб життя. Вважається, що близько 20% випадків раннього сепсису в новонароджених обумовлені цим мікроорганізмом. При інфікуванні лістеріями у перинатальний період розвивається септичний грануломатоз з утворенням специфічних гранул у різних органах.

Основні прояви неонатального лістеріозу: підвищення температури тіла, закладеність носу, ознаки дихальної недостатності. У ряді випадків можливий розвиток екзантеми. Висипка локалізується на шкірі спини, тулубу, кінцівок. Майже патогномічною, але не постійною ознакою є висипання на гіперемованій слизовій оболонці мигдаликів, ротоглотки та стравоходу гранульом сіривато-білуватого кольору розміром з просяне зерно. У більшості хворих спостерігають жовтяницю, збільшення печінки. Спленомегалія при лістеріозі буває рідше, ніж гепатомегалія. Меконій містить багато слизу, пофарбований у зеленуватий колір.

Неонатальний лістеріоз може проявлятися в перші 2–3 дні після народження дитини у вигляді вродженої пневмонії. Пневмонія при лістеріозі частіше носить інтерстиціальний характер, може ускладнитися розвитком гнійного плевриту. На рентгенограмі можна бачити множинні, густо розташовані, різко обмежені плями розміром не менше прося-

ного зерна. Зміни в легенях нагадують бронхопневмонію або міліарний туберкульоз. Місцями зміни нагадують бджолині стільники. У периферичній крові виявляється лейкоцитоз та зсув лейкоцитарної формули вліво.

Іноді неонатальний лістеріоз проявляється як гнійний менінгіт з високою температурою тіла, опістотонусом або як енцефаліт без особливих змін у спинномозковій рідині. Частіше це проявляється на 2–4-му тижні життя.

Як виняток, неонатальний лістеріоз може нагадувати інфекційний мононуклеоз із моноцитозом у периферичній крові.

**Діагностика** має значні труднощі, ґрунтується на лабораторному виявленні збудника: у матері - в навколоплідних водах, у плаценті; у новонародженої дитини – з шлункового аспірату після народження, з крові, спинномозкової рідини та з рідини, отриманої при бронхо-альвеолярному лаважі. Серологічна діагностика недостатньо ефективна через хибно позитивні результати, обумовлені антигенним спорідненням лістерій та стафілококів.

Диференційна діагностика проводиться з раннім сепсисом, пневмонією, менінгоенцефалітом іншої етіології.

**Лікування.** Дітей з неонатальним лістеріозом необхідно ізолювати у зв'язку з ризиком передачі збудника іншим дітям.

Етіотропним лікуванням неонатального лістеріозу є антибактеріальна терапія з комбінованим застосуванням ампіциліну та гентаміцину. Тривалість лікування сягає 10–14 діб при пневмонії, 14–21 діб – при менінгоенцефаліті.

**Профілактика.** Вагітним жінкам, що працюють у тваринництві, рекомендують тимчасово переходити на роботу, не зв'язану з тісним контактом із тваринами. У їжу рекомендують вживати тільки термічно оброблені м'ясні продукти, пастеризоване чи стерилізоване молоко.

Профілактика і заходи в епідемічному вогнищі – боротьба з лістеріозом домашніх тварин. Ретельна термічна обробка м'яса і м'ясних продуктів, ззаборона вживати не кип'ячене молоко. Вагітних, що працюють у тваринництві, необхідно тимчасово переводити на роботу, не зв'язану з постійним контактом із тваринами. Профілактика в оточенні хворого не проводиться.

Специфічна профілактика не розроблена. Для профілактики загибелі плода та розвитку неонатального лістеріозу велике значення

має своєчасне виявлення інфекції у вагітних і проведення відповідної терапії.

**Прогноз.** При розвитку інфекції у матері під час вагітності ризик мертвородження та пе-

ринатальної смерті новонародженого дорівнює 22%. Ризик летальності при маніфестації клінічних проявів неонатального лістеріозу дорівнює 50%.

#### Література

1. Аряев Н.Л. Неонатология : учебник / Н.Л. Аряев. – Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2006. – 836 с.
2. Шабалов Н.П. Неонатология : підручник / Н.П. Шабалов. – СПб., 2005. – Ч. I. – 512 с.; Ч. II. – 517 с.
3. Bacterial Infections and Pregnancy / H.C. Yun, H. Hamza, L.B. Berkowitz [et al]/ – Medscape, 2011 – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/235054-overview>.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of listeriosis--northeastern United States, 2002. – MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2002. – N 1(42). – P. 950–951.
5. Centers for Disease Control and Prevention Emerging Infections Program Foodborne Diseases Active Surveillance Network Working Group. Reduction in the incidence of invasive listeriosis in Foodborne Diseases Active Surveillance Network Sites, 1996–2003. / [ Voetsch A.C., Angulo F.J., Jones T.F., et al.]// Clin Infect Dis. – 2007. – N 44. – P. 513–520.
6. Congenital Infections, Part II: Parvovirus, Listeria, Tuberculosis, Syphilis, and Varicella / K, F. Satti, S. A. Ali, J.-H. Weitkamp// NeoReviews. – 2010. – N 11 (8). – P. e681 – e695.
7. Early onset of neonatal listeriosis. – Pediatr Int. 2011 Dec;53(6):1034-7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03442.x.

#### НЕОНАТАЛЬНЫЙ (ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ) ЛИСТЕРИОЗ

*Н.Л. Аряев, Н.В.Котова*

Одесский национальный медицинский  
университет  
(г. Одесса, Украина)

**Резюме.** В лекции представлена эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, специфическое лечение и профилактика неонатального листериоза.

**Ключові слова:** Неонатальный листериоз

#### NEONATAL (DISSEMINATED) LISTERIOSIS

*M. L. Aryayev, N. V. Kotova*

Odessa National Medical University  
(Odessa, Ukraine)

**Summary.** The epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, specific treatment and prophylaxis of neonatal listeriosis are presented in the lecture..

**Keywords:** neonatal listeriosis.

УДК: 616-036.886-053.3-085:615.015.4

А.Г. Ципкун

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології» НАМН України  
(м. Київ, Україна)ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ  
ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ПЕРІОДУ  
НОВОНАРОДЖЕНОСТІ.  
ЧАСТИНА І. ФАРМАКОДИНАМІКА ТА  
ФАРМАКОКІНЕТИКА ПРЕПАРАТІВ**Ключевые слова:** новонароджений, фармако-  
терапія, фармакодинаміка, фармакокінетика.**Резюме.** У першій частині лекції представлені питання  
особливостей фармакодинаміки та фармакокінетики  
лікарських препаратів в періоді новонародженості.

Дитина у періоді новонародженості за своїми анатомо-фізіологічними характеристиками суттєво відрізняється від дітей більш старшого віку, тим більше від дорослого, що зазвичай потребує особливого підходу до використання лікарських засобів у цей віковий період. Відмінності у використанні лікарських препаратів у новонароджених носять багатоплановий характер і залежать від багатьох обставин:

- **фармакодинамічних** – обумовлених терапевтичними та токсиколо-гічними характеристиками та різною чутливістю до фармакологічної дії препарату дитини раннього віку;
- **фармакокінетичних** – пов'язаних з віковими особливостями абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення лікарського препарату;
- **фармацевтичних** – лікарською формою та способом застосування препарату в новонароджених;
- **специфічних** – поведінням новонародженої дитини, її реагуванням на лікування, відношенням до терапії батьків чи опікунів.

**Фармакодинаміка**

Організм новонародженого характеризується анатомо-функціональними особливостями, які, у свою чергу, обумовлюють характер, іноді неадекватний, реагування на той чи інший лікарський засіб. Так, добре відомо, що новонароджені виявляють високу чутливість до опіатів, серцевих глікозидів, недеполяризуючих міорелаксантів та низьку - до барбітуратів, атропіну, деполяризуючих міорелаксантів, нейролептиків, нестероїдних протизапальних засобів. Певною мірою це пояснюється тим, що в ранньому неонатальному періоді ще продовжується формування клітинних рецепторних структур, змінюються їх кількісні та якісні характеристики. Не дивлячись на те, що цей процес має генетично детермінований характер, динаміка дозрівання окремих видів рецепторів (холінергічних,

адренергічних, серотонінових, гістамінових, дофамінових та ін.) може бути різною, а, отже, характер фармакодинамічних ефектів, розвитку побічних реакцій та фармакотерапевтичної ефективності того чи іншого класу лікарських засобів у новонароджених має свої, іноді достатньо суттєві, відмінності.

Так, остаточне формування механізмів синтезу, депонування та інактивації катехоламінів відбувається у віці 6–8 років. До цього часу реєструється недостатня активність ферментів, які приймають участь у їх синтезі, а також недостатня зрілість механізмів їх зворотнього захоплення та утримання у везикулах. Внаслідок недостатнього зворотнього захоплення катехоламінів у ранньому віці визначається більш тривалий ефект ізадрину, однак його негативний вплив на метаболічні процеси в міокарді менший, ніж у дорослих. У дітей, особливо новонароджених, у порівнянні з дорослими, також низька активність моноамінооксидази та катехолортометилтрансферази, а, отже, концентрація катехоламінів у крові є вищою, ніж у дорослих. Цим, у значній мірі, пояснюється невисока чутливість дітей раннього віку до адреноміметиків, а в ряді випадків – спотворена реакція на їх введення. У той же час, через онтогенетичну незрілість механізмів депонування катехоламінів організм немовлят, особливо недоношених, надзвичайно чутливий до резерпіну, введення якого інколи супроводжується тяжким пригніченням функцій (летаргія, пригнічення рефлексів, порушення носового дихання, ціаноз, інколи смерть), навіть у випадку застосування препарату вагітною незадовго до пологів.

**Фармакокінетика**

Фармакокінетичні особливості застосування лікарських засобів у новонароджених визначаються особливостями абсорбції препаратів у цьому віці, характером розподілу, метаболізму та виведення лікарських



речовин з організму дитини.

Важливими особливостями раннього неонатального періоду, які безпосередньо впливають на побудову ефективної та безпечної фармакотерапії та які слід враховувати у цьому віці, є:

- недорозвинення печінкових та ниркових механізмів детоксикації;
- підвищена проникність гемато-енцефалчного бар'єру;
- характерні для новонароджених, особливо недоношених, патологічні стани (наприклад синдром дихальних розладів, особливості прохідності артеріальних шляхів, некротизуючий ентероколіт, інтравентрикулярні крововиливи, ретинопатія при передчасних пологах та ін.);
- швидкий розвиток та перебудова фізіологічних процесів, яка потребує регулярного перегляду режимів дозування лікарських препаратів;
- підвищена швидкість всмоктування лікарських препаратів та інших хімічних речовин через шкіру;
- невеликий об'єм крові (у 500 г новонародженого – близько 40 мл крові).

**Абсорбція** лікарських засобів у новонароджених, хоч і відбувається за тими ж загальними принципами, що й у дорослих, все ж має певні відмінності, обумовлені анатомо-функціональними особливостями організму немовлят, особливо недоношених. До основних чинників, від яких залежить цей процес, належать швидкість кровотоку в місці парентерального введення, швидкість розвитку та стан функцій шлунково-кишкового тракту у перші дні після народження. Для отримання резорбтивного ефекту препарати вводять новонародженим внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньо, ректально, інтраназально.

При введенні препаратів зразу після народження **у вену пуповини** половина введеного препарату через венозний (аранцієвий) протік зразу надходить до системного кровотоку, а інша частина – до печінки, де підлягає метаболізму та екскреції, тобто системній елімінації. Якщо препарат при першому проходженні через печінку інтенсивно метаболізується в ній, його концентрація в периферичній крові може бути нижчою. Після початку закриття венозного протоку, (через 10–15 хв після пологів) переважна частина введеного препарату надходить до печінки, де і підлягає системній елімінації.

У випадку введення розчинів в **периферійні вени** препарат через верхню або нижню порожні вени минає печінку та її бар'єрну функцію при першому проходженні, а, отже концентрація речовини у плазмі крові може бути більшою, ніж при введенні в вену пуповини.

Після **внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції** швидкість абсорбції лікарського засобу переважно залежить від швидкості кровотоку, маси жирової чи м'язової тканини у ділянці введення. Як правило, швидкість кровотоку знижена внаслідок нестабільності гемодинаміки, асфіксії, зневоднення, а, отже, з місця введення препарат адсорбується повільно і в ньому може створюватись, особливо при повторних введеннях, його депо, з якого, після відновлення гемодинаміки та швидкості кровотоку, речовина у значній кількості потрапляє в кров, що може викликати значний або навіть токсичний ефект. Це особливо небезпечно при використанні протисудомних засобів, серцевих глікозидів, деяких антибіотиків-аміноглікозидів. У недоношених новонароджених м'язова та жирова тканини розвинені недостатньо, отже введена речовина абсорбується повільніше. Якщо у дорослих відсоток жирової тканини в організмі складає в середньому 20% то у доношених новонароджених не перевищує 15% а у недоношених – 1%. М'язова тканина – відповідно 43% та 25%. Через це при **підшкірному введенні** вірогідність утворення депо є ще більшою, ніж при внутрішньом'язовому, тому такого шляху введення у новонароджених слід уникати.

При **нашкірному використанні** препаратів у немовлят приймають до уваги, що для шкіри новонароджених, особливо недоношених, характерним є надзвичайно тонкий роговий пласт, рясне кровопостачання та практично повна відсутність підшкірної жирової тканини, отже через неї в значній кількості всмоктуються хімічні речовини, які можуть викликати токсичний ефект, особливо при багаторазовому застосуванні засобу.

Передозування, у ряді випадків з летальним кінцем, описане для препаратів, що містять борну кислоту, антибактеріальних мазей та аерозолів, які в якості антимікробного компоненту містять поліміксин або аміноглікозиди. Передозування кортикостероїдів при їх нашкірному застосуванні у вигляді кремів та лосьонів у новонароджених може призводити до порушень в системі гіпоталамус-гіпофіз-кора наднирників. Швидко всмоктується

з поверхні шкіри новонароджених, особливо недоношених, йод. Підвищення його концентрації в плазмі крові, особливо після багаторазових наскірних аплікацій, здатно пригнічувати функцію щитоподібної залози з подальшим розвитком транзиторного гіпотиреозу. Через токсичну дію на організм дитини анілінових барвників та резорцину (розвиток цианозу, тахікардії, гепатомегалії, метаболічного ацидозу, метгемоглобінемії) заборонено їх застосування для мічення пелюшок. У цілому, при використанні трансдермального шляху введення лікарських засобів у новонароджених, слід враховувати їх легке всмоктування та вірогідність розвитку резорбтивного ефекту. Кількість використовуваної при цьому шляху введення речовини, як правило, не повинно перевищувати її добової дози при введенні через рот.

Ряд факторів слід враховувати **при оральному використанні** у новонародженого лікарських засобів. У доношеної дитини секреція у шлунку хлористоводневої кислоти починається лише через кілька годин, у недоношеної – в середньому через 4 доби після народження, тому в ці терміни недоцільно внутрішньо використовувати препарати, які інактивуються за низького значення рН. У порівнянні з дорослимита дітьми більш старшого віку, тривалість випорожнення шлунку в новонароджених є більшою, швидкість його перистальтики є зменшеною, тому лікарський препарат абсорбується більш повно. Слід пам'ятати, що при повторних призначеннях абсорбція препарату може бути надмірною, а стандартні дози викликати навіть токсичний ефект.

На швидкість та величину всмоктування препарату в значній мірі впливає також функціональний стан тонкого та товстого кишечника. Через те, що перистальтика кишечника у новонароджених ослаблена, абсорбція лікарського препарату може бути надмірною. В той же час, при підвищеній перистальтиці, наприклад при проносі, вона може бути суттєво нижчою внаслідок скорочення тривалості контакту хімусу, який містить препарат, із слизовою поверхнею кишечника. На інтенсивність всмоктування ліків впливає також незрілість монооксигеназної та глюкуронідазної систем у слизовій оболонці кишечника, внаслідок чого зменшується утворення полярних метаболітів, які гірше розчиняються в ліпідах та гірше всмоктуються.

При оральному введенні ліків суттєву роль відіграє приймання їжі, яка затримує спорож-

нення шлунку, підвищує кислотність шлункового соку, активність у ньому шлункових ферментів. Через зв'язування компонентами їжі лікарського засобу обмежується його контакт зі слизовою оболонкою, а, отже, й швидкість всмоктування у верхніх відділах травного тракту, в наслідок чого зменшується концентрація лікарського засобу в крові.

**При ректальному введенні** препаратів новонародженим у вигляді супозиторів або клізм слід обов'язково враховувати час утримання препарату в прямій кишці, який, у свою чергу, залежить від лікарської форми препарату та функціонального стану кишечника. При діареї, звичайно, час знаходження засобу в прямій кишці, тривалість його всмоктування а, отже й максимальна концентрація у крові завжди буде нижчою. Слід також приймати до уваги склад супозиторної основи при використанні свічок, яка може бути як гідрофобною, так і гідрофільною, а, отже подразнювати слизову оболонку прямої кишки, у деяких випадках спричиняючи навіть її запалення.

**Розподіл лікарських засобів.** Розподіл лікарських засобів у дитячому віці, особливо в періоді новонародженості, має свої особливості, обумовлені фізико-хімічними властивостями лікарської речовини, зокрема її розчинністю у воді та ліпідах, вмістом та розподілом в організмі дитини води та жирової тканини.

Чим більший заряд має речовина (чим більше вона полярна) тим краще вона розчиняється у воді й навпаки, чим менше вона заряджена і полярна, тим краще розчиняється в ліпідах та проникає в тканини.

В організмі новонароджених, особливо недоношених, міститься більше води, причому переважно у вигляді позаклітинної фракції, яка досягає у недоношених 50% від її загальної маси, у той час як вміст внутрішньоклітинної рідини дещо нижчий, ніж в інших вікових групах (табл. 1).

Високополярні та іонізовані молекули з великим зарядом, які добре розчиняються у воді, наприклад антибіотики-аміноглікозиди, розчиняються переважно у позаклітинній рідині, а оскільки у новонароджених її відносно більше, концентрація їх буде нижчою. Цей факт повинен бути врахованим при використанні водорозчинних засобів, особливо у недоношених дітей. У той же час, жиророзчинні засоби, до складу яких входять неіонізовані малополярні речовини, через вкрай низький рівень жирової тканини у недоношених, не

Таблиця 1

## Вміст води та жирової тканини в організмі у різні вікові періоди

Вікова група	Вміст води в організмі відносно маси тіла, %			Жирова тканина, %
	Загальний	Позаклітинна рідина	Внутрішньоклітинна рідина	
Недоношені	85	50	35	1
Доношені	80	50	30	15
Немовлята (6 міс.)	70	35	35	15
Діти дошкільного і шкільного віку	65	25	40	15
Дорослі	60	15	45	30

можуть накопичуватись у підшкірній жировій тканині, а отже, їх концентрація у плазмі крові може бути значно більшою, ніж у доношених новонароджених чи дітей старшого віку, у яких вміст жирової тканини є значно більшим. Ця залежність добре продемонстрована для дігосину і також повинна прийматись до уваги при призначенні лікарських засобів у періоді новонародженості.

Концентрація речовини у плазмі крові певною мірою відображає його вміст у тканинах, де розташовані реагуючі на нього структури, а отже й ступінь фармакологічного ефекту.

Одним з важливих факторів, який впливає на характер дії лікарського засобу в періоді новонародженості, є його **здатність зв'язуватись з білками плазми**. У крові лікарські речовини зв'язуються переважно з альбумінами через їх велику площу поверхні та конформаційну лабільність, у меншій мірі – з  $\alpha$ -  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобулінами. У новонароджених, особливо недоношених, у порівнянні з дорослими, рівень білків у крові значно нижчий, відповідно зменшується і здатність лікарського засобу зв'язування з білками. Через те, що зв'язана з білком лікарська речовина не здатна взаємодіяти з відповідним рецептором, у крові збільшується концентрація вільної фракції лікарського засобу, не зв'язаної з білками, внаслідок чого збільшується фармакологічний ефект, іноді досягаючи токсичного.

Важливою для неонатологічної практики є конкурентна здатність деяких лікарських засобів витіснити білірубін із його зв'язку з альбуміном, внаслідок чого в крові збільшується вміст вільного білірубину, який, легко проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, на-

копичується в тканинах головного мозку, викликаючи «білірубінову енцефалопатію». Цей синдром описаний при використанні у недоношених новонароджених сульфаніламідних препаратів.

З іншого боку, при гіпербілірубінемії, як фізіологічній, так і внаслідок резус-конфлікту між кров'ю матері й плода, білірубін витісняє лікарську речовину із зв'язку з альбуміном з подальшим збільшенням її вільної фракції у крові та збільшенням терапевтичного чи розвитку токсичного ефекту (спостерігається при застосуванні фенітоїну).

Суттєве значення для розподілу лікарських речовин та фармакологічного ефекту мають також викликані захворюванням зміни функціонального стану організму та його окремих органів та систем. Так, при асфіксії у новонароджених для забезпечення мозку киснем збільшується швидкість мозкового кровотоку, зменшується енергоутворення та відбувається активація перекисного окислення ліпідів мембран, у тому числі, клітин гематоенцефалічного бар'єру, внаслідок чого може збільшуватись його проникливість та неконтрольоване надходження речовин до тканин мозку з подальшим розвитком неадекватного фармакологічного ефекту. В цілому більшість дослідників вважають, що внаслідок неповної сформованості гематоенцефалічного бар'єру в новонароджених він більш проникливий, у порівнянні з дорослими, чим обумовлена більш висока чутливість немовлят до ряду препаратів центральної дії (резерпін, опіюїдні наркотики, кортикостероїди, деякі протигістамінні засоби, дофамін та ін.).

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И  
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
ПЕРИОДА НОВОРОЖДЁННОСТИ.  
ЧАСТЬ I. ФАРМАКОДИНАМИКА И  
ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРЕПАРАТОВ**

*А.Г.Ципкун*

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гине-  
кологии» НАМН Украины  
(г. Киев, Украина)**

**Резюме.** В первой части лекции представлены вопросы особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов в периоде новорождённости.

**Ключові слова:** новорождённый, фармакотерапия, фармакодинамика, фармакокинетика.

**PECULIARITIES OF THE  
PHARMACOTHERAPY AND CLINICAL  
PHARMACOLOGY IN NEONATAL PERIOD  
PART I. THE PHARMACODYNAMICS  
AND THE PHARMACOKINETICS  
OF MEDICINES**

*A.G.Tzipcun*

**Institute of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology  
NAMS of Ukraine,  
(Kiev, Ukraine)**

**Summary.** Questions which illustrate peculiarities of pharmacodynamics and pharmacokinetics in neonates are demonstrated in the first part of the lecture.

**Key words:** newborns, pharmacotherapy, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

---



**ОГЛЯДОВІ СТАТТІ**

УДК 618.145-002:618.177

**О.С. Захаренко, О.М. Юзько,  
Л.В. Захаренко**ВДНЗ «Буковинський державний медичний  
університет» МОЗ України  
Медичний центр лікування безпліддя  
(м. Чернівці, Україна)**ГЕНІТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ  
ЯК ПРИЧИНА ЖІНОЧОГО  
БЕЗПЛІДДЯ****Ключевые слова:** ендометріоз, безпліддя,  
оваріальний резерв, перитонеальна рідина,  
лікування.**Резюме.** наведені дані огляду літератури щодо ролі зовнішнього генітального ендометріозу в структурі гінекологічної захворюваності в репродуктивному періоді і тактика лікування безпліддя, асоційованого з генітальним ендометріозом.

В структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз займає третє місце після запальних захворювань і лейоміоми матки. Епідеміологічні дослідження вказують, що у 90-99% хворих ураження виявляються у віці від 20 до 50 років, причому найбільш часто в репродуктивному періоді, незалежно від етнічної приналежності й соціально-економічних умов. За даними різних авторів, ендометріоз зустрічається в популяції у 5–50% всіх жінок з первинним і вторинним безпліддям [1,2,7].

Поширеність ендометріозу при безплідді у межах від 25 до 50% [3], а частота його у жінок з порушеною фертильністю складає 5% [4,7]. Патогенез безпліддя при ендометріозі до кінця не вивчений і причинно – наслідковий взаємозв'язок між ними достовірно до кінця не встановлений. У жінок з ендометріозом частота настання вагітності знижена до 2–10% [5,8,11] в місяць на відміну від здорових жінок, у яких вона досягає 15–20% [4,10]. По результативності внутрішньоматкових інсемінацій у жінок з ендометріозом і без нього отримані найбільш достовірні дані. За даними Timmon I.S. і співавт. у пацієнок з ендометріозом вірогідність вагітності, розрахована на цикл, склала 3,6% в порівнянні з 12% у жінок групи контролю.

До теперішнього часу сучасна наука не в змозі дати об'єктивну відповідь на питання, чому ендометріоз веде до виникнення безпліддя. В останні десятиріччя численні клінічні і молекулярно-біологічні дослідження вітчизняних і зарубіжних вчених присвячені вивченню різних патогенетичних ланок ендометріозу.

Найбільш поширеними теоріями, які пояснюють причини порушення фертильності при даному захворюванні, є наступні [7]:

**Порушення анатомії органів тазового дна.**  
Розвиток злукового процесу в малому тазу

часто викликає ендометріоз. Утворення злук може перешкоджати виходу яйцеклітини, її захвату фімбріями маткової труби і в подальшому транспорту в порожнину матки [3,8]. На думку Адамян Л.В. і співавт. (2003р.) при розвитку ендометріозу на яєчниках можливий негативний вплив на оваріальний резерв і частоту овуляції.

**Порушення функції тазового дна**

Виявлено, що у жінок з ендометріозом є порушення складу перитонеальної рідини: підвищення концентрації макрофагів, простогландинів, протеаз, фактора непрозу пухлин, інтерлейкіну- $\alpha$ , що може негативно впливати на якість ооцитів, сперматозоїдів, ембріонів, а також на функціональну властивість фаллопієвих труб [10,11,13].

**Імунні порушення**

Зниження концентрації IgG у жінок із безпліддям і ендометріозом, може бути пояснено процесом утворення імунних комплексів і підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у кровоносному руслі. Рівень ЦІК є одним із критеріїв оцінки імунного статусу організму, що, у свою чергу, свідчить про наявність аутоімунного процесу, корелює з тяжкістю захворювання і відображає стан мононуклеарно-фагоцитарної системи (МФС). Коли утворення ЦІК виходить з-під контролю і набуває прогресуючого характеру, виникає те чи інше аутоімунне захворювання. Крім того, комплекси антиген-антитіло також погіршують функцію Т-супресорів. Підвищення ЦІК відбувається за рахунок включення в імунні комплекси переважно IgG. Концентрація Ig G і Ig A, лімфоцитів в ендометрії у жінок з ендометріозом знижена,

що може впливати на процес імплантації. За даними Варданян Л.Х. 2005 р. аутоантитіла до ендометріальних антигенів переважають у жінок з ендометріозом порівняно із здоровими жінками.

### Ендокринні та овуляторні порушення

У жінок з ендометріозом частіше виявляються ендокринні порушення: синдром лютеїнізації неовулюючого фолікула, дисфункція лютеїнової фази, що приводить до порушення овуляції й імплантації. Але до теперішнього часу ця інформація до кінця не підтверджена [5,12].

### Порушення імплантації

Зниження ендометріальної експресії молекул клітинної адгезії описано у деяких жінок з ендометріозом описано Taylor R.N. і Lebovic D.I. 2009р. Ендометрій у жінок з даним захворюванням характеризується підвищеною продукцією естрадіолу, підвищеним рівнем простогландинів E2, а також резистентністю до прогестерону. Функціональні порушення ендометрію можуть призводити до порушення імплантації у жінок з ендометріозом. Аналіз результатів досліджень, присвячених проблемам ДРТ у жінок з ендометріозом, дозволяє виділити три можливі причини порушеної імплантації: зміни «ооцит-ембріон», дефекти ендометрію, комбіновані порушення «ендометрій-ембріон».

Виходячи з механізмів порушення фертильності при ендометріозі, вироблена тактика ведення даної категорії пацієнток, незважаючи на її складність та дискусійність. Для більш детальної систематизації наукових даних відносно даної патології Waller K.G. і співавт. наводять класифікацію рівнів доказовості:

Ia – мета-аналіз/ систематичний огляд.

Ib – рандомізоване плацебо-контролююче дослідження.

IIa – контролююче дослідження без рандомізації.

IIb – квазіекспериментальне дослідження.

III – порівняльні, кореляційні дослідження і опис випадків.

IV – висновок комітету експертів або заключення авторитетних лікарів, які мають клінічний досвід.

На основі класифікації рівнів доказовості розроблені наступні рекомендації щодо лікування ендометріозу при безплідді:

1. Супресія функції яєчника як монотерапія для покращення фертильності при малих формах ендометріозу – неефективна (Ia).

2. Супресія функції яєчника перед прове-

денням ДРТ із використанням а-ГнРГ (Ia) або КОК в безперервному режимі за 3-4 міс. (IIa) до проведення ЕКЗ підвищує частоту настання вагітності.

3. Супресія функції яєчника після проведення хірургічного втручання з приводу ендометріозу з наступною вичікувальною тактикою не має позитивного впливу на частоту настання вагітності (Ia).

4. Проведення індукції овуляції і внутрішньоматкової інсемінації при малих формах ендометріозу збільшує частоту настання вагітності (Ib).

5. Використання методів ДРТ ефективно при ендометріозі та є методом вибору при наявності трубного, чоловічого факторів безпліддя, а також у жінок після 35 років (III).

6. Лапароскопічна абляція ендометріюїдних інфільтратів і адгезіолізис є ефективним методом лікування безпліддя при I-II стадіях ендометріозу (Ia).

7. Ефективність хірургічного лікування середніх і важких форм ендометріозу з метою покращення фертильності невідома (III).

8. Лапароскопічне видалення при наявності яєчникових ендометріом має більше переваг над дренажуванням і коагуляцією (Ia).

9. До проведення ЕКЗ рекомендоване хірургічне висікання оваріальних ендометріом діаметром більше 3–4 см (III).

Монотерапія і вичікувальна тактика. Не рекомендована для лікування безпліддя, асоційованого з ендометріозом. У кохранівському огляді E. Hughes і співавт. 2007 р. досліджувалось використання супресивної терапії для лікування ендометріозу I–II стадії. Виявлено, що дана тактика не покращує настання вагітності. Медикаментозна супресія перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) – агоністи ГнРГ. Із результатів метаналізу трьох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), застосування у жінок з ендометріозом II–IV стадій, а-ГнРГ на протязі 3–6 міс. перед ДРТ привело до значного збільшення частоти настання вагітності [15,16, 17].

Альтернативою може стати застосування КОК. D. De Ziegler і співавт. в результаті відкритого контролюючого дослідження без рандомізації показали, що застосування КОК в безперервному режимі у жінок з ендометріозом впродовж 6–8 тижнів перед ДРТ дозволяє досягнути таких же результатів, як і у жінок тієї ж вікової групи, які не хворіють ендометріозом.

### Роль індукції овуляції і внутрішньоматкової інсемінації

Tummon I.S. і співавт. підтверджують ефективність результату оваріальної стимуляції з послідуною внутрішньоматковою інсемінацією в лікуванні безпліддя, асоційованого з ендометріозом, так як ізольоване застосування інсемінації не дало бажаного ефекту.

### Роль методів ДРТ

На думку Wright V.C. 2007р. і Leyland N. 2010р методи ДРТ однозначно підвищують частоту настання вагітності у жінок з ендометріозом, але їх результативність є дещо нижчою, ніж в групі жінок з трубним фактором. Проведений мета-аналіз у пацієнок з ендометріозом показав більш низьку результативність ДРТ при III-IV стадії ендометріозу, яка склала 13,8% порівняно з групою контролю – 27,7% [25]. У канадському і американському керівництвах [26,27,28] відмічено, що вибір тактики лікування безпліддя повинен базуватися на комплексній оцінці стану подружжя, врахуванні додаткових факторів безпліддя (наявності трубного, чоловічого, вікового). У жінок старших 35 років застосування методів ДРТ є першою лінією терапії.

### Роль хірургічного лікування ендометріозу при безплідді

*Хірургічне лікування ендометріозу I–II стадії.*

Результатами кохранівського огляду доказана ефективність абляції і ексцизії ендометріюїдних гетеротопій при ендометріозі I–II стадії. При наявності больового синдрому у пацієнок з порушенням фертильності видалення ендометріюїдних гетеротопій дозволяє покращити результат лікування як больового синдрому, так і безпліддя [29].

*Хірургічне лікування ендометріозу III–IV стадії.*

Базуючись на результатах досліджень без

рандомізації, відмічено, що хірургічне лікування ректовагінального ендометріозу не покращує фертильність [30].

Хірургічне лікування ендометріюїди у пацієнок з безпліддям в анамнезі.

При наявності ендометріюїди розмірами більше 3 см традиційне хірургічне лікування включає дренування з коагуляцією або цистектомію. Використання цистектомії показало кращі результати у відновленні фертильності у безплідних пар [31]. Ексцизія ендометріюїди асоційована з більш низькою частотою рецидивів, ніж при дренуванні і коагуляції, ризик малігнізації після застосування даної хірургічної техніки також менший [31].

Дискусійним залишається питання необхідності видалення ендометріюїдних кіст перед застосуванням ДРТ. Систематичний огляд [31,32] показав, що хірургічне видалення ендометріюїди розміром менше 3 см не має переваг в порівнянні з вичікувальною тактикою настання вагітності. Існує думка, що хірургічне лікування може знизити відповідь яєчників на стимуляцію [30]. Ретроспективне дослідження [30,32] виявило в 13% випадків наявність поганої відповіді на стимуляцію яєчників в циклах ДРТ. Ендометріюїди розміром більше 4 см підлягають видаленню. Це необхідно робити в зв'язку з ризиком малігнізації (1%), з метою покращення доступу при пункції фолікулів в програмах ДРТ. У Канадському керівництві по ендометріюїду згідно рекомендацій 2010 р. всі ендометріюїди розглядаються як такі, що малігнізуються і в зв'язку з цим підлягають видаленню [31,32].

Питання повторного хірургічного втручання при рецидиві ендометріюїду у жінок з безпліддям мало вивчено. Якщо у жінки є ендометріюїда більше 4 см і наявний больовий синдром, то повторне хірургічне лікування є виправданим [32].

### Література

1. Адамян Л.В. Современные подходы к лечению эндометриоза / Л.В.Адамян; [ред. Е.В.Коханевич]. – М.: Триада Х, 2006. – С. 346-373.
2. Варданян Л.Х. Иммунологические аспекты наружного генитального эндометриоза / Л.Х.Варданян, Л.В.Адамян, М.В.Бобкова // Акуш. и гинеко. – 2005. – № 3. – С. 38-43.
3. Адамян Л.В. Эндометриозы / Л.В.Адамян, В.И.Кулаков. – М.: Медицина, 2003. – 230 с.
4. Варданян Л.Х. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / Л.Х.Варданян, Т.Я.Пшеничникова, Н.И.Волков // Акуш. и гинеко. – 2002. – № 2. – С. 6-9.
5. Вдовиченко Ю.П. Лікування ановуляторного безпліддя за наявності гормонально-імуніологічних порушень / Ю.П.Вдовиченко, А.Д.Вітюк // Здоров'я жінки. – 2011. – №8 (64). – С. 180-183.
6. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза : пособие для врачей / В.С.Корсак, С.А.Сельков, М.А.Тарасова [и др.] : [под ред. Э.К.Айламазяна]. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002.
7. Waller K.G. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners / K.G.Waller, P. Lindsay, R.W.Curtis / Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1993. – Vol. 48. – P.135-139.
8. Bulun S.E. Endometriosis / S.E.Bulun // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 268-279.
9. Endometriosis and infertility. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis // Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 86, № 5, Suppl. 1. – P.156-160.
10. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions and spontaneous abortions / R.S.Schenken, R.H.Asch, R. F.Williams [et al.] // Fertil. Steril. – 1984. – Vol.41. – P.122-130.
11. Taylor R.N. Endometriosis. In: Yen and Jaffi' e's reproductive endocrinology: physiology and clinical management (6th edn) /

- R.N.Taylor, D.I.Lebovic. – [eds. J.F.Strauss, R.Barbicri]. – New York: Elsevier, 2009. – P.577-595.
12. Lebovic D.I. Immunobiology of endometriosis / D.I.Lebovic, M.D.Mueller, R.S.Taylor // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 75. – P.1-10.
  13. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface / O.D.Genbacev, A.Prakobphol, R.A.Fouk [et al.] // Science. – 2003. – Vol. 299. – P.405.
  14. Ovulation suppression for endometriosis / E.Hughes, D.Fedorkow, J.Collins [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – N 3:CD000155.
  15. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis / H.N.Sallam, J.A.Garcia-Velasco, S.Dias [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – N 1:CD004635.
  16. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis / B.A.Lessey, A.J.Castelbaum, S.W.Sawin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol. 79. – P.643-649.
  17. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence / L.Benaglia, E.Somigliana, P.Vercellini [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol.1481. – P.49-52.
  18. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis / G.Loverro, C.Carriern, A.C.Rossi [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – Vol. 136, №2. – P.194-198.
  19. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis / I.S.Tummon, L.J.Asher, J.S.Martin [et al.] // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 68. – P.8-12.
  20. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study / I.Fedele, S.Bianchi, M.Marchini [et al.] // Fertil. Steril. – 1992. – Vol. 58. – P. 28-31.
  21. Barnhart K. Effect of endometriosis on in vitro fertilization / K.Barnhart, R.Dunsmoor-Su, C.Coutifaris // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 77. – P.1148-1155.
  22. Assisted reproductive technology surveillance / V.C.Wright, J.Chang, G.Jeng [et al.] // MMWR Surv. Summ. – 2007. – Vol. 56, №6. – P.1-22.
  23. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas / L.Benaglia, E.Somigliana, V.Vighi [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P.678-682.
  24. Endometriosis: diagnosis and management endometriosis / N.Leyland, R.Casper, P.Laberge [et al.] // J. Obstet. Gynaec. (Canada). – 2010. – Vol. 244, Suppl. 2. – P.1-32.
  25. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / T.Z.Jacobson, J.M.Duffy, D.Barlow [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – N 1 :C D001398.
  26. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis / D.S.Guzick, N.P.Silliman, G.D.Adamson [et al.] // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 67. – P.822-829.
  27. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility / Y.Osuga, K.Koga, O.Tsushima [et al.] // Gynecol. Obstet. Inv. – 2002. – Vol. 53, Suppl. 1. – P.33-39.
  28. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? / G.D.Adamson, S.J.Hurd, D.J.Pasta [et al.] // Fertil. Steril. – 1993. – Vol. 59. – P.35-44.
  29. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? / P.Vercellini, G.Pietropaolo, O.De Giorgi [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195, №5. – P.1303-1310.
  30. Excisional surgery versus ablation surgery for ovarian endometriomas / R.J.Han, M.Hickey, P.Maouris [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Vol. 2:CD004992.
  31. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology L.Benschop, C.Farquhar, N.van der Poel [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – N11:CD008571.
  32. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas / E.Somigliana, M.Arnoldi, L.Benaglia [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, №7. – P.1526-1530.

## ГЕНИТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРИОЗ КАК ПРИЧИНА ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

*О.С. Захаренко, О.М. Юзько, Л.В. Захаренко*

**ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет» МЗ Украины  
Медицинский центр лечения бесплодия  
(г. Черновцы, Украина)**

**Резюме.** Приведены данные обзора литературы относительно роли внешнего генитального эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости в репродуктивном периоде и тактика лечения бесплодия, ассоциируемого с генитальным эндометриозом.

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, овариальный резерв, перитонеальная жидкость, лечение.

## GENITAL ENDOMETRIOSIS AS A CAUSE OF FEMALE INFERTILITY

*O.S. Zakharenko, O.M. Yuzko, L.V. Zakharenko*

**Bukovyna State Medical University  
Medical Center of Treatment of Sterility  
(Chernivtsi, Ukraine)**

**Summary.** Cited data review of literature in relation to the role of external genital endometriosis in the structure of gynaecological morbidity in a reproductive period and tactician of treatment of the sterility associated with a genital endometriosis.

**Keywords:** endometriosis, sterility, ovarian reserve, peritoneal liquid, treatment.

*Рецензент: Заслуженный діяч науки і техніки України, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» д.м.н., професор Дубоссарська З.М.*



НОВИНИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

# PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

## Prophylactic Probiotics to Prevent Death and Nosocomial Infection in Preterm Infants

Mario A. Rojas, Juan M. Lozano, Maria X. Rojas, Viviana A. Rodriguez, Martin A. Rondon, Jaime A. Bastidas, Luis A. Perez, Catherine Rojas, Oscar Ovalle, Jorge E. Garcia-Harker, Maria E. Tamayo, Gloria C. Ruiz, Adriana Ballesteros, Maria M. Archila and Mauricio Arevalo

*Pediatrics*, originally published online October 15, 2012;  
DOI: 10.1542/peds.2011-3584

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/10/10/peds.2011-3584>

PEDIATRICS is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 1948. PEDIATRICS is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2012 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN: 0031-4005. Online ISSN: 1098-4275.

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



# Prophylactic Probiotics to Prevent Death and Nosocomial Infection in Preterm Infants

**AUTHORS:** Mario A. Rojas, MD, MPH,<sup>1</sup> Juan M. Lozano, MD, MSc,<sup>2</sup> María E. Rojas, RN, MSc,<sup>3</sup> Yiriana A. Rodríguez, MSc (Cand),<sup>4</sup> Martín A. Rondon, MSc,<sup>5</sup> Jaime A. Bastidas, MD,<sup>6</sup> Luis A. Perez, MD,<sup>7</sup> Catherine Rojas, MD,<sup>8</sup> Oscar Ovalle, MD,<sup>9</sup> Jorge E. García-Harker, MD,<sup>10</sup> María E. Tamayo, MD, MSc,<sup>11</sup> Gloria C. Ruiz, MD,<sup>12</sup> Adriana Ballesteros, MD,<sup>13</sup> María M. Anzola, MD,<sup>14</sup> and Mauricio Arvelo, MD<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; <sup>2</sup>Division of Research, College of Medicine, Florida International University, Miami, Florida;

<sup>3</sup>Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; <sup>4</sup>Colegio Los Arcobios/Venezuela, Universidad del ROS, Cali, Colombia;

<sup>5</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia; <sup>6</sup>Policlínico del Siga, Bogotá, Colombia;

<sup>7</sup>SaludCopa, Bogotá, Colombia; <sup>8</sup>Colegio San Luis, Bucaramanga, Colombia; <sup>9</sup>Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia;

<sup>10</sup>Departamento de Pediatría, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; and <sup>11</sup>Fundación Valle de La Leche, Cali, Colombia

## KEY WORDS

probiotics, preterm infants, nosocomial infection, *Lactobacillus reuteri*

## ABBREVIATIONS

CSF—cerebral spinal fluid  
CI—confidence interval  
GI—gastrointestinal  
NEC—necrotizing enterocolitis  
NI—nosocomial infection  
RR—relative risk

(Continued on last page)



**WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT:** Several meta-analyses evaluating probiotics in preterm infants suggest a beneficial effect for the prevention of necrotizing enterocolitis and death, but less for nosocomial infection. *Lactobacillus reuteri* may reduce these outcomes because of its immunomodulation and bactericidal properties.



**WHAT THIS STUDY ADDS:** Although *L reuteri* did not appear to decrease the rate of death or nosocomial infection, the trends suggest a protective role consistent with the literature. Feeding intolerance and duration of hospitalization were significantly decreased in premature infants  $\leq 1500$  g.

## abstract

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** It has been suggested that probiotics may decrease infant mortality and nosocomial infections because of their ability to suppress colonization and translocation of bacterial pathogens in the gastrointestinal tract. We designed a large double-blinded placebo-controlled trial using *Lactobacillus reuteri* to test this hypothesis in preterm infants.

**METHODS:** Eligible infants were randomly assigned during the first 48 hours of life to either daily probiotic administration or placebo. Infants in the intervention group were administered orally 5 drops of a probiotic preparation containing  $10^8$  colony-forming units of *L reuteri* DSM 17938 until death or discharge from the NICU.

**RESULTS:** A total of 750 infants  $\leq 2000$  g were enrolled. The frequency of the primary outcome, death, or nosocomial infection, was similar in the probiotic and placebo groups (relative risk 0.87; 95% confidence interval: 0.65–1.19;  $P = .376$ ). There was a trend toward a lower rate of nosocomial pneumonia in the probiotic group (2.4% vs 5.0%;  $P = .06$ ) and a nonsignificant 40% decrease in necrotizing enterocolitis (2.4% vs 4.0%;  $P = .25$ ). Episodes of feeding intolerance and duration of hospitalization were lower in infants  $\leq 1500$  g (9.6% vs 16.8% [ $P = .04$ ]; 32.5 days vs 37 days [ $P = .05$ ]).

**CONCLUSIONS:** Although *L reuteri* did not appear to decrease the rate of the composite outcome, the trends suggest a protective role consistent with what has been observed in the literature. Feeding intolerance and duration of hospitalization were decreased in premature infants  $\leq 1500$  g. *Pediatrics* 2012;130:e1113–e1120

In NICUs, nosocomial infection (hospital-acquired bloodstream infection, urinary tract infection, pneumonia, and meningitis) is associated with increased morbidity and mortality.<sup>1-4</sup> Preterm infants are especially vulnerable to infections because of their immature skin/mucosal barrier and immune response, as well as their exposure to the hospital milieu that promotes gastrointestinal (GI) colonization with bacterial pathogens.<sup>5-8</sup> Translocation of indigenous pathogenic enteric organisms through the intestinal wall results in bloodstream infection, with the potential for infecting the lungs, cerebral spinal fluid (CSF), or other sterile sites in the body.<sup>9,10</sup> Aspiration of oropharyngeal secretions containing bacterial pathogens can lead to nosocomial pneumonia in preterm infants who had variable degrees of dysphagia or have been exposed to mechanical ventilation.<sup>11</sup> Colonization of the GI tract with probiotics (nonpathogenic anaerobic bacteria) competitively inhibits attachment of bacterial pathogens, decreasing their likelihood for colonization and translocation, therefore preventing life-threatening infections.<sup>12-15</sup> Several systematic reviews and meta-analyses of randomized trials evaluating the use of probiotics in preterm infants suggest a beneficial effect for the prevention of necrotizing enterocolitis (NEC) and death but less for nosocomial infection.<sup>16-21</sup>

The aim of this study was to determine whether prophylactic administration of *Lactobacillus reuteri* to preterm infants reduces the incidence of the composite outcome of death or nosocomial infection (NI). We chose *L. reuteri* because it is found naturally in humans and has been studied well with evidence to support its role as a protective organism with immunomodulation and bactericidal properties.<sup>22-25</sup>

## METHODS

This multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial was conducted in 9 NICUs from 4 major cities in Colombia: Bogotá, Medellín, Cali, and Bucaramanga, from August 10, 2008 to April 3, 2011. Preterm infants who met the following criteria were enrolled: admission to the NICU, birth weight  $\leq 2000$  g, hemodynamically stable (blood pressure not requiring boluses or pressors), and  $\leq 48$  hours of age. Infants with evidence or suspicion of congenital intestinal obstruction or perforation, gastroschisis, large omphalocele, congenital diaphragmatic hernia, major congenital heart defects, or anticipated transfer to a NICU not participating in the study were excluded. All preterm infants were screened at birth, and parents of eligible infants were approached to obtain signed consent. Parents could remove their infant from the study at any time.

### Stratification and Randomization

Study participants were randomly assigned to probiotic or placebo by the use of a computer-generated balanced block randomization scheme. Infants were stratified by institution and by birth weight ( $<1500$  g and 1501–2000 g). Treatment assignment was performed by using sealed, sequentially numbered, opaque envelopes, color-coded for strata, available in each NICU pharmacy. The pharmacist was in charge of assignment to ensure concealment allocation. Both probiotic and placebo were packaged in identical vials of an oil-based suspension labeled with an individual number indicating the randomization sequence. Infants were administered probiotic or placebo regardless of whether enteric feeds were started. Infants in the probiotic group received 5 drops of an oil-based suspension containing  $10^8$  colony-forming

units of *L. reuteri* DSM 17938 (BioGaia AB, Stockholm, Sweden) once a day. To maintain stability, the oil-based suspension was stored in a specified refrigerator at 2°C to 8°C. Each 5-mL vial was suitable for 25 five-drop doses. For infants without per oral feeds, the 5 drops were administered through a feeding tube followed by a flush of 0.5 mL of sterile water. For infants on oral feeds, 5 drops were placed in the posterior oropharynx after suctioning oral secretions. For infants in the placebo group, an equal number of drops from an identical vial containing only the oil base were administered following the same protocol as that described for the probiotic group. If during the hospitalization enteric feeds were stopped because of feeding intolerance or NEC, the administration of the probiotic or placebo was also stopped and restarted only when the clinician deemed enteric feeds could be reinstated. Assigned treatment was administered daily until death or discharge from the hospital.

In an effort to minimize differences in feeding and nutrition practices among participating institutions, an investigator workshop was held before the initiation of patient recruitment. All investigators agreed to comply with the following practices: (1) if the infant was deemed to be hemodynamically stable, initiate enteric feeds between 24 and 48 hours of life; infants  $\leq 1200$  g at 10 mL/kg per day (divided into 8 feedings) with subsequent daily increments of 10 mL/kg per day depending on tolerance; infants  $>1200$  g, at 20 mL/kg per day with subsequent daily increments of 20 mL/kg per day depending on tolerance<sup>26</sup>; (2) remove umbilical lines and place a percutaneous venous catheter once feedings were increased above 20 mL/kg

per day; (3) start parenteral nutrition on the second day of life following a standardized protocol; (4) use median chain triglyceride oil (231 kcal/30 mL) or powdered formula to increase the energy content of feedings when needed; and (5) use human milk fortifiers once full enteric feeds were tolerated. Infants of mothers with insufficient production of breast milk were offered premature infant formula.

### Outcome Measures

The primary outcome was death or NI. Secondary outcomes included nosocomial pneumonia, NEG, feeding intolerance, and duration of hospitalization.

### Definitions

**Nosocomial infection:** episode occurring after 48 hours of hospitalization, resulting in a positive blood, CSF, or urine culture.<sup>4</sup>

**Hospital-acquired bloodstream infection:** clinical signs of sepsis occurring after 48 hours of life and followed by a positive blood culture drawn after 48 hours of life. If culture was positive for a coagulase-negative *Staphylococcus* species, an additional positive culture with the same organism was required for confirmation and treatment.

**Nosocomial pneumonia:** development of respiratory distress after 48 hours of hospitalization evidenced by rapid, noisy, or difficult breathing, respiratory rate  $>60$  breaths per minute, chest retractions or grunting, and confirmed with a chest radiograph, a blood culture, or additional blood work. If the chest radiograph was suggestive of pneumonia and the blood culture was negative, clinical signs of sepsis or laboratory tests were

required for diagnosis (Duke<sup>®</sup> modified definition).

**Chest radiograph suggestive of pneumonia:** presence of nodular or coarse patchy infiltrate, diffuse haziness, or granularity, or lobar or segmental consolidation.

**Clinical signs of sepsis:** presence of lethargy, recurrent apnea, hypothermia (axillary temperature  $<37^{\circ}\text{C}$ ) or hyperthermia ( $>38^{\circ}\text{C}$ ).

**Laboratory tests suggestive of sepsis:** a leukocyte count out of the reference range (leukopenia  $<5000$  or neutrophilia  $>25\,000$ ), a ratio of immature to total neutrophilic forms  $>0.2$  or an elevated C-reactive protein.

**Urinary tract infection:** clinical signs of sepsis and a positive urine culture with  $>10^4$  organisms of a single pathogen obtained by the use of standard sterile technique and urethral catheterization.<sup>4</sup>

**Meningitis:** clinical signs of sepsis with a CSF white blood cell count  $>29/\text{mm}^3$  and neutrophil count  $>60\%$ , or a positive CSF Gram-stain, culture, or polymerase chain reaction for bacterial antigens.<sup>4</sup>

**Feeding intolerance:** any of the following: recurring emesis, gastric residuals with 50% or more of the previous feed volume, abdominal distension, or the presence of macroscopic blood in stools.

**Necrotizing enterocolitis:** modification of Bells criteria for stage IP<sup>®</sup> based clinical and/or radiographic data: (1) pneumatosis or portal vein gas, (2) localized pneumatosis, fixed dilated bowel loops, or pneumoperitoneum AND 2 GI signs/symptoms and 1 systemic sign/symptom, or (3) thickened bowel loops AND an abnormal gas pattern AND 2 GI and 2 systemic signs/symptoms.

**GI signs:** abdominal distension or tenderness, feeding intolerance, erythema of the abdominal wall, and decreased bowel sounds.

**Systemic signs:** lethargy, increased frequency or severity of apnea, temperature instability, new-onset metabolic acidosis, hemodynamic instability, and disseminated intravascular coagulation or thrombocytopenia.

### Surveillance for NI

All patients in the study were followed closely for signs and symptoms of NI and other secondary outcomes. Radiographs and cultures were obtained at the discretion of the attending physician. Initial evaluation for sepsis included complete blood cell count and differential, Gram-stain, C-reactive protein level, and blood, CSF, and urine cultures. One to 2 mL of blood were inoculated per aerobic culture bottle. The Bactec PEDS Plus microbiology system (Becton Dickinson and Company, Sparks, MD) was used to culture aerobic bacteria. Bloodstream infections and meningitis secondary to *L. reuteri* was suspected if a Gram-stain identified irregular Gram-positive bacilli with rudimentary (bifid) branching. Negative aerobic blood cultures from patients with clinical evidence of sepsis were forwarded to a central laboratory (Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia) to identify *L. reuteri* as a causative organism by culturing on MRS agar and anaerobic incubation at  $37^{\circ}\text{C}$  for 48 hours followed by determination of catalase-negative nature and reuterin production. Typification was done by using the API 50 CHL system.<sup>20</sup> Meningitis was also suspected in cases of culture-negative purulent meningitis. In these cases, CSF inoculation was done on either sheep blood or chocolate agar plates incubated at  $37^{\circ}\text{C}$  in a reduced  $\text{CO}_2$



environment.<sup>21</sup> All blood and CSF cultures were followed beyond 48 hours of incubation.

### Sample Size

With the use of historical data from a study of the epidemiology of NI in Colombia,<sup>22</sup> we estimated that ~28% of admitted preterm infants <2000 g would develop the combined outcome of death or NI before discharge; we estimated a 30% relative risk reduction with the use of probiotics. We chose to do this study in Colombia because of the observed high rates of NI and Gram-negative sepsis.<sup>23</sup> A sample size of 555 infants in each group was calculated to detect this difference at a significance level of .05 (2-tailed) with a power of 80%. These results assume that 1 sequential test is made by using the O'Brien-Fleming spending function to determine the test boundaries. A safety-monitoring board was created to follow quarterly mortality and morbidity during the study. An interim analysis was planned with the first 500 patients enrolled in the study. It was agreed that the study would be stopped if mortality was significant at  $P = .05$ , and adverse events were significant at a  $P = .01$ . The interim analysis did not show excess mortality or morbidity; however, it indicated that an additional 302 infants in each group (857 infants per group) were required to have the power to detect a 30% difference in the primary outcome (19.3%–13.5%) with a power of 80% and an  $\alpha$ -error of 5%. The study protocol was approved by the institutional review boards of all participating centers before patient recruitment. The trial was registered through ClinicalTrials.gov (identifier NCT00727363).

### Data Analysis

Demographic and clinical data were collected prospectively. Continuous

variables were evaluated for normality of distribution with the use of the Kolmogorov-Smirnov  $Z$  tests, and in cases where normality of distribution was confirmed, results were compared by using  $t$  tests. In cases where normality was not confirmed, the Wilcoxon rank sum test was used. Categorical variables were compared by using the  $\chi^2$  test. Relative risks (RRs) with their corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated to evaluate associations between primary and secondary outcomes and independent variables, initially for each stratum, and subsequently for the total population by the use of the Mantel-Haenszel method. Survival analysis was performed to evaluate differences in time to full feeds. All analyses were based on the principal of "intention to treat" and were conducted by using SAS 9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

## RESULTS

### Study Participants

Of the 2055 preterm infants screened, 1448 (70%) met inclusion criteria. Parental consent was given for 58% of eligible infants. One eligible infant

was randomly assigned before parental consent and was removed from the study after the parents refused consent. The study was terminated before the completion of the targeted sample because of a substantial drop in patient recruitment among participating institutions as well as funding restrictions that limited our ability to recruit the required additional subjects. A total of 750 infants were enrolled; 372 were randomly assigned to the probiotic group and 378 to the placebo group. No significant demographic or clinical differences were observed between groups at baseline (Table 1).

### Infection-Related Outcomes (Table 2)

The frequency of the primary outcome, death or NI, was similar between groups (RR 0.87; 95% CI: 0.65–1.19;  $P = .378$ ), as were the frequencies of each of these considered individually (death, RR 0.80; 95% CI: 0.47–1.37; NI, RR 0.88; 95% CI: 0.61–1.28). The lower rate of nosocomial pneumonia in the probiotic group was not quite statistically significant (2.4% vs 5.0%;  $P = .06$ ). No differences were observed in the rates of meningitis or urinary

TABLE 1 Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Study Population

Variable	Probiotic, n = 372	Placebo, n = 378
Vaginal noninstrumental, n (%)	81 (19)	68 (17)
Vaginal instrumental, n (%)	0 (0)	2 (0)
Elective cesarean delivery, n (%)	80 (19)	64 (17)
Non-elective cesarean delivery, n (%)	243 (65)	248 (65)
Confirmed chorioamnionitis, n (%)	40 (11)	33 (8)
Placental abruption, n (%)	270 (72)	277 (73)
Fetal tachycardia, n (%)	18 (5)	23 (6)
GA, wk, median*	32 (30–33)	32 (29–33)
Birth weight, g, median*	1530 (1253–1750)	1518 (1128–1750)
Gender, male, n (%)	185 (50)	183 (48)
Apgar 3 min, median*	9 (8–9)	9 (8–9)
Small for GA, n (%)	186 (50)	111 (29)
Nutrition		
Maternal breast milk alone, n (%)	12 (7)	9 (4)
Over-based formula, n (%)	143 (38)	161 (42)
MBM and formula, n (%)	24 (13)	28 (14)

MBM, maternal breast milk; GA, gestational age.  
\* = Interquartile range.

TABLE 2 Neonatal Infection–Related Outcomes of the Study Population

Primary Outcomes	Probiotic, n (%)	Placebo, n (%)	RR	95% CI	P
Death or NI, n (%)	57 (15.2)	67 (17.7)	0.87	0.63–1.19	.38
Death, n (%)	22 (5.9)	28 (7.4)	0.80	0.47–1.37	.41
NI, n (%)	47 (12.6)	57 (15.0)	0.89	0.61–1.28	.55
BSI, n (%)	24 (6.5)	17 (4.5)	1.44	0.79–2.63	.24
Positive culture, n (%)	34 (9.1)	48 (12.6)	0.89	0.69–1.13	.51
Neonatal pneumonia, n (%)	9 (2.4)	19 (5.0)	0.48	0.22–1.08	.08
Neonatal UTI, n (%)	7 (1.9)	5 (1.3)	2.57	0.62–11.9	.19
Neonatal meningitis, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)	1.02	0.06–16.20	.99
Necrotizing enterocolitis, n (%)	9 (2.4)	15 (4.0)	0.61	0.27–1.38	.25
Devoid C-reactive protein, n (%)	37 (10.0)	48 (12.7)	0.78	0.62–1.17	.24
Leukopenia, n (%)	34 (9.1)	71 (18.6)	0.77	0.56–1.07	.12

BSI, bloodstream infection; UTI, urinary tract infection.

tract infection. A total of 104 episodes of NI were observed, 47 (12.6%) in the probiotic group and 57 (15.1%) in the placebo group. The etiology for culture-positive sepsis was a Gram-positive pathogen in 88% of cases and a Gram-negative pathogen in 28% of cases. Within strata defined by birth weight, no differences were observed for infection-related outcomes (Table 3). We did not observe any Gram-stain suspicious for probiotic infection, and no suspicious cultures were sent to the central laboratory for identification of *L. reuteri*.

### Secondary Outcomes (Table 4)

Although not significant, a 40% decrease in the rate of NEC was observed in the probiotic group. Infants exposed to *L. reuteri* had fewer episodes of feeding intolerance in comparison with placebo-exposed infants, but the dif-

ference was not statistically significant (7% vs 10.6%;  $P = .06$ ). Feeding intolerance episodes and duration of hospitalization were significantly lower in preterm infants  $\leq 1500$  g exposed to *L. reuteri* in comparison with placebo-exposed infants: 9.6% vs 18.6%;  $P = .04$  and 32.5 days vs 57 days;  $P = .05$ , respectively. No differences were observed when time to full feeds was compared between groups ( $P = .134$ ). A total of 373 (49.7%) infants received *L. reuteri* before the first feeding, and 355 (95.2%) of these were initially formula fed.

### DISCUSSION

Our trial of probiotics, the largest to date, failed to detect a significant reduction in the combined outcome of death or NI although the observed trends in main outcomes are consis-

tent with published meta-analyses. There are several potential explanations for our results. The first and most likely is insufficient statistical power owing to the observed drop in the rate of the primary outcome in the placebo group in comparison with historical data; this may be explained in part by an unanticipated improvement in survival and infection control protocols in NICUs, as a result of their participation in this and 3 previous multicenter studies.<sup>22–24</sup> The observed shift to a predominance of Gram-positive organisms responsible for NI support this explanation. Inclusion of more mature infants and early termination of the study were also contributing factors. Second, it is possible that the dose of *L. reuteri* that we used was not sufficient to colonize the gut of premature infants or that treatment with antibiotics, which frequently are given to premature infants, did not allow sufficient growth of *L. reuteri*. Smith et al<sup>25</sup> assessed colonization and persistence of *L. reuteri* DSM 17938 after daily or alternate-day dosing ( $10^8$  colony-forming units) and demonstrated fecal recovery of *L. reuteri* was achieved within 4 days and was detected in the feces ~1 and 2 weeks after supplementation was discontinued. Hakalehto et al<sup>26</sup> demonstrated that *L. reuteri* is resistant to the acid media of the stomach. These studies support adequate colonization of the GI tract by *L. reuteri*, but there are no published studies that evaluate the effect of frequent exposure to antibiotics on colonization. To overcome this potential problem, we administered *L. reuteri* on a daily basis from the day of randomization until discharge. We did not test random samples of stools to evaluate colonization, and this is a limitation of our study. Mechanical ventilation has been associated with a 6- to 21-fold increased risk of developing

TABLE 3 Neonatal Infection–Related Outcomes, According to Weight

	Probiotic	Placebo	RR	95% CI	P
$\leq 1500$ g	n = 178	n = 164			
Death or NI, n (%)	49 (27.5)	54 (32.9)	0.85	0.67–1.09	.06
BSI, n (%)	18 (10.1)	16 (9.7)	1.24	0.68–2.25	.50
Positive culture, n (%)	28 (15.8)	30 (17.8)	0.89	0.58–1.40	.61
Neonatal pneumonia, n (%)	8 (4.5)	16 (9.7)	0.69	0.37–1.30	.18
NEC, n (%)	8 (4.4)	10 (6.1)	0.63	0.29–1.70	.35
$> 1500$ g	n = 195	n = 194			
Death or NI, n (%)	30 (15.4)	12 (6.2)	0.69	0.38–1.30	.37
BSI, n (%)	5 (2.6)	1 (0.5)	4.85	0.58–42.0	.10
Positive culture, n (%)	8 (4.1)	7 (3.6)	0.85	0.29–2.48	.76
Neonatal pneumonia, n (%)	0 (0.0)	3 (1.5)			.88
NEC, n (%)	3 (1.5)	5 (2.6)	0.59	0.14–2.53	.47

BSI, bloodstream infection; NEC, necrotizing enterocolitis; NI, neonatal infection.

TABLE 4 Secondary Outcomes

	Probiotic	Placebo	P
<b>Total</b>	<b>N = 372</b>	<b>N = 378</b>	
Episodes of feeding intolerance, n (%)	28 (7.0)	48 (12.0)	.08
Duration of hospitalization, d, median*	20.0 (11–52)	20.8 (11–58)	.52
≤1500 g	n = 176	n = 184	
Episodes of feeding intolerance, n (%)	17 (9.6)	31 (16.8)	.04
Duration of hospitalization, d, median*	22.5 (21–44)	27.8 (23–51)	.03
>1500 g	n = 196	n = 194	
Episodes of feeding intolerance, n (%)	9 (4.5)	9 (4.5)	.88
Duration of hospitalization, d, median*	14.0 (8–18)	15.8 (7–19)	.55

\* Interquartile range.

nosocomial pneumonia.<sup>37</sup> Wu et al,<sup>38</sup> in a randomized controlled study of infants receiving mechanical ventilation, demonstrated a protective effect against ventilator-associated pneumonia with exposure to *Bifidobacterium*. The explanation for the expected benefit of probiotics is theorized through its potential to prevent oropharyngeal and gastric colonization of pathogens.<sup>39</sup> Post hoc analysis revealed that 85.7% of infants diagnosed with nosocomial pneumonia in our study were also exposed to mechanical ventilation, but we lacked adequate power to test this hypothesis. Although we found a decrease of 40% in the incidence of NEC in the probiotic group, this difference was not statistically significant, but it may be clinically relevant and is consistent with previous studies that chose NEC as the primary outcome.<sup>17–21,40–42</sup>

Finally, we found that exposure to *L reuteri* significantly decreased the number of infants ≤1500 g who experienced feeding intolerance epi-

sodes. Two recent studies, one using *L reuteri*,<sup>42,43</sup> also found a significant decrease in feeding intolerance in probiotic exposed preterm infants of similar weight. The observed decrease in duration of hospitalization in our study may be explained in part by better feeding tolerance. The absence of episodes of NI secondary to *L reuteri* with the use of a strict protocol for identification of this microorganism supports the safety of this probiotic in the population studied. Our study differs from previously published trials because of its unique design. Because colonization of the GI tract begins immediately after birth, our study design required infants to receive the probiotic within the first 48 hours after birth. Our study was designed with the premise that not all probiotics behave the same. The probiotic chosen was adequately studied, easy to administer and blind; we also made an effort to minimize differences in feeding and nutrition practices

among participating institutions before initiating the study. The dramatic drop in patient recruitment observed during the conduct of this trial occurred after the publication of the meta-analysis by Deshpande et al<sup>20</sup> and Alfaieh et al.<sup>26</sup>

**CONCLUSIONS**

Although *L reuteri* did not appear to decrease the rate of the composite outcome, the trends suggest a protective role for mortality, NI, and NEC consistent with what has been observed in previous systematic reviews and meta-analyses. Our results increase the precision of the pooled estimate for these outcomes while expanding the generalizability of these findings by rigorously studying the same question with a different organism.

**ACKNOWLEDGMENTS**

We thank Pilar A. Lopez, Mauricio Gamboa, and Juliana Guzmán for helping coordinate this study. We thank Drs Michael O’Shea and Paula M. Sisk for the critical review of this manuscript. We thank all the research assistants who were invaluable to the conduct of this trial. Special thanks to Dr Travis Honeycutt, Angela Hoyos, Juan G. Piferrer, Guillermo Robayo, and Astrid Celis for their initial contributions to the design of the study. Maria X. Rojas is a PhD student in the Department of Pediatrics and Preventive Medicine, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

**REFERENCES**

1. Sohn AH, Barnett DS, Sankowsky-Godman RL, et al. Pediatric Protonix Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. 2011;189(4):621–627.
2. Skell BJ, Hansen R, Fanaroff AA, et al. Neonatal Research Network. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(3 pt 1):285–291.
3. Back-Sague GM, Azimi P, Fonseca SH, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Archiv Infect Dis J*. 1994;13(12):1110–1116.
4. Baynes RP, Martone NJ, Culver DH, et al. National Nosocomial Infection Surveillance System. Comparison of rates of nosocomial infections in neonatal intensive care units in the United States. *Am J Med*. 1991;91(3B):1503–1508.
5. Goldmann DA, Leclair J, Maccone A. Bacterial colonization of neonates admitted to

- an intensive care environment. *J Pediatr*. 1978;93(2):288–290.
6. Gewelt IB, Schwahn RS, Taciak M, Harrison TS, Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1993;69(2):F167–F173.
  7. Sakuta H, Yoshioka H, Fujita K. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns. *Eur J Pediatr*. 1985;144(2):185–190.
  8. Magne E, Saau A, Rochart P, Desjeux JF. Fecal microbial community in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):586–592.
  9. Van Camp JM, Tomaselli V, Doras AG. Bacterial translocation in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 1994;6(2):327–332.
  10. Duffy LG. Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. *J Nutr*. 2000;130(2S suppl):432S–433S.
  11. Ajto IM, Karnad DR, Medhekar TP, Tive DR, Morye S, Bhowe GB. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 1999;27(5):900–905.
  12. Uno M, Fujimoto T, Lane GJ, Seo G, Miyano T. Does probiotic administration decrease serum endotoxin levels in infants? *J Pediatr Surg*. 1999;34(2):273–276.
  13. Griffiths EA, Duffy LG, Schanbacher FL, et al. In vivo effects of bifidobacteria and lactoferrin on gut endotoxin concentration and mucosal immunity in Balb/c mice. *Jig Dis Sci*. 2004;49(4):579–589.
  14. Bernet MF, Brossart D, Heuser JR, Sorvin AL. Adhesion of human bifidobacterial strains to cultured human intestinal epithelial cells and inhibition of enterococcal cell interactions. *Appl Environ Microbiol*. 1995;61(12):4121–4128.
  15. Bernet MF, Brossart D, Heuser JR, Sorvin AL. *Lactobacillus acidophilus* LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enteroviral-like bacteria. *Gut*. 1994;35(4):483–489.
  16. Mack DR, Michal S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol*. 1998;275(4 pt 1):G841–G850.
  17. Barclay AR, Stenzen B, Simpson JH, Weaver CI, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(3):369–376.
  18. Guthmann F, Kluthe C, Böhner C. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis: an updated meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010;38(9):284–290.
  19. Deshpande S, Rao S, Patole S, Balsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010;125(5):921–930.
  20. Alifalsh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD984499.
  21. Mihalach NR, Braegger CP, Decal T, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Gro Nutr*. 2012;1(1):6–15.
  22. Miyoshi Y, Okada S, Uchimura T, Satoh E. A mucus adhesion promoting protein, MucA, mediates the adhesion of *Lactobacillus reuteri* to Caco-2 human intestinal epithelial cells. *Bioact Biotechnol Biochem*. 2008;20(7):1622–1628.
  23. Valour M, Engel F, Carbajal M, Connolly E, Ledergerber E. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(2):1176–1181.
  24. Axelsen L, Chung T, Gutrogez M, Lindgren S. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb Drug Resist*. 1993;2(2):121–135.
  25. Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Gutrogez WJ. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;32(12):1824–1828.
  26. Sharmakova A, Casas I, Mykkänen H, Sela E, Vesikari T. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis*. 1997;16(11):1160–1167.
  27. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feeding for parentally fed infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD009094.pub2.
  28. Datta I. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(3):F211–F219.
  29. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1–7.
  30. Liu P, Shan SR, Ruan H, Zhou Q, Ma LL, He QJ. Production of conjugated linoleic acids by *Lactobacillus plantarum* strains isolated from naturally fermented Chinese pickles. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011;12(11):925–930.
  31. Broughton RA, Gruber WC, Haffer AA, Baker GL. Neonatal meningitis due to *Lactobacillus*. *Pediatr Infect Dis*. 1985;2(3):382–384.
  32. Elrod M, Rojas MA, Lozano J, et al. Nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, S.A. The Colombian Neonatal Research Network. *J Perinatal*. 2005;25(8):531–539.
  33. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Colombian Neonatal Research Network. Randomized, multicenter trial of conventional ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for the early management of respiratory failure in term or near-term infants in Colombia. *J Perinatal*. 2008;28(11):728–734.
  34. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation is premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122(1):137–142.
  35. Smith TJ, Anderson D, Marjolis IM, Sikes A, Young AJ. Persistence of *Lactobacillus reuteri* DSM17502 in the human intestinal tract: response to consecutive and alternating supplementation. *J Am Coll Nutr*. 2011;20(4):259–264.
  36. Hakolahti E, Wilponen-Salmela T, Kinnunen S, Wright A. Lactic acid bacteria enriched from human gastric biopsies [published online July 26, 2011]. *ISRN Gastroenterol*. doi:10.5402/2011/108183doi:10.5402/2011/108183.
  37. Graves BE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002;117(4 suppl 2):1663–1673.
  38. Wu XL, Li YF, Zhu BY, Wu LJ, Wu ZL. [Effects of bifidobacteria on respiratory and gastrointestinal tracts in neonates receiving mechanical ventilation]. *Zhongguo Dang Dao Ji Ke Za Zhi*. 2011;13(8):704–707.
  39. Bailey JL, Young SF. Probiotics for disease prevention: a focus on ventilator associated pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2011;45(11):1425–1432.
  40. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 1998;2(4):197–202.
  41. Liu HE, Su BR, Chen AG, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity



- of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005;115(1):1-4
42. Bari FH, Dolar EA, Oguz S, Entiveo G, Uras N, Gilman U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(4):434-439
43. Iedris F, Pizzo G, Palmieri E, Biagioli M, Covello L, Franzavilla R. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr*. 2008;153(3):381-388

*(Continued from first page)*

Dr. Rojas developed the original idea, study design, and research methodology; he was also involved in obtaining funding and resources for the project and supervised the conduct of the trial as research director; he was involved in data analysis and interpretation, and was responsible for writing and final approval of the version of the manuscript to be published; Dr. Lozano, Ms. Rojas, Ms. Rodriguez and Mr. Rando as faculty members of the Department of Epidemiology and Biostatistics at the Pontificia Universidad Javeriana were responsible for the coordination of this multicenter trial; their responsibilities included organization of the principal investigators workshop on probiotics, research design, and sample size calculations for the trial; identification of participating centers; Spanish translation of the protocol; development of the manual of operations, data collection sheets and computerized database; training of research assistants; oversight of participating centers; data entry, statistical analysis, data interpretation and review of the final manuscript; Dr. Lozano and Ms. Rojas were responsible for submitting the protocol to COLOCIENCIAS; Drs. Barrios, Perez, Rojas, Ovalle, Garcia-Herker, Tamayo, Ruiz, Beltranes, Archila, and Arneso, as principal investigators for each participating center, were actively involved in research design (principal investigators workshop), implementation, conduct, local oversight of the trial, interpretation of data, and manuscript revision; and all authors take responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis.

This trial has been registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (identifier NCT00737563).

[www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-3594](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-3594)

doi:10.1542/peds.2011-3594

Accepted for publication Jul 24, 2012

Address correspondence to Mario A. Rojas, MD, MPH, Department of Pediatrics, Division of Neonatal-Perinatal Medicine, Wake Forest School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157. E-mail: [mrojas@wakehealth.edu](mailto:mrojas@wakehealth.edu)

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2012 by the American Academy of Pediatrics

**FINANCIAL DISCLOSURE:** Dr. Rojas has acted as a consultant for Biobata without remuneration; the other authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**FUNDING:** Supported by the Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, COLCIENCIAS; Biobata; Vanderbilt University; Universidad Javeriana; Wake Forest School of Medicine; and Florida International University.

## Prophylactic Probiotics to Prevent Death and Nosocomial Infection in Preterm Infants

Mario A. Rojas, Juan M. Lozano, Maria X. Rojas, Viviana A. Rodriguez, Martin A. Rondon, Jaime A. Bastidas, Luis A. Perez, Catherine Rojas, Oscar Ovalle, Jorge E. Garcia-Harker, Maria E. Tamayo, Gloria C. Ruiz, Adriana Ballesteros, Maria M. Archila and Mauricio Arevalo

*Pediatrics*, originally published online October 15, 2012;

DOI: 10.1542/peds.2011-3584

<b>Updated Information &amp; Services</b>	including high resolution figures, can be found at: <a href="http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/10/10/peds.2011-3584">http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/10/10/peds.2011-3584</a>
<b>Subspecialty Collections</b>	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): <b>Premature &amp; Newborn</b> <a href="http://pediatrics.aappublications.org/cgi/collection/premature_and_newborn">http://pediatrics.aappublications.org/cgi/collection/premature_and_newborn</a>
<b>Permissions &amp; Licensing</b>	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: <a href="http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/Permissions.xhtml">http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/Permissions.xhtml</a>
<b>Reprints</b>	Information about ordering reprints can be found online: <a href="http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml">http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml</a>

PEDIATRICS is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 1948. PEDIATRICS is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2012 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN: 0031-4005. Online ISSN: 1098-4275.

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



## Профілактичне введення пробіотиків для запобігання смерті та нозокоміальної інфекції у передчасно народжених немовлят

Mario A. Rojas<sup>1</sup>, Juan M. Lozano<sup>2</sup>, Maria X. Rojas<sup>3</sup>, Viviana A. Rodriguez<sup>4</sup>, Martin A. Rondon<sup>5</sup>, Jaime A. Bastidas<sup>6</sup>, Luis A. Perez<sup>7</sup>, Catherine Rojas<sup>8</sup>, Oscar Ovalle<sup>9</sup>, Jorge E. Garcia-Harker<sup>10</sup>, Maria E. Tamayo<sup>11</sup>, Gloria C. Ruiz<sup>12</sup>, Adriana Ballesteros<sup>13</sup>, Maria M. Archila<sup>14</sup>, Mauricio Arevalo<sup>15</sup>

### Що відомо з цього питання?

У кількох мета-аналізах, в яких оцінювали використання пробіотиків у передчасно народжених немовлят, було показано їх сприятливий профілактичний вплив щодо некротизуючого ентероколіту (НЕК) і смерті; проте ефект пробіотиків на розвиток нозокоміальної інфекції вивчено не так докладно. *L. reuteri* може знижувати імовірність цих несприятливих клінічних наслідків завдяки своїм імуномодуючим і бактеріцидним властивостям.

### Що нового отримано у дослідженні?

Хоча під впливом *L. reuteri* не відбувалося достовірного зниження частоти смерті або нозокоміальної інфекції, тенденція до змін в групі пробіотика наводить на думку про захисну роль цієї бактерії, що узгоджується з даними літератури. Прийом *L. reuteri* сприяв достовірному зниженню частоти харчової непереносимості та тривалості госпіталізації у дітей з масою тіла  $\leq 1500$  г.

### Резюме

**Передумови і мета дослідження.** Припускають, що пробіотики можуть знижувати частоту смертності та нозокоміальних інфекцій у немовлят, оскільки мають здатність пригнічувати колонізацію й транслокацію бактеріальних збудників у шлунково-кишковому тракті. Для перевірки цього припущення стосовно передчасно народжених немовлят автори провели велике подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з використанням *Lactobacillus reuteri*.

**Методи.** Немовлят, які відповідали критеріям включення, протягом перших 48 год. життя рандомізували на щоденне отримання пробіотиків або плацебо. Діти основної групи ентеральним шляхом вживали 5 крапель препарату, що містив 108 КУО пробіотика

*L. reuteri* DSM 17938, до моменту виписування з ВІТН або смерті.

**Результати.** Загалом у дослідження було включено 750 немовлят з масою тіла

$\leq 2000$  г. Частота первинного клінічного результату – смерті або нозокоміальної інфекції – не відрізнялась між групою пробіотика і групою плацебо (відносний ризик 0,87; 95% довірчий інтервал 0,63-1,19;  $P = 0,376$ ). У дітей, які отримували пробіотик, порівняно з дітьми, які вживали плацебо, спостерігалась тенденція до **нижчої частоти нозокоміальної пневмонії** (2,4% проти 5,0%;  $P = 0,06$ ) й **зниження на 40% некротизуючого ентероколіту** (2,4% проти 4,0%;  $P = 0,23$ ). Серед немовлят з масою тіла  $\leq 1500$  г у групі пробіотика, порівняно з групою плацебо, спостерігали **достовірно меншу кількість епізодів харчової непереносимості** (9,6% проти 16,8%;  $P = 0,04$ ) та **меншу тривалість госпіталізації** (32,5 днів проти 37 днів;  $P = 0,03$ ).

<sup>1</sup>Лікар, магістр в галузі суспільної охорони здоров'я, відділення педіатрії, медичний факультет Університету Вейк Форест (Wake Forest School of Medicine), Вінстон-Салем, Північна Кароліна, США.

<sup>2</sup>Лікар, магістр природничих наук, відділ досліджень, медичний коледж, Міжнародний університет Флориди (Florida International University), Маямі, Флорида, США.

<sup>3</sup>Дипломована медсестра, магістр природничих наук, відділення клінічної епідеміології й біостатистики, Pontificia Universidad Javeriana, Богота, Колумбія.

<sup>4</sup>магістр природничих наук (кандидат), відділення клінічної епідеміології й біостатистики, Pontificia Universidad Javeriana, Богота, Колумбія.

<sup>5</sup>магістр природничих наук, відділення клінічної епідеміології й біостатистики, Pontificia Universidad Javeriana, Богота, Колумбія.

<sup>6</sup>Лікар, Clínica Los Farallones/Remedios, Universidad del Valle, Калі, Колумбія.

<sup>7</sup>Лікар, відділення педіатрії, Hospital Universitario de Santander, Букараманга, Колумбія.

<sup>8</sup>Лікар, Policlínico del Olaya, Богота, Колумбія.

<sup>9</sup>Лікар, SaludCoop, Богота, Колумбія.

<sup>10</sup>Лікар, Clínica San Luis, Букараманга, Колумбія.

<sup>11</sup>Лікар, магістр природничих наук, відділення педіатрії, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Медельїн, Колумбія.

<sup>12</sup>Лікар, відділення педіатрії, Universidad Javeriana, Богота, Колумбія.

<sup>13</sup>Лікар, Fundación Valle de Lili, Калі, Колумбія.

<sup>14</sup>Лікар, SaludCoop, Богота, Колумбія.

<sup>15</sup>Лікар, Clínica Los Farallones/Remedios, Universidad del Valle, Калі, Колумбія.

**Висновки.** Хоча і не відзначено, що *L. reuteri* достовірно знижує частоту комбінованого результату, виявлена тенденція до змін в групі пробіотика свідчить про захисну роль цієї бактерії, що узгоджується з опублікованими даними. **Частота харчової непереносимості та тривалість госпіталізації значуще знизилась під впливом *L. reuteri* в підгрупі дітей з масою тіла  $\leq 1500$  г.**

**Ключові слова:** пробіотики, передчасно народжені (недоношені) діти, нозокоміальна інфекція, *Lactobacillus reuteri*.

У відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) нозокоміальна інфекція (НІ) (внутрішньо-лікарняна інфекція кровотоку, сечовидільних шляхів, пневмонія і менінгіт) асоційована з підвищеною захворюваністю та смертністю [1-4]. Передчасно народжені немовлята є особливо сприйнятливими до інфекції у зв'язку з незрілістю їхніх шкірних покривів/слизових бар'єрів та імунної відповіді, а також внаслідок впливу середовища медичного закладу, що сприяє колонізації шлунково-кишкового тракту бактеріальними патогенами [5-8]. Проникнення індигенної патогенної кишкової флори через стінку кишок призводить до розвитку інфекції кровотоку, що в свою чергу створює загрозу інфікування легень, спинномозкової рідини або інших стерильних ділянок організму [9, 10]. Аспірація ротоглоткового секрету, що містить бактеріальні збудники, може призвести до розвитку нозокоміальної пневмонії у недоношених немовлят, які мали дисфагію різних ступенів тяжкості або зазнавали механічної вентиляції легень [11]. Заселення кишково-шлункового тракту пробіотиками (непатогенними анаеробними бактеріями) конкурентно пригнічує прикріплення бактеріальних збудників, зменшує імовірність їхньої колонізації та транслокації, таким чином запобігаючи розвитку інфекцій, які є загрозливими для життя [12-16]. У кількох систематичних оглядах і мета-аналізах рандомізованих досліджень оцінювали використання пробіотиків у передчасно народжених немовлят і було показано їх сприятливий ефект на профілактику некротизуючого ентероколіту (НЕК) і смерті; меншою мірою вивчено вплив пробіотиків на розвиток нозокоміальної інфекції [17-21].

Метою дослідження М.А. Rojas et al. було визначити, чи профілактичне введення *Lactobacillus reuteri* передчасно народженим немовлятам знижує частоту такого комбінованого клінічного результату (клінічного наслідку), як смерть або нозокоміальна інфекція. *L. reuteri* була обрана тому, що вона є природною для людського організму. Крім того, ця бактерія була добре вивчена, і є дані, що свідчать на користь захисної ролі цього мікроорганізму, який має імуномодулювальні та бактерицидні властивості [22-26].

## Методи

Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження було проведене в 9 ВІТН з 4 великих міст Колумбії (Богота, Медельїн, Калі та Букараманга). Дослідження тривало з **10 серпня 2008 року по 3 квітня 2011 року**. В дослідження включали передчасно народжених дітей, які відповідали таким критеріям: госпіталізація до ВІТН, маса тіла після народження  $\leq 2000$  г, гемодинамічна стабільність (артеріальний тиск не потребував болюсного введення препаратів або застосування вазопресорів), вік  $\leq 48$  год. Критеріями виключення були: наявність або підозра на вроджену кишкову непрохідність або перфорацію, гастрошизис, грижа пупкового канатика, вроджена діафрагмальна грижа, тяжкі вроджені вади серця або прогнозоване переведення до ВІТН, яке не бере участі в дослідженні. Усіх недоношених немовлят обстежували після народження; у батьків дітей, які відповідали критеріям включення, брали письмовий дозвіл на участь дитини в дослідженні. Батьки могли відмовитися від участі їхньої дитини в дослідженні в будь-який момент.

## Стратифікація й рандомізація

Учасники дослідження були рандомізовані на вживання пробіотика або плацебо. Для розподілу в групи використовували генеровану комп'ютером схему збалансованої блокової рандомізації. Немовлята були стратифіковані за медичним закладом, у якому вони перебували, і масою тіла після народження ( $\leq 1500$  г і 1501-2000 г). Призначення лікування виконали за допомогою запечатаних, послідовно пронумерованих, непрозорих конвертів з кольоровим маркуванням стратифікації, доступних в кожній аптеці ВІТН. Для того, щоб забезпечити таємницю розподілу в групи, відповідальним за процес призначення лікування був обраний фармацевт. Як пробіотик, так і плацебо були у вигляді суспензії на олійній основі, знаходились в однакових флаконах, на яких був написаний індивідуальний номер, що відображав послідовність рандомізації. Немовлятам вводили пробіотик або плацебо незалежно від того, чи було розпочато ентеральне харчування. Діти в групі пробіотика отримували 5 крапель олійної суспензії, яка містила 108 колонієутворювальних одиниць (КУО) *L. reuteri* DSM 17938 (BioGaia AB, Стокгольм, Швеція) один раз на добу. Для збереження стабільності бактеріальної культури олійну суспензію зберігали в спеціальному холодильнику, в якому температура підтримувалась від 2 до 8°C. Кожен флакон містив 5 мл суспензії; цього об'єму вистачало на 25 прийомів по 5 крапель. Дітям, які перебували на ентеральному



харчуванні, 5 крапель суспензії з пробіотиком вводили через зонд, після чого його промивали струменем 0,5 мл стерильної води. Дітям, яких вигодовували перорально, 5 крапель крапали на задню частину носоглотки після очистки її від секрету. Дітям у групі плацебо давали таку саму кількість крапель з такого ж на вигляд флакону, який містив тільки олійну основу. Введення плацебо здійснювалося за таким же протоколом, як введення пробіотиків. Якщо під час перебування в лікарні ентеральне харчування припиняли через харчову непереносимість або НЕК, введення пробіотика або плацебо теж припинялось. Повне введення пробіотика чи плацебо відбувалось тільки після прийняття рішення відновлення ентерального харчування. Призначене лікування пацієнти отримували щоденно до моменту виписки із лікарні або настання смерті.

Для мінімізації відмінностей в практиці вигодовування і харчування між закладами, які брали участь в дослідженні, перед початком відбору пацієнтів до дослідження був проведений семінар, на якому усі дослідники домовились дотримуватись такого підходу: 1) якщо немовля вважається гемодинамічно стабільним, розпочати ентеральне харчування між 24 і 48 год життя; діти з масою тіла  $\leq 1200$  г отримують суміш у дозі 10 мл/кг на добу (розділену на 8 прийомів) з подальшим поступовим збільшення об'єму залежно від переносимості; немовлята з масою тіла  $>1200$  г отримують суміш у дозі 20 мл/кг на добу з подальшим поступовим збільшення об'єму залежно від переносимості [27]; 2) усунути пупковий катетер і поставити черезшкірний венозний катетер після того, як об'єм харчування досягне понад 20 мл/кг на добу; 3) розпочати парентеральне харчування на другий день життя за стандартним протоколом; 4) використовувати олію з середньоланцюговими тригліцидами (231 кКал/30 мл) або порошок суміші для підвищення калорійності харчування, якщо є така потреба; 5) використовувати збагачувачі грудного молока після того, як досягнута добра переносимість повністю ентерального харчування. Немовлятам, матері яких мали недостатньо грудного молока, давали спеціальні суміші для передчасно народжених дітей.

### **Первинні та вторинні клінічні результати**

Первинним клінічним результатом була смерть або НІ. До вторинних клінічних результатів належали нозокоміальна пневмонія, НЕК, харчова непереносимість і тривалість госпіталізації.

#### **Визначення**

**Нозокоміальна інфекція:** епізод інфекційного захворювання, який розвинувся через 48 год після госпіталізації, при цьому результати культуральних досліджень крові, спинномозкової рідини або сечі були позитивними [4].

**Внутрішньолікарняна інфекція кровотоку:** клінічні ознаки сепсису, що розвинувся через 48 год. після народження і був підтверджений результатами культурального дослідження, матеріал для якого брали в той самий час (тобто через 48 год. після народження). Якщо культура була позитивною на коагулазонегативний стафілокок, для підтвердження цього результату і призначення відповідного лікування необхідно було отримати позитивний результат ще одного бакпосіву.

**Нозокоміальна пневмонія:** розвиток респіраторного дистресу через 48 год. після госпіталізації, про наявність якого свідчили швидке, шумне або утруднене дихання, частота дихання  $> 60$  на хв, і який підтверджували дані рентгенографії грудної клітки, бакпосіву крові або відхилення в показниках аналізу крові. Якщо рентгенограма грудної клітки вказувала на пневмонію, а результати бакпосіву були негативними, діагноз встановлювали на основі клінічних ознак сепсису або даних лабораторних досліджень (модифіковано за Duke [28]).

Дані рентгенологічного дослідження, які вказують на пневмонію: осередкові або великі плямисті тіні, дифузні затемнення, або зернистість, або лобарні чи сегментарні ущільнення.

Клінічні ознаки **сепсису:** млявість, рецидивуюче апное, гіпотермія (аксіярна температура  $< 37^{\circ}\text{C}$ ) або гіпертермія ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ).

Дані лабораторних тестів, які вказують на сепсис: показники лейкоцитів за межами референтних значень (нейтропенія  $< 5000$  або нейтрофілія  $> 25\ 000$ ), співвідношення кількості незрілих форм нейтрофілів до їхньої загальної кількості  $> 0,2$  або підвищена концентрація С-реактивного білка.

**Інфекція сечовидільної системи:** клінічні ознаки сепсису і позитивні результати бакпосіву сечі, які виявили  $> 10^4$  КУО окремого патогену, за умов взяття матеріалу за допомогою катетеризації сечовипускного каналу з дотриманням умов стерильності [4].

**Менінгіт:** клінічні ознаки сепсису та наявність у спинномозковій рідині лейкоцитів  $> 29/\text{мм}^3$  і нейтрофілів  $> 60\%$  або позитивні результати дослідження спинномозкової рідини за допомогою забарвлення за Грамом, посіву або полімеразної ланцюгової реакції на виявлення бактеріальних антигенів [4].

**Харчову непереносимість** встановлювали за одним з таких параметрів: рецидивуючі епізоди блювання, застій в шлунку їжі об'ємом 50% або більше від раніше спожитої, здуття живота або наявність крові в калі.

**Некротизуючий ентероколіт:** модифікація критеріїв Bell et al. для стадії II [29], які базуються на клінічних та/або рентгенологічних даних: 1) пневматоз або газ в портальній вені, 2) локалізований пневматоз, нерухомі розширені кишкові петлі або пневмоперитонеум + дві гастроінтестинальні ознаки/симптоми і

одна системна ознака/симптом або 3) потовщення стінок кишкових петель + порушення газонаповнення + дві гастроінестинальні й дві системні ознаки/симптоми. Гастроінестинальні ознаки: здуття живота та біль при пальпації, харчова непереносимість, еритема черевної стінки і знижені кишкові шуми.

Системні ознаки: млявість, збільшення частоти або тяжкості апное, температурна нестабільність, вперше виявлений метаболічний ацидоз, гемодинамічна нестабільність та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові чи тромбоцитопенія.

### Спостереження за НІ

За усіма пацієнтами, включеними в дослідження, проводили ретельне спостереження щодо ознак і симптомів НІ та інших вторинних клінічних результатів. Рентгенологічне і культуральне дослідження проводились на розсуд лікаря-куратора. Початкова оцінка щодо наявності сепсису передбачала проведення повного аналізу крові і підрахунок лейкоцитарної формули, забарвлення за Грамом, визначення вмісту С-реактивного білка і бакпосіву крові, спинномозкової рідини й сечі. Для проведення бакпосіву в спеціальний флакон для аеробних культур вносили 1-2 мл крові. Для культивування аеробних бактерій використовували мікробіологічну систему Bactec PEDS Plus (Becton Dickinson and Company, Sparks, MD).

Інфекцію кровотоку і менінгіт внаслідок прийому *L. reuteri* підозрювали, якщо забарвлення за Грамом виявляло неправильної форми грампозитивні паличкоподібні бактерії з рудиментарними (роздвоєними) розгалуженнями. Негативні аеробні культури крові від пацієнтів з ознаками сепсису направляли до центральної лабораторії (Університет Ксав'єра, Богота, Колумбія), де проводили культивування на агарі MRS (за де Маном, Рогозою і Шарпом) й анаеробну інкубацію за температури 37 °C протягом 48 год. Якщо після цього встановлювали, що культура не виробляє каталазу, а продукує реутерин, це слугувало підтвердженням, що *L. reuteri* є збудником. Типування здійснювали за допомогою системи API 50 CHL [30]. Менінгіт також підозрювали у разі гнійного менінгіту при негативних результатах бакпосіву. У таких випадках проводили культивування спинномозкової рідини на плашках з овечим кров'яним або шоколадним агаром, які інкубували за температури 37 °C і атмосфері з обмеженим вмістом CO<sub>2</sub> [31]. Дослідження культур крові і спинномозкової рідини проводили через 48 год після внесення посівного матеріалу до культуральної посудини.

### Розмір вибірки

На основі даних епідеміологічних досліджень в Колумбії [32] автори оцінили, що близько у 28% госпіталізованих недоношених немовлят з масою тіла  $\leq 2000$  г до виписки може розвинути комбінований клінічний наслідок «смерть або НІ», а введення пробіотиків може знизити відносний ризик на 30%. До проведення дослідження в Колумбії спонукала висока частота НІ і грамнегативного сепсису [32]. Було розраховано, що для виявлення різниці на рівні достовірності 0,05 (двосторонньому) зі статистичною потужністю 90% в кожній групі розмір вибірки має становити 555 немовлят. Ці значення припускають, що для визначення граничних критеріїв виконується один послідовний тест з використанням затратної функції О'Брайана – Флемінга. Для контролю шоквартальної смертності та захворюваності під час дослідження була створена рада з моніторингу безпеки. Проміжний аналіз було заплановано після залучення в дослідження перших 500 пацієнтів. Було погоджено, що дослідження припинять у разі виявлення значної частоти смертності (при рівні  $P = 0,05$ ) або побічних реакцій (при рівні  $P = 0,01$ ). Проміжний аналіз не показав надмірної смертності чи захворюваності. Однак було виявлено, що виникала потреба додатково включити ще по 302 дитини в кожену групу (для отримання загальної кількості 857 в кожній групі) для того, щоб була змога виявити 30% різницю щодо первинного клінічного результату (19,3-13,5%) зі статистичною потужністю 90% і рівнем імовірності  $\alpha$ -помилки 5%. Протокол дослідження був затверджений експертною радою кожного закладу-учасника ще до початку відбору пацієнтів. Дослідження було зареєстровано в Національному інституті здоров'я США (ClinicalTrials.gov, ідентифікаційний номер NCT00727363).

### Аналіз даних

Збір демографічних і клінічних даних проводили проспективно. Безперервні змінні були оцінені на нормальність розподілу з використанням Z-критерію Колмогорова–Смірнова. У разі, якщо нормальність розподілу була підтверджена, результати зіставляли за допомогою t-критерію Стьюдента. Якщо нормальність не підтверджувалася, застосовували критерій суми рангів Вілкоксона. Категоріальні змінні порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$ . Для оцінки зв'язку між первинним і вторинним результатами та незалежними змінними розраховували відносний ризик (ВР) з відповідним 95% довірчим інтервалом (ДІ). Розрахунок із використанням методу Мантеля–Хензеля проводили спочатку для кожної стратифікованої групи, а потім для загальної популяції дослідження. Для оцінки відмінностей у часі, який був потрібний для переходу на повне вигодовування, був проведений аналіз виживання. Всі аналізи базувались на принципі «намір лікувати» (тобто з урахуванням усіх дітей, яким була призначена терапія) і були проведені за допомогою програми SAS 9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

**Результати****Учасники дослідження**

Серед 2055 обстежених передчасно народжених дітей 1446 відповідали критеріям включення. Поінформовану згоду було отримано в 58% випадків. Одну дитину включили в процес рандомізації до згоди батьків, а потім виключили з дослідження після відмови батьків. Дослідження було закінчене до того, як було зібрано бажану за кількістю вибірку. Це відбулось через суттєве скорочення набору пацієнтів в закладах, які брали участь в дослідженні, та фінансові обмеження, що і не дало змоги охопити бажану кількість осіб. Загалом було **включено 750 немовлят**, 372 з яких рандомізували в групу пробіотика, а 378 – в групу плацебо. Між цими групами не було значущих відмінностей за вихідними демографічними або клінічними показниками (табл. 1).

**Таблиця 1****Вихідні демографічні та клінічні характеристики дітей, включених в дослідження**

Параметр	Пробіотики, n = 372	Плацебо, n = 378
Неінструментальні вагінальні пологи, n (%)	61(16)	66(17)
Інструментальні вагінальні пологи, n (%)	0(0,0)	2(0,5)
Плановий кесарів розтин, n (%)	69(18)	64(17)
Неплановий кесарів розтин, n (%)	243(68)	246(65)
Підтверджений хоріоамніоніт, n (%)	40(11)	33(89)
Прийом стероїдів під час вагітності, n (%)	270(72)	277(73)
Тахікардія плода, n (%)	18(5)	23(6)
Гестаційний вік, тижні, медіана*	32(30-33)	32(29-33)
Маса тіла після народження, г, медіана*	1530(1253-1750)	1516(1129-1750)
Стать (хлопчики), n (%)	186(50)	185(49)
Бали за шкалою Апгар через 5 хв після народження, медіана*	9(8-9)	9(8-9)
Маленькі для свого гестаційного віку, n (%)	106(28)	111(29)
<b>Вигодовування</b>		
Виключно грудне молоко, n (%)	12(7)	9(4)
Суміш на основі коров'ячого молока, n (%)	143(80)	161(81)
Змішане, n (%)	24(13)	28(14)

\* У дужках – міжквартильний розмах.

**Клінічні результати, пов'язані з інфекцією**

Частота первинного клінічного наслідку, смерті або НІ, не відрізнялась між групами (ВР 0,87; 95% ДІ: 0,63-1,19;  $P = 0,376$ ), так само як і частота кожного з цих параметрів окремо (смерть: ВР 0,80; 95% ДІ: 0,47-1,37; нозокоміальна інфекція: ВР 0,88; 95% ДІ: 0,61-1,28). Нижча частота нозокоміальної пневмонії в групі пробіотика дещо не досягала статистичної значущості (2,4% vs 5,0%;  $P = 0,06$ ). За частотою менінгіту та інфекції сечовидільних шляхів відмінностей не виявлено. Загалом було зареєстровано 104 епізоди нозокоміальної інфекції: 47 (12,6%) – в групі пробіотика і 57 (15,1%) – в групі плацебо (табл. 2). Етіологічними чинниками у разі сепсису, підтвердженого позитивними результатами бакпосіву, були грампозитивні збудники – в 68% випадків і грамнегативні – в 29%. Після розподілу пацієнтів на підгрупи за масою тіла після народження між цими підгрупами не було відзначено різниці щодо наслідків, пов'язаних з інфекцією (табл. 3). Результати забарвлення за Грамом в жодному випадку не дали змоги запідозрити розвиток інфекції, викликаній пробіотиками, тому до центральної лабораторії культури для ідентифікації *L. reuteri* не відправлялись.

**Вторинні результати**

У групі пробіотика відзначено зниження частоти ентероколіту на 40%, хоча це і не було достовірним. У дітей, які вживали *L. reuteri*, спостерігали менше епізодів харчової непереносимості порівняно з дітьми, які отримували плацебо, щоправда ця різниця не була статистично значущою (7% порівняно з 10,6%;  $P = 0,08$ ). Серед немовлят з масою тіла  $\leq 1500$  г у групі пробіотика порівняно з плацебо **спостерігали достовірно меншу кількість епізодів харчової непереносимості** (9,6% проти 16,8%;  $P = 0,04$ ) **та меншу тривалість госпіталізації** (32,5 днів проти 37 днів;  $P = 0,03$ ) (табл.4). Між групами не було виявлено різниці за часом, який був потрібний для переходу на повне вигодовування ( $P = 0,134$ ). Загалом 373 (49,7%) немовляти отримало *L. reuteri* перед першим годуванням, з них 355 (95,2%) з самого початку вигодовували штучними сумішами.

Таблиця 2

## Результати, пов'язані з нозокоміальною інфекцією, у обстежених дітей

Наслідки	Пробіотик, n = 372	Плацебо, n = 378	ВР	95% ДІ	P
Смерть або нозокоміальна інфекція, n (%)	57(15,3)	67(17,7)	0,87	0,63-1,19	0,38
Смерть, n (%)	22(5,9)	28(7,4)	0,80	0,47-1,37	0,41
Нозокоміальна інфекція, n (%)	47(12,6)	57 (15,1)	0,88	0,61-1,28	0,33
Інфекція кровотоку, n (%)	24(6,5)	17(4,5)	1,44	0,78-2,63	0,24
Позитивні результати бакпосіву, n (%)	34(9,1)	40(10,6)	0,86	0,56-1,33	0,51
Нозокоміальна пневмонія, n (%)	9(2,4)	19(5,0)	0,48	0,22-1,05	0,06
Нозокоміальна інфекція сечовидільних шляхів, n (%)	7(1,9)	3(0,8)	2,37	0,62-9,10	0,19
Нозокоміальний менингіт, n (%)	1(0,3)	1(0,3)	1,02	0,06-16,20	0,99
Некротизуючий ентероколіт, n (%)	9(2,4)	15(4,0)	0,61	0,27-1,38	0,23
Підвищений вміст С-реактивного білку, n (%)	37(10,0)	48(12,7)	0,78	0,52-1,17	0,24
Лейкоцитоз, n (%)	54(14,5)	71(18,8)	0,77	0,56-1,07	0,12

Примітки: ВР – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал.

Таблиця 3

## Результати, пов'язані з нозокоміальною інфекцією, залежно від віку дітей

	Пробіотик, n = 176	Плацебо, n = 184	ВР	95% ДІ	P
<b>≤ 1500 г</b>					
Смерть або нозокоміальна інфекція, n (%)	48(27,3)	54(29,4)	0,93	0,67-1,29	0,50
Інфекція кровотоку, n (%)	19(10,8)	16(8,7)	1,24	0,66-2,33	0,61
Позитивні результати бакпосіву, n (%)	28(15,9)	33(17,9)	0,89	0,56-1,40	0,18
Нозокоміальна пневмонія, n (%)	9(5,1)	16(8,7)	0,59	0,27-1,30	
Некротизуючий ентероколіт, n (%)	6(3,4)	10(5,4)	0,63	0,23-1,70	0,35
<b>&gt; 1500 г</b>					0,37
Смерть або нозокоміальна інфекція, n (%)	9(4,6)	13(6,7)		0,30-1,60	0,10
Інфекція кровотоку, n (%)	5(2,6)	1(0,5)	0,69	0,58-42,0	0,76
Позитивні результати бакпосіву, n (%)	6(3,1)	7(3,6)	4,95	0,29-2,48	
Нозокоміальна пневмонія, n (%)	0(0,0)	3(1,5)	0,85		0,08
Некротизуючий ентероколіт, n (%)	3(1,5)	5(2,6)	0,59	0,14-2,50	0,47

Примітки: ВР – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал.

Таблиця 4

## Результати, пов'язані з нозокоміальною інфекцією, залежно від віку дітей

	Пробіотики n = 372	Плацебо n = 378	P
Загалом			
Епізоди харчової непереносимості, n (%)	26(7,0)	40(10,6)	0,08
Тривалість госпіталізації, дні, медіана*	20,0(11-33)	20,0(11-38)	0,53
<b>≤ 1500 г</b>			
Епізоди харчової непереносимості, n (%)	17(9,6)	31(16,8)	0,04
Тривалість госпіталізації, дні, медіана*	32,5(21-44)	7,0(23-81)	0,03
<b>&gt; 1500 г</b>			
Епізоди харчової непереносимості, n (%)	9(4,5)	9(4,6)	0,98
Тривалість госпіталізації, дні, медіана*	14,0(8-19)	13,0(7-19)	0,33

\* У дужках – міжквартильний розмах.



### Обговорення

У цьому дослідженні - на сьогодні **найбільшому дослідженню, серед присвячених вивченню дії пробіотиків**, не вдалося встановити значущого зниження частоти комбінованого результату «смерть або НІ». Проте виявлені тенденції до змін в основних результатах узгоджуються з опублікованими даними мета-аналізів. Є кілька можливих пояснень для отриманих результатів М.А. Rojas et al. По-перше, що найбільш імовірно, дослідження не набуло достатньої статистичної потужності у зв'язку з тим, що в групі плацебо виявлено зниження частоти первинного результату порівняно з даними в минулому. Це може, зокрема, пояснюватися непередбачуваним поліпшенням в протоколах виживання та інфекційного контролю у ВІТН внаслідок їхньої участі в цьому та 3 попередніх багатоцентрових дослідженнях [32-34]. Виявлений перехід до домінування грампозитивних організмів, відповідальних за розвиток НІ, свідчить на користь цього пояснення. Включення немовлят з більшим терміном гестації та раннє закінчення дослідження також є факторами, які могли вплинути на результати дослідження. По-друге, можливо, що дози *L. reuteri*, які використовували в дослідженні, були недостатніми для заселення слизової кишечника передчасно народжених дітей. Також можливо, що антибіотикотерапія, яка часто призначається недоношеним дітям, перешкоджала достатньому росту *L. reuteri*. Smith et al. [35] оцінювали колонізацію та персистенцію *L. reuteri* DSM 17938 після вживання 109 КУО цієї бактерії щоденно або через день. Автори показали, що **наявність *L. reuteri* у випорожненнях було досягнуто протягом 4 днів**, а вміст бактерій в калі визначали протягом близько 1–2 тижнів після припинення її вживання. Nakalehto et al. [36] показали, що ***L. reuteri* є стійкою до кислотного середовища шлунка**. У згаданих дослідженнях **доведено адекватну колонізацію шлунково-кишкового тракту *L. reuteri***, проте не опубліковано праць, у яких би вивчали вплив частого застосування антибіотиків на колонізацію. Щоб подолати таку можливу проблему, М.А. Rojas et al. вводили *L. reuteri* щоденно, починаючи з дня рандомізації й до виписування. Автори не проводили вибіркове тестування зразків випорожнень для оцінки колонізації, й це є обмеженням їхнього дослідження. Відомо, що механічне вентилування легень пов'язано зі зростанням ризику нозокоміальної пневмонії в 6–21 разів [37]. Wu et al. [38] в рандомізованому контрольованому дослідженні з участю немовлят, яким проводили механічне вентилування легень, показали протективний ефект біфідобактерій щодо розвитку пневмонії, пов'язаної з вентилуванням. Пояснення очікуваної користі пробіотиків базується на їхній властивості запобігати колонізації патогенами слизової ротоглотки та кишково-шлункового тракту [39]. Ретроспективний аналіз виявив, що у дослідженні М.А. Rojas et al. механічна вентиляція легень проводилася 85,7% немовлят з діагнозом «нозокоміальна пневмонія», проте для оцінки впливу пробіотиків на ризик виникнення вентиляторної пневмонії не вистачило статистичної потужності. Автори відзначили зниження частоти НЕК на 40% в групі пробіотика, проте різниця між групами не була достовірною. Однак отриманий результат може мати клінічну значущість і узгоджується з даними попередніх досліджень, у яких НЕК оцінювали як первинний результат [17-21, 40-42].

Окрім того, М.А. Rojas et al. виявили, що **прийом *L. reuteri* достовірно знижував імовірність виникнення проявів харчової непереносимості у дітей з масою тіла  $\leq 1500$  г**. У двох нещодавно проведених дослідженнях (в одному з них використовували *L. reuteri*) [42, 43] також було показано достовірне зниження частоти харчової непереносимості у передчасно народжених дітей з такими ж значеннями маси тіла. Виявлене зниження тривалості госпіталізації в дослідженні М.А. Rojas et al. почасти можна пояснити кращою харчовою переносимістю. Брак епізодів НІ внаслідок прийому *L. reuteri* при строгому дотриманні протоколу виявлення цих мікроорганізмів свідчить на користь цього пробіотика в досліджуваній популяції дітей. Дослідження М.А. Rojas et al. відрізняється від інших опублікованих праць унікальним дизайном. Оскільки колонізація шлунково-кишкового тракту відбувається зразу ж після народження, дизайн дослідження передбачав, щоб немовлята починали отримувати пробіотик протягом перших 48 год після народження. Дизайн розробляли з урахуванням того, що властивості різних пробіотиків не є однаковими. Обраний пробіотик був достатньою мірою вивчений, був зручним для введення та для застосування сліпого методу. Також дослідники перед проведенням дослідження доклали зусиль, щоб звести до мінімуму різницю в практиці вигодовування і харчування серед закладів-учасників. Різке скорочення набору пацієнтів, яке спостерігалось під час дослідження, відбулося після публікації мета-аналізів Deshpande et al. [19] і Alfaleh et al. [20].

### Висновки

Не відзначено, що *L. reuteri* достовірно знижує частоту комбінованого результату, проте виявлена тенденція до змін у групі дітей, які приймали пробіотик, дає підстави стверджувати, що ця бактерія має захисний вплив щодо смертності, НІ та НЕК, і це узгоджується з даними опублікованих систематичних оглядів і мета-аналізів. Результати, отримані М.А. Rojas et al., підвищують точність сумарної оцінки цих клінічних наслідків та свідчать про потребу вивчення цього питання з використанням іншого мікроорганізму для можливості узагальнення одержаних даних.

### Реферативний огляд підготовлено за матеріалами:

Rojas M.A., Lozano J.M., Rojas M.X., Rodriguez V.A., Rondon M.A., Bastidas J.A., Perez L.A., Rojas C., Ovalle O., Garcia-Harker J.E., Tamayo M.E., Ruiz G.C., Ballesteros A., Archila M.M., Arevalo M. **Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants** (Pediatrics. 2012 Nov; 130 (5): e1113-20. doi: 10.1542/peds.2011-3584)

# Safety and Pharmacokinetics of Repeat-Dose Micafungin in Young Infants

DK Benjamin Jr<sup>1</sup>, PB Smith<sup>1</sup>, A Arrieta<sup>2</sup>, L Castro<sup>3</sup>, PJ Sánchez<sup>4</sup>, D Kaufman<sup>5</sup>, LJ Arnold<sup>6</sup>, LL Kovanda<sup>6</sup>, T Sawamoto<sup>6</sup>, DN Buell<sup>6</sup>, WW Hope<sup>7</sup> and TJ Walsh<sup>8</sup>

Given the risk of central nervous system infection, relatively high weight-based echinocandin dosages may be required for the successful treatment of invasive candidiasis and candidemia in young infants. This open-label study assessed the safety and pharmacokinetics (PK) of micafungin in 13 young infants (>48 h and <120 days of life) with suspected candidemia or invasive candidiasis. Infants of body weight  $\geq 1,000$  and <1,000 g received 7 and 10 mg/kg/day, respectively, for a minimum of 4–5 days. In the 7-mg/kg/day group, the mean baseline weight and gestational age were 2,101 g and 30 weeks, respectively; in the 10-mg/kg/day group, they were 688 g and 25 weeks, respectively. The median pharmacokinetic values for the 7- and 10-mg/kg/day groups, respectively, were as follows: area under the concentration–time curve from 0 to 24 h ( $AUC_{0-24}$ ), 258.1 and 291.2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ; clearance at steady state adjusted for body weight, 0.45 and 0.57  $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ ; maximum plasma concentration, 23.3 and 24.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; and volume of distribution at steady state adjusted for body weight, 341.4 and 542.8  $\text{ml}/\text{kg}$ . No deaths or discontinuations from treatment occurred. These data suggest that micafungin dosages of 7 and 10 mg/kg/day are well tolerated and provide exposure levels that have been shown (in animal models) to be adequate for central nervous system coverage.

Disseminated candidiasis and hematogenous *Candida* meningoencephalitis (HCME) are leading causes of morbidity and mortality in premature infants.<sup>1–4</sup> The incidence of candidemia in extremely-low-birth-weight infants (i.e., infants <1,000 g birth weight) ranges from 2 to 18%, with an attendant attributable mortality of 20–30%.<sup>2–5</sup> Severe morbidities such as end-organ damage and neurodevelopmental impairment in extremely-low-birth-weight infants can occur as a result of the capacity of *Candida* spp. to invade virtually all tissues, including the retina, brain, heart, lung, liver, spleen, and joints.<sup>1,2</sup>

Micafungin is a once-daily, echinocandin antifungal agent with notable *in vitro* activity against all clinically relevant *Candida* spp.<sup>6–11</sup> It has high specificity for *Candida* spp. through potent inhibition of 1,3- $\beta$ -D-glucan synthase, a key enzyme in fungal cell wall synthesis.<sup>12</sup> The pharmacokinetics (PK), safety, and efficacy of micafungin have been described in a wide range of patients, in both adults and children.<sup>17–22</sup> Micafungin is approved in the United States for adult patients and in Europe for adults and children (including neonates) for the treatment of invasive candidiasis.<sup>23,24</sup>

An initial study in premature infants assessed the PK of single micafungin dosages of 0.75, 1.5, and 3.0 mg/kg.<sup>25</sup> However, results from experimental models of HCME and pediatric bridging studies of micafungin therapy suggest that higher weight-based dosages are required for successful therapy in young infants.<sup>26,27</sup> On the basis of data from an experimental model of HCME in rabbits, which appears to be a faithful mimic of human infection, an area under the concentration–time curve from 0 to 24 h ( $AUC_{0-24}$ )  $\geq 166.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  is considered necessary to penetrate the central nervous system (CNS) and treat HCME.<sup>28</sup> Although the *in vivo*-to-human bridging study demonstrated that the serum PK of micafungin in rabbits and premature neonates are similar,<sup>28</sup> the use of a rabbit model to identify an appropriate dosage for neonates requires an assumption that the penetration of micafungin into the various compartments of the CNS is comparable in the two species.

The half-life of micafungin is shorter, and weight-adjusted clearance is higher, in premature infants and younger children (aged 2–8 years) than in older children and adults.<sup>20,29</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics and Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, North Carolina, USA; <sup>2</sup>Children's Hospital of Orange County, Orange, California, USA; <sup>3</sup>Children's Mercy Hospitals and Clinics, Kansas City, Missouri, USA; <sup>4</sup>University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; <sup>5</sup>University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; <sup>6</sup>Astellas Pharma Global Development, Deerfield, Illinois, USA; <sup>7</sup>University of Manchester, Manchester, UK; <sup>8</sup>National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA. Correspondence: DK Benjamin Jr (d.benjamin@duke.edu)

Received 3 June 2009; accepted 27 August 2009; advance online publication 4 November 2009; doi:10.1038/npp.2009.300

ARTICLES

Although the pharmacokinetic properties of micafungin have been shown to be very similar across diverse populations,<sup>20</sup> relatively little is known about the pharmacokinetic characteristics of micafungin in young infants. Also, although the pharmacokinetic characteristics of an elevated dosage of micafungin (15 mg/kg) have been reported,<sup>22</sup> the optimal dosage to achieve sufficient systemic exposure to provide adequate CNS coverage has yet to be determined. The purpose of this study was to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of repeated dosages of micafungin in young infants with suspected candidemia or invasive candidiasis.

The dosages selected for this study—7 and 10 mg/kg/day—were chosen in order to achieve a plasma AUC<sub>0-24</sub> of ≥166.5 μg·h/ml in young infants. This target was chosen on the basis of the finding that similar plasma systemic exposure (AUC<sub>0-24</sub>, 170 μg·h/ml) was shown to achieve a 90% reduction in fungal burden in the cerebrum and cerebellum of rabbits with experimental HCME.<sup>28</sup> A previous dose-ranging pharmacokinetic study, in which infants of body weight >1,000 g received a single dose of micafungin 0.75, 1.5, or 3.0 mg/kg, demonstrated that the micafungin clearance rate was 39 ml/h/kg.<sup>23</sup> Using these pharmacokinetic data as well as those derived from a previous phase I study in adult patients, and applying corrections based on micafungin binding to serum albumin, differences in serum albumin levels between adults and infants, and higher micafungin clearance in young infants, a dose of 7 mg/kg was recommended for infants of body weight ≥1,000 g, and 10 mg/kg for those of body weight <1,000 g.

RESULTS

Patients

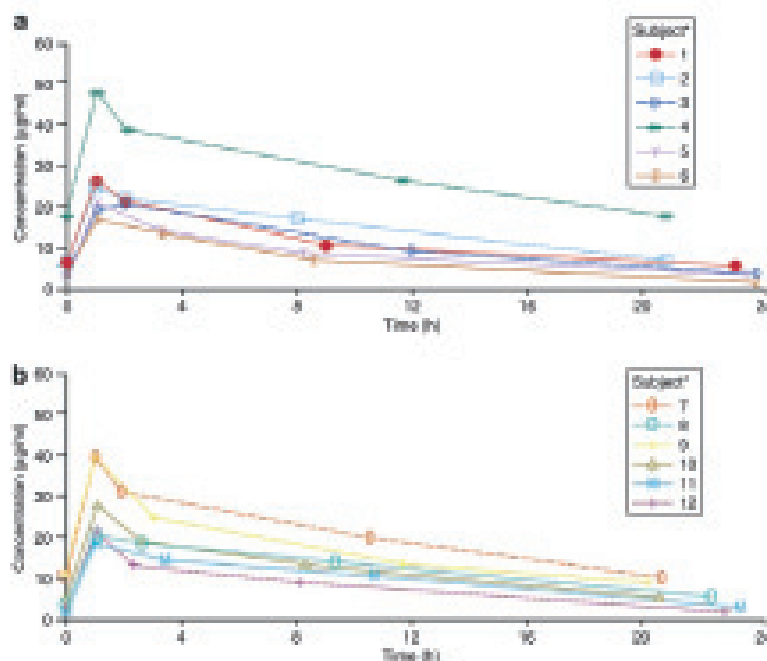
Thirteen study subjects were enrolled from five study sites in the United States. All 13 infants received 24 days of micafungin treatment (seven infants received micafungin 7 mg/kg/day, and six infants received 10 mg/kg/day). Mean baseline weight and gestational age were 2,101 and 688 g, and 30 and 25 weeks in the 7- and 10-mg/kg/day groups, respectively (Table 1). Almost all the infants (12 of 13) were of gestational age <34 weeks; one infant was of gestational age 40 weeks. One infant was 119 days old and had a body weight of 4.5 kg; the other 12 were ≤63 days old, with body weights <3.6 kg.

All the infants had at least one other medical condition, and >60% had sepsis (not otherwise specified), metabolic acidosis, or thrombocytopenia at baseline. At baseline, most of the patients had common conditions associated with premature birth, including anemia (92.3%), neonatal respiratory distress syndrome (92.3%), hypotension (84.6%), feeding problems (69.2%), neonatal hyperbilirubinemia (69.2%), and patent ductus arteriosus (61.5%). All the infants received concomitant antibacterial agents prior to and during the study.

The duration and extent of micafungin exposure were similar among the safety and pharmacokinetic analysis sets at the respective dose levels. One patient in the 7-mg/kg/day group was inadvertently administered a dosage of 10 mg/kg/day and was therefore excluded from the pharmacokinetic analysis set. Infants who received 7 mg/kg/day underwent a median duration of micafungin therapy similar to those who received 10 mg/kg/day (5 days vs. 4 days). When dosage was controlled by body weight, the median cumulative dosage in the

Table 1 Patient demographics

Characteristic	Micafungin treatment group		
	7 mg/kg per day ≥1,000 g (n = 7)	10 mg/kg per day <1,000 g (n = 6)	Overall (n = 13)
Sex, n (%)			
Male	3 (28.6)	4 (66.7)	6 (46.2)
Female	5 (71.4)	2 (33.3)	7 (53.8)
Race, n (%)			
White	4 (57.1)	5 (83.3)	9 (69.2)
Black or African American	3 (42.9)	1 (16.7)	4 (30.8)
Ethnicity, n (%)			
Non-Hispanic	4 (57.1)	1 (16.7)	5 (38.5)
Hispanic	3 (42.9)	5 (83.3)	8 (61.5)
Age, days			
Mean (SD)	44.1 (37.4)	7.5 (5.5)	27.2 (32.7)
Median (range)	33.0 (13–119)	6.5 (3–18)	18.0 (3–119)
Gestational age, weeks			
Mean (SD)	29.4 (5.5)	34.7 (0.6)	27.3 (4.7)
Median (range)	28.0 (25–40)	24.5 (24–26)	25.0 (24–40)
Weight, g			
Mean (SD)	2,101 (1,360)	687.7 (106.7)	1,449 (1,211)
Median (range)	1,430 (1,210–4,500)	670 (540–850)	1,210 (540–4,500)



**Figure 1** Individual plasma micafungin concentrations vs. time on day 4 of a repeated-dosage regimen: (a) 7 mg/kg/day in infants of body weight  $\geq 1,000$  g and (b) 10 mg/kg/day in infants of body weight  $< 1,000$  g.

7-mg/kg/day group was similar to that in the 10-mg/kg/day group, although the former group had a slightly lower median value for the mean daily treatment dose. One infant in the 7-mg/kg/day group received micafungin for 33 days because of confirmed (rather than suspected) candidiasis at study entry (successfully treated), whereas all the others received no more than six doses.

#### Pharmacokinetic profile of micafungin

Plasma micafungin concentrations peaked immediately after the 1-h infusion before declining over the next 23 h. Interindividual plasma concentration–time profiles for micafungin at each dose level were comparable (Figure 1). In the group receiving 7 mg/kg/day, one infant showed greater systemic exposure to micafungin than the six others in this group did (subject 4 in Figure 1). This infant was atypical: age 119 days and weight 4.5 kg at the time of enrollment; also, the infant had a substantially higher AUC (643.2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) than was observed for the other, smaller infants in the 7-mg/kg/day dosage group.

The plasma pharmacokinetic parameters of patients in the two micafungin dosage groups are summarized in Table 2. All but one infant (in the 7-mg/kg/day group and with an  $\text{AUC}_{0-24}$  of 162.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) achieved the target systemic exposure of  $\text{AUC}_{0-24} \geq 166.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Median total body clearance adjusted for weight was 21% lower in infants of body weight  $\geq 1,000$  g than in infants of body weight  $< 1,000$  g. The median micafungin elimination half-life was similar in both groups, and volume of distribution at steady state adjusted for weight was higher in the infants of body weight  $< 1,000$  g.

#### Safety and tolerability

Consistent with the underlying multimorbid conditions of patients in this population, adverse events (AEs) (irrespective of causality) were experienced by 12 of the 13 patients (92.3%). Serious AEs were experienced by four infants (30.8%), two in each treatment group. The most common AEs, which were reported in two infants in each group, were pulmonary edema, patent ductus arteriosus, vomiting, increased serum creatinine, renal impairment, respiratory distress, skin disorder, and vascular skin condition. Only three patients experienced AEs that were considered by the investigators to be possibly or probably related to micafungin (namely, increase in alkaline phosphatase, infusion site phlebitis, hypokalemia, and temperature elevation). The increase in plasma alkaline phosphatase detected in one infant was classified as a serious AE. This patient was enrolled at 19 days of age with a confirmed *Candida* infection, a baseline weight of 3.6 kg, and a gestational age of 40 weeks. The onset of the AE was on study day 17.

Changes in serum chemistry parameters from baseline to post-treatment were generally similar in the group treated with micafungin 7 mg/kg/day and in the group treated with 10 mg/kg/day; changes in aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase were minimal. Furthermore, there was no evidence of renal toxicity or significant changes in hematology parameters. No deaths occurred in this study, and no patient withdrew prematurely from the study because of an AE.

#### DISCUSSION

This study evaluated the safety and PK of repeat, high-dose micafungin in two weight cohorts of critically ill infants. Given



ARTICLES

**Table 2** Weight-stratified pharmacokinetic parameters of intravenous micafungin on day 4 of a repeated dosage regimen in young infants

Parameter	Micafungin treatment group		
	7 mg/kg per day Body weight ≥1,000 g	10 mg/kg per day Body weight <1,000 g	Overall
Safety analysis set, n	6 <sup>a</sup>	6	12
$C_{max}$ , µg/ml			
Mean (SD)	28.6 (11.0)	28.1 (9.2)	27.3 (9.7)
Median (range)	23.3 (17.4–48.1)	24.9 (19.2–40.0)	23.4 (17.4–48.1)
$T_{max}$ , h			
Mean (SD)	1.2 (0.4)	1.1 (0.04)	1.2 (0.3)
Median (range)	1.1 (1.0–2.1)	1.1 (1.0–1.1)	1.1 (1.0–2.1)
$t_{1/2}$ , h <sup>b</sup>			
Mean (SD)	11.4 (3.5)	10.6 (3.2)	11.0 (3.2)
Median (range)	11.3 (6.9–15.4)	10.4 (7.7–16.4)	10.6 (6.9–16.4)
$AUC_{0-24}$ , µg·h/ml			
Mean (SD)	307.6 (173.7)	306.0 (166.6)	307.8 (135.4)
Median (range)	258.1 (162.6–643.2)	291.2 (185.3–460.5)	275.2 (162.6–643.2)
$CL_{cr}$ , ml/min			
Mean (SD)	0.9 (0.6)	0.4 (0.1)	0.6 (0.5)
Median (range)	0.7 (0.5–2.1)	0.4 (0.2–0.9)	0.5 (0.2–2.1)
$CL_{micafungin}$ , ml/min/kg			
Mean (SD)	0.4 (0.2)	0.6 (0.2)	0.5 (0.2)
Median (range)	0.4 (0.2–0.6)	0.6 (0.4–0.8)	0.5 (0.2–0.8)
$V_d$ , ml			
Mean (SD)	862.0 (365.7)	351.4 (81.7)	606.8 (334.0)
Median (range)	553.9 (401.0–2,120.5)	371.3 (337.5–463.6)	426.3 (337.5–2,120.5)
$V_d$ , ml/kg			
Mean (SD)	390.7 (128.3)	509.5 (76.6)	450.1 (118.2)
Median (range)	341.4 (242.5–569.0)	542.8 (357.7–559.6)	505.2 (242.5–569.0)

$AUC_{0-24}$ , area under the concentration–time curve from 0 to 24 h;  $CL_{cr}$ , clearance at steady state;  $CL_{micafungin}$ , clearance at steady state adjusted for body weight;  $C_{max}$ , maximum plasma concentration;  $t_{1/2}$ , half-life;  $T_{max}$ , time to maximum plasma concentration;  $V_d$ , volume of distribution at steady state;  $V_d$ , volume of distribution at steady state adjusted for body weight.

<sup>a</sup>Excludes one patient in the micafungin 7-mg/kg/day group who was inadvertently given 10 mg/kg/day. <sup>b</sup>Calculated using the following two serial time points: 8–12 and 20–24 h after infusion start.

that candidemia is common, often persistent, and often fatal in the preterm infant,<sup>2,4</sup> an in-depth characterization of the safety and PK of micafungin is imperative in this population. In order to avoid unnecessary adverse effects or suboptimal efficacy, it is also important to consider the need to define a dose level of micafungin sufficient to achieve adequate CNS exposure in young infants, given the propensity for *Candida* to invade the CNS in neonatal candidiasis. Initial studies in premature infants assessed dosages of 0.75, 1.5, and 3.0 mg/kg,<sup>25</sup> and a subsequent study assessed an elevated dosage of 15 mg/kg.<sup>22</sup> Further study was needed to define the optimal dose in this vulnerable patient population at risk for CNS invasion.

In this study, micafungin doses of up to 10 mg/kg were well tolerated, and all the infants completed the scheduled treatment duration of 24 days; furthermore, the body weight–based dose regimens used in this study provided target systemic

exposures that corresponded to levels that are adequate to provide CNS penetration, as suggested by laboratory animal data.<sup>26</sup> After intravenous infusion, plasma micafungin concentrations over the 24-h dosing interval showed only modest interindividual variation among the infants in each cohort. The differences in systemic exposure (in terms of maximum plasma concentration and  $AUC_{0-24}$ ) between the groups were minimal, and all the infants, with the exception of one in the 7-mg/kg/day group, attained the target plasma micafungin  $AUC_{0-24}$  of 166.5 µg·h/ml. The infant who did not attain the target exposure had lower levels of serum albumin, both at baseline and on treatment (17 and 22 g/l, respectively) than the median group values (28 and 30 g/l, respectively). Given that micafungin is highly protein bound, the relatively low serum albumin levels in this infant may have resulted in higher micafungin clearance, thereby explaining the failure

to attain the target systemic micafungin exposure of  $AUC_{0-24}$   $\geq 166.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . The micafungin  $AUC_{0-24}$  in this infant was  $162.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , whereas the median  $AUC_{0-24}$  in this study was  $275.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , and the highest observed  $AUC_{0-24}$  was  $643.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . In adults, a 150-mg dose of micafungin results in an average  $AUC$  of  $166.7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , with values of  $< 600 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  being well tolerated.<sup>17,28</sup>  $AUC_{0-24}$  data from this study in preterm infants suggest that a 10-mg/kg micafungin dose in young infants provides a systemic exposure level similar to that provided by a dose of  $\sim 3\text{--}4 \text{ mg}/\text{kg}$  in adults.<sup>23,29</sup> Such relatively high micafungin plasma concentrations are imperative to achieve in young infants with candidemia, given the frequency of occurrence of meningoenephalitis.<sup>1</sup>

As a function of body weight, micafungin clearance was higher in infants of body weight  $< 1,000 \text{ g}$  as compared with infants of body weight  $\geq 1,000 \text{ g}$ . These results are consistent with the fact that micafungin clearance in premature infants differs from clearance rates previously reported in adults, older children, and full-term infants.<sup>30,31,30</sup> Although micafungin PK in infants, older children, and adolescents are dose proportional and largely consistent with those observed in adult populations,<sup>30,35,30</sup> a reciprocal relationship has been detected between age and micafungin clearance.<sup>31</sup> Analysis of phase I data from a study of febrile neutropenic pediatric patients indicated that, in children 2–8 years of age, micafungin clearance was 1.5–2.0 times higher than in children  $\geq 9$  years of age.<sup>31</sup> In addition, findings from a single-dose, open-label study of premature infants of body weight  $> 1,000 \text{ g}$  who received micafungin at  $0.75\text{--}3 \text{ mg}/\text{kg}$  demonstrated that mean micafungin clearance in this cohort was higher than that in older children and adults.<sup>25</sup>

There were no instances of allergic or histamine-like reactions or infusion-related toxicity, nephrotoxicity, or hepatotoxicity, and there were no deaths. Although most of the critically ill infants in this study experienced AEs, few were considered to be related to micafungin. One patient, who was 119 days of age and weighed 4.5 kg at the time of the study, did not experience any AEs that were considered by the investigators to be related to micafungin therapy, despite a relatively high systemic exposure to micafungin ( $AUC = 643.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). These findings are supported by safety data from a phase I study of febrile neutropenic pediatric patients who received micafungin at dosages that provided levels of systemic exposure similar to those observed in the study described here.<sup>30</sup>

In conclusion, the results of this study show that a relatively high dose of micafungin in preterm, critically ill infants is well tolerated and provides systemic exposure that, on the basis of estimates from animal model experiments, probably provides coverage of HCME. Further study is required to ascertain the comparative efficacy of micafungin in this population, as well as the optimal length of therapy. Nevertheless, given the paucity of safety, PK, dosing, and efficacy information available to physicians for currently marketed antifungal agents, the data presented here support further development of micafungin in the neonatal infant population as a viable treatment option in the management of invasive fungal infections.

## METHODS

**Study design and patient selection.** This was a multicenter, open-label, repeat-dose study in five centers in the United States to determine the tolerability and pharmacokinetic profile of intravenous micafungin in young infants, of ages  $> 48 \text{ h}$  and up to day of life 120, with suspected candidemia or invasive candidiasis. All patients had venous access for micafungin administration, and it was possible to obtain appropriate cultures (blood with or without urine/cerebrospinal fluid) at the time of study entry. Exclusion criteria were a history of hypersensitivity to an echinocandin; exposure to an echinocandin in the month prior to the study; any condition that, in the opinion of the investigator, would preclude the patient from participation; and a life expectancy of  $< 96 \text{ h}$ .

Each study site received written approval from its institutional review board. The study was conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki and the International Conference on Harmonisation's guidelines for good clinical practice and applicable laws and regulations. All study participants were enrolled after written informed consent had been obtained from the parent or legal guardian.

**Treatment regimens.** Infants of body weight  $\geq 1,000 \text{ g}$  received micafungin at a dose of  $7 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ , and those of body weight  $< 1,000 \text{ g}$  received micafungin at  $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ , via a 1-h intravenous infusion through central venous access, or a midline peripherally inserted catheter, using an appropriate infusion (syringe) pump to maintain a constant infusion rate. A dose of micafungin was administered every 24 h for 4–5 days. Micafungin was not mixed with other drugs, and a separate line was used for administration of concomitant medications. If serial pharmacokinetic samples were not obtained relative to the day 4 dose, the infant was able to receive a final dose of micafungin on day 5, and pharmacokinetic samples were obtained relative to that dose. In addition, if an infant had a documented fungal infection, micafungin therapy with the study drug supply was permitted beyond day 4 or 5 at the discretion of the investigator. If micafungin therapy was continued, additional doses were not to be administered until after the final sample for pharmacokinetic analysis was drawn. If another echinocandin was used, it was not to be initiated until after the completion of the last dose of micafungin. Samples of blood, urine, or cerebrospinal fluid cultures, as appropriate, were obtained as part of patient care. A dose increase or dose reduction was not permitted; if a dose change was required, the infant was withdrawn from the study once all the post-treatment procedures had been completed within 72 h of administering the last dose of the study drug.

**Analysis populations.** The safety analysis set in this study included all infants who received one or more doses of micafungin. The pharmacokinetic analysis set consisted of all patients from the safety analysis set for whom sufficient plasma micafungin concentration data were available to facilitate derivation of one or more pharmacokinetic parameters.

**Sample collection and assay methods.** In order to minimize blood sampling, a limited pharmacokinetic sampling procedure was implemented so that no more than 500  $\mu\text{l}$  of blood had to be obtained from each infant. Serial blood samples (in aliquots of 50–100  $\mu\text{l}$ ) were collected relative to the day 4 infusion as follows: within 1 h prior to the start of the infusion; within 3 min of the end of the infusion (1 h); and at 2–4, 8–12, and 20–24 h after the start of the infusion. Of note, blood was collected from a site different from the one where micafungin was infused.

Plasma micafungin concentrations were measured using validated liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (assays performed by Covance Laboratories, Madison, WI). The lower limit of quantitation for micafungin in plasma was  $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ , and the validation range was  $0.05\text{--}25.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Samples above the limit of quantitation were diluted and retested.

**PK and statistical analysis.** Model-independent methods were used to determine micafungin pharmacokinetic parameters using the computer program WinNonlin, version 5.0.1 (Pharsight, Mountain

ARTICLES

View, CA). The maximum plasma concentration and the time to maximum plasma concentration were the observed values.  $AUC_{0-24}$  was calculated using the log-linear method. Clearance at steady state was expressed as the ratio of the dose to  $AUC_{0-24}$ , and the volume of distribution at steady state was calculated as the product of clearance at steady state and mean residence time. Data from all the patients whose blood samples were available were included in the summaries of the pharmacokinetic profiles. The data were stratified by body weight ( $\geq 1,000$  or  $< 1,000$  g) and also averaged across the populations. Descriptive statistics were determined for all pharmacokinetic data.

**Safety.** Safety was evaluated by conducting physical examinations and clinical laboratory tests (hematology and serum chemistry), as well as by assessing vital signs, at screening (within the 72 h prior to the first dose) and at specified time points throughout the study until 72 h after the last dose of micafungin. The study investigators assessed AEs for severity and relationship to the study drug. Treatment-emergent AEs were defined as an AE occurring at any time throughout the treatment period and up to 72 h after the last dose of micafungin. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v. 3.0) was used to summarize AEs.<sup>21</sup> Treatment-emergent AEs were those considered by the study investigators to be possibly or probably related to the study drug.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported in part by the National Institute of Child Health and Human Development Pediatric Pharmacology Research Unit (grant 1U10-HD45962-08 to D.K.B. and grant 1U10-HD046000-08 to R.L.S.). Further funding for this study was provided by Astellas Pharma Inc., Deerfield, IL. Medical writing and editorial support was provided by Paul Hassan of Emvion Pharma Ltd. and funded by Astellas Pharma Global Development Inc. Study site coordinators, including Luz Muniz of the University of Texas Southwestern Medical Center, are acknowledged for their valuable contributions. This study was presented, in part, at the 48th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 25–28 October 2008, abstract A-012, and at the Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Baltimore, MD, 2–5 May 2009, abstract 751040.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the following potential conflicts of interest: D.K.B. receives support from the US government for his work in pediatric and neonatal clinical pharmacology (1R01HD057956-02, 1R01FD005519-01, 1U10-HD45962-08, 1K24HD058733-01), and government contract HHSN267200700051C), from the nonprofit Thelover Research Foundation for his work in neonatal candidiasis (<http://www.theloverresearch.org>), and from industry for neonatal and pediatric drug development (<http://www.dort.duke.edu/research/col/jg/>). P.B.S. has received grant support from Astellas Pharma Global Development Inc. A.A. has received grant support and consultancy fees from Astellas Pharma Global Development Inc. R.L.S. has received grant support from Astellas Pharma Inc. L.J.A., L.L.K., T.S., and D.N.B. are employees of Astellas Pharma Global Development Inc. M.C.H. has received grant support and consultancy fees from Astellas Pharma Europe, L.C., T.J.W., and D.K. declared no conflict of interest.

© 2009 American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics

1. Benjamin, D.K. Jr, Poole, C., Steinbach, W.J., Rowen, J.L. & Walsh, T.J. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* **112**, 634–640 (2003).
2. Benjamin, D.K. Jr et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* **117**, 84–92 (2006).

3. Kaufman, D., Boyle, R., Hosen, K.C., Patria, J.T., Robinson, M. & Donowitz, L.G. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in premature infants. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1690–1698 (2003).
4. Stoll, B.J. et al. Late-onset sepsis in very low birth-weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* **118**, 203–210 (2002).
5. Benjamin, D.K. Jr, DeLong, E.R., Steinbach, W.J., Cotton, C.M., Walsh, T.J. & Clark, R.H. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* **112**, 343–347 (2003).
6. Ernst, E.J., Aoling, E.E., Petzold, C.R., Keefe, D.J. & Klepac, M.E. In vitro activity of micafungin (FK-463) against *Candida* species: micafungin, time-kill, and postantifungal-effect studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 3948–3953 (2002).
7. Messer, S.A., Diekema, D.J., Boyken, L., Tendolitz, S., Hollis, R.J. & Pfaller, M.A. Activities of micafungin against 313 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida* spp. *J. Clin. Microbiol.* **44**, 3294–3296 (2006).
8. Petraitis, V. et al. Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 1857–1869 (2002).
9. Pfaller, M.A., Boyken, L., Hollis, R.J., Messer, S.A., Tendolitz, S. & Diekema, D.J. Global surveillance of in vitro activity of micafungin against *Candida*: a comparison with caspofungin by CLSI-recommended methods. *J. Clin. Microbiol.* **44**, 3533–3538 (2006).
10. Teraoka, S. et al. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FR443, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 57–62 (2000).
11. Danneou, E. et al.; YEASIS Group. Comparative in vitro activities of caspofungin and micafungin, determined using the method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, against yeast isolates obtained in France in 2005–2006. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 779–781 (2008).
12. Pfaller, M.A. et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulofungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 150–156 (2008).
13. Pfaller, M.A. et al.; Global Antifungal Surveillance Group. *Candida* trends: a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen—geographic and temporal trends from the ARTEMIS-DSK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 513–521 (2008).
14. Pfaller, M.A. et al.; Global Antifungal Surveillance Group. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS-DSK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 642–649 (2008).
15. Takakura, S., Fujihara, M., Saito, T., Kudo, T., Iinuma, Y. & Ichihara, S. National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J. Antimicrob. Chemother.* **53**, 283–289 (2004).
16. Hatano, K., Morishita, Y., Nakai, T. & Ikeda, F. Antifungal mechanism of FR443 against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J. Antibiot.* **55**, 219–223 (2002).
17. Hieners, J. et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 1321–1326 (2005).
18. Kane, E.L. et al.; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* **369**, 1519–1527 (2007).
19. Pappas, P.G. et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* **46**, 883–893 (2007).
20. Seibel, P.L. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 3317–3324 (2005).
21. Quenec'h-Telles, F. et al.; Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **37**, 820–826 (2008).
22. Smith, P.B. et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **38**, 412–415 (2009).
23. Mycamine (US Prescribing Information). Astellas Pharma, Deerfield, IL, 2008.
24. Mycamine (Summary of Product Characteristics). Astellas Pharma, Munich, Germany, 2008.

25. Heresi, G.R. et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **25**, 1110–1115 (2006).
26. Hogg, M.W. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida meningococcal* infections: implications for echinocandin therapy in neonates. *J. Infect. Dis.* **190**, 163–171 (2008).
27. Olio, C.H. et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **23**, 1093–1097 (2004).
28. Groll, A.H., Stergiopoulou, T., Rollies, E. & Walsh, T.J. Micafungin: pharmacology, experimental therapeutics and clinical applications. *Expert Opin. Invest. Drugs* **14**, 469–509 (2005).
29. Girotti, B. et al. A study to determine the safety profile and maximum tolerated dose of micafungin (PF463) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **38**, 47–51 (2006).
30. Tsubota, K., Kitashima, M., Kawamura, A., Tanigawa, T. & Saito, K. Linear pharmacokinetics of micafungin and its active metabolites in Japanese pediatric patients with fungal infections. *Biol. Pharm. Bull.* **26**, 1706–1711 (2006).
31. Food and Drug Administration. MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities <<http://www.fda.gov/cder/meddra/meddra.htm>> (2004). Accessed 9 August 2008.



Оригінальне дослідження

## Фармакокінетика підвищеної дози лікарського засобу Мікафунгін у недоношених новонароджених

*П. Браян Сміт – доктор медичних наук, Томас Дж. Воли – доктор медичних наук, Вільям Хоуп – кандидат наук, Антоніо Аррьета – доктор медичних наук, Акіцугу Такада – кандидат наук, Лаура Л. Кованда – бакалавр, Грегорі Л. Кірнз – доктор фармацевтичних наук, кандидат наук, Дейвід Кауфман – доктор медичних наук, Таїджі Савамото – кандидат наук, Дональд Л. Буель – доктор медичних наук і Даніель К. Бенджамін молодший – доктор медицини, магістр суспільної охорони здоров'я, кандидат наук*

### Передісторія

Визначення безпечності та фармакокінетики протигрибкових засобів для новонароджених – це важливе науково-практичне питання. Попереднє дослідження на предмет виявлення фармакокінетики однократної дози лікарського препарату Мікафунгін у новонароджених продемонструвало, що дози 0,75 на 3 мг/кг приводять до нижчих концентрацій в плазмі лікарського засобу Мікафунгін, ніж у доросліших пацієнтів, це пов'язано з вираженим підвищенням кліренсом з плазми лікарського засобу Мікафунгін у новонароджених. Першочерговим завданням цього дослідження було з'ясування безпечності та фармакокінетики підвищеної дози (15 мг/кг/д) лікарського засобу Мікафунгін.

### Методи

Відкрите дослідження фармакокінетики повторної дози та безпечності внутрішньовенного введення лікарського препарату Мікафунгін для 12 недоношених новонароджених >48 годин життя з підозрами на системні інфекції. Новонароджені отримували 15 мг/кг/д лікарського препарату Мікафунгін протягом 5 днів. Зразки крові були взяті відносно 4ої або 5ої дози. Системна експозиція була оцінена шляхом перевірки динаміки концентрації лікарського засобу в плазмі.

### Результати

Середня маса тіла при народженні та внутрішньоутробній вік плоду були 775 г та 27 тижнів, відповідно. Не було зареєстровано будь-яких побічних ефектів, пов'язаних з введенням лікарського препарату Мікафунгін. Середня площа під фармакокінетичною кривою та кліренс для групи склали 437.5  $\mu\text{g} \cdot \text{г/мл}$  та 0.575 мл/хв/кг, відповідно. Очікуваний кліренс та об'єм розподілу були більшими, ніж ті, які спостерігалися у доросліших дітей та дорослих.

### Висновки

Дані показують, що доза 15 мг/кг для недоношених новонароджених відповідає експозиції приблизно 5 мг/кг для дорослих. Не було зареєстровано будь-яких побічних ефектів, пов'язаних з застосуванням лікарського препарату Мікафунгін.

### Ключові слова

Антифунгальний засіб, Candida, доза, лікарський препарат Мікафунгін, недоношені новонароджені.

*(Pediatr Infect Dis J 2009;28: 000–000)*

-----  
Прийнято до публікації 13 жовтня 2008 року.

Інформацію отримано з наступних джерел: Педіатричний відділ та Інститут клінічних досліджень імені Дюка, Університет імені Дюка, Дюрем, Північна Кароліна; Національний інститут по дослідженнях ракових захворювань, Бетесда, Меріленд; Університет Манчестера, Манчестер, Об'єднане Королівство Великої Британії та Північної Ірландії; Дитячий госпіталь округу Ориндж, Каліфорнія; компанія Астеллас Фармасьютікалз Інк., Токіо, Японія; компанія Астеллас Фарма США, Дірфілд, Іллінойс; Педіатричний відділ та Відділ педіатричної фар-

макології та медичної токсикології, Дитячий госпіталь Милосердя, Університет Міссурі-Канзас-Сіті, Канзас-Сіті, Міссурі; та Педіатричний відділ, Університет Вірджинії, Шарлоттесвіль, Вірджинія,

5U10HD045962-04, Мережа науково-дослідних установ з педіатричної фармакології, Національний Інститут Охорони Здоров'я/Національний Інститут Охорони Здоров'я Дітей та Розвитку Людини (NIH/NICHD), Бетесда, Меріленд. Підтримка також була надана NIH-1K23HD060040-01.

Адреса для листування: П. Браян Сміт – доктор медичних наук, Інститут клінічних досліджень імені Дюка, поштова скринька 17969, Дюрем, Північна Кароліна 27715. Електронна адреса: brian.smith@duke.edu .

Доступний цифровий контент для цієї статті. Прямі інтернет посилання знаходяться в печатному варіанті статті, а також ця стаття пропонується в форматі HTML та PDF на веб-сайті журналу (www.piji.com).

Охороняється авторським правом © 2009 Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/09/2805-0001

DOI: 10.1097/INF.0b013e3181910e2d

*Журнал педіатричних інфекційних захворювань ■ Том 28, номер 5, травень 2009 року*  
*Сміт та інші – Журнал педіатричних інфекційних захворювань ■ Том 28, номер 5, травень 2009 року*

Клас Candida – це основна причина інфекційних захворювань, пов'язаних з захворюваністю та смертністю в Установі для інтенсивного догляду новонароджених.<sup>1,2</sup> Відсоток кандидемії серед новонароджених з надзвичайно низькою масою тіла (<1000 г маса тіла при народженні) складає 7 %, а серед новонароджених з масою тіла <750 г – 12 %. Кандидемія складає суттєву смертність від 20% до 30% і часто спричиняє виникнення важких ускладнень, включаючи розлади нервової системи, серед тих, які залишилися живими.

Амфотеріцину В дезоксихолат – це найбільш часто вживаний антифунгальний засіб для цієї популяції.<sup>3</sup> Незважаючи на те, що Амфотеріцин В дезоксихолат набагато краще сприймається новонародженими, аніж старшими пацієнтами, побічні ефекти трапляються часто та включають ниркову недостатність та електролітний дисбаланс. Лікарський препарат Мікафунгін (FK463; виробництво компанії Астеллас Фарма США, Інк., Дірфілд, Іллінойс) – це циклічний ліпопептидний антифунгальний засіб з класу ехінокардини і дозволений для використання в Сполучених Штатах Америки для дорослих пацієнтів та в Європі – для дорослих та дітей (включаючи новонароджених) для лікування інвазивного кандидамікозу. Ехінокардини – це неконкурентні інгібітори 1,3-бета-D-глюкан-синтази, специфічний грибковий ензим, важливий для біосинтезу кліткової стінки гриба.<sup>4</sup> Цей ензим неможливо знайти в клітинах ссавців, і, відповідно, було доведено безпечність ехінокардинів для дорослих та дітей.<sup>5,6</sup>

При визначенні безпечності та фармакокінетики (РК) лікарського препарату Мікафунгін для новонароджених, нашою метою було задоволення медичної потреби, яка пов'язана з тим, що дані для цих та інших антифунгальних засобів дуже рідко зустрічаються серед новонароджених. Попереднє дослідження однократної дози лікарського препарату Мікафунгін продемонструвало, що дози 0.75, 1.5, та 3 мг/кг виробляють низьку концентрацію в плазмі лікарського засобу Мікафунгін в недоношених новонароджених, в порівнянні з старшими пацієнтами в результаті підвищеного кліренсу (CL) лікарського засобу.<sup>7</sup> Підвищений кліренс (CL) лікарського засобу Мікафунгін також спостерігався в педіатричних пацієнтів (< 8 років) в порівнянні з дорослими.<sup>5</sup>

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### Дизайн дослідження

Це було одноцентрове відкрите дослідження повторюваної дози з метою визначення переносимості та фармакокінетики (РК) інтравенозного введення лікарського препарату Мікафунгін для критично хворих недоношених новонароджених при виникненні підозри на системну інфекцію. Критерії включення були наступними: (1) новонароджені віком >48 годин та діти віком < 120 днів; (2) наявність можливості значного венозного доступу для введення лікарсько-

го препарату Мікафунгін; та (3) клінічна підозра на наявність серйозної системної інфекції, яка потребує застосування внутрішньовенної антимікробної терапії. До критеріїв виключення відносяться наступні: (1) історія надчутливості до ехінокардину; (2) експозиція ехінокардину за місяць до проведення дослідження; та (3) будь-яка умова, яка на думку дослідника могла б завадити пацієнту взяти участь в дослідженні. Інституційна комісія при Медичному центрові Університету імені Дюка схвалила проведення дослідження. Всі учасники дослідження були допущені до участі після отримання письмового дозволу (поінформованої згоди) від одного з батьків або опікуна за заповітом.

### **Введення досліджуваного лікарського препарату та процедури**

Дозування 15 мг/кг досліджуваного лікарського препарату Мікафунгін було екстрапольовано з результатів попереднього дослідження однократної дози для новонароджених. Лікарський препарат Мікафунгін був призначений, як частина емпіричної терапії для новонароджених під час оцінювання сепсису. Кожний новонароджений отримував денну дозу 15 мг/кг лікарського препарату Мікафунгін протягом 5 днів. Лікарський препарат був введений в рамках сталої інтенсивності введення через 60 хвилин шляхом використання шприцевого дозатора, який приєднаний до системи мікротрубок для точного введення та розподілу лікарського засобу. Відповідні кров, сеча та культури цереброспінальної рідини були отримані, як частина заходів комплексного догляду. Емпірична терапія для підозрюваної системної інфекції включала принаймні 2 антибіотиків широкого спектру. Оцінки гематології та хімії сироватки крові, отримані як частина заходів комплексного догляду протягом 72 годин до введення першої дози лікарського препарату Мікафунгін і через 72 години після введення останньої дози лікарського препарату Мікафунгін були задокументовані. Переносимість та короткотривала безпечність були оцінені протягом періоду введення лікарського препарату Мікафунгін та за 7 днів після введення останньої дози. Причинність побічних ефектів (AEs) була внесена до звіту, як неспіввідносна, малоймовірно співвідносна, можливо співвідносна та безперечно співвідносна на думку обслуговуючого лікаря-спеціаліста.

### **Фармакокінетика проб та аналіз**

Більше 5 проб крові 100  $\mu$ L для визначення фармакокінетики (PK) були отримані від кожного новонародженого приблизно на четвертій чи п'ятій дозі лікарського препарату Мікафунгін. Зразки були отримані за 2 години до початку введення дози та з 1,3 до 6, з 8 до 12 та з 18 до 24 години після завершення введення лікарського препарату. Зразки були зібрані в вакуумні пробірки 1 mL з натрієм гепарином та центрифуговані при 1500 g протягом 10 хвилин. Плазма була перенесена в поліпропіленову пробірку та зберігалася при температурі  $-70^{\circ}\text{C}$  до того часу, поки не був проведений аналіз проб.

Зразки плазми були проаналізовані використовуючи підтверджений метод хроматографії для рідких сполук з масовим спектрометричним виявленням.<sup>7</sup> Лікарський препарат Мікафунгін (FK463) та внутрішній стандарт (0.50 g/mL FR195743) були добуті з проб шляхом розщеплення протеїну. Після розчинення надосадної рідини з 10.0 mM ацетату амонію в воді, змішаний розчин був відразу введений та проаналізований шляхом застосування методу хроматографії для рідких сполук з масовим спектрометричним виявленням. Піки були зафіксовані на масовому спектрометрі Sciex API 4000, обладнаному електро-іонним модулем (режим –спрей, негативні іони). Контрольовані маси склали 1268.4 для FK463 та 1313.5 для FR195743 (IS для FK463). Співвідношення пікової ділянки (сполука/внутрішній стандарт) були підібрані для лінійно зваженого (1/концентрацію<sup>2</sup>) середньоквадратичного лінійного регресивного аналізу з метою врахування найкращого узгодження лінії на основі даних. Вирівнювання кривої поправок були застосовані з метою підрахування концентрацій FK463 та FR195743 в зразках з їхніх вимірних співвідношень пікової ділянки. Ліміт кількісного аналізу для лікарського засобу Мікафунгін становив 0.05  $\mu\text{g/mL}$ . Діапазон градування був від 0.05 до 25.0  $\mu\text{g/mL}$ . Цей метод хроматографії для рідких сполук/з масовим спектрометричним виявленням (MS) для визначення FK463 був належним чином підтверджений (валідований) та задовольнив вимоги по специфічності, чутливості, лінійності, відновленню, точності, відповідності та цілісності розчинення.

### Статистичний та фармакокінетичний аналіз

Дані всіх пацієнтів, у яких були одержані проби крові були додані до висновків профілів фармакокінетики (ПК). Результати фармакокінетики (ПК) були підсумовані шляхом зважування групи ( $<1000$  г або  $\geq 1000$  г). Пік концентрації в плазмі лікарського засобу Мікафунгін (Стах) був отриманий безпосередньо з даних. Попередні дослідження тривалого внутрішнього введення показали, що фармакокінетика (ПК) лікарського засобу Мікафунгін відповідає дво-мірній (дво-камерній) моделі, припускаючи однаковий  $\eta$  для підвищеного кліренсу (CL), об'єм розподілу центральної камери (V) та рівноважний об'єм розподілу (Vss). Відповідно, цей тип моделі був обораний для цього аналізу. ADVAN3/TRANS5 (з підвищеним кліренсом (CL), об'ємом розподілу центральної камери (V), проміжного камерного кліренсу (CL) [Q] та рівноважним об'ємом розподілу (Vss)) був використаний стандартною бібліотечною програмою PREDPP. Зроблено припущення, що фармакокінетичні параметри популяції мають логарифмічний нормальний розподіл, а також щодо моделі відносної помилки для залишкової помилки. В зв'язку з рідкісним відбором проб крові з розрахунку на суб'єкт, а також з незначною кількістю суб'єктів, які взяли участь в цьому дослідженні, дані з дослідження, проведеного Хересі та іншими<sup>6</sup> були додані аналізного набору даних. В даному дослідженні, однократна доза 0.75, 1.5, або 3.0 мг/кг лікарського препарату Мікафунгін була введена 18 недоношеним новонародженим. Post hoc параметри фармакокінетики (ПК), на кшталт підвищеного кліренсу (CL), об'єму розподілу центральної камери (V), рівноважного об'єму розподілу (Vss), проміжного камерного кліренсу (Q) були отримані шляхом використання NONMEM (версія VI, рівень 1.0). Вторинні параметри були вираховані наступним чином:

1. Скорегованлиа величина загального кліренсу (мл/хв/кг)

$$CL_w = CL/WT$$

2.  $Vd\beta$  (л/кг)

$$Vd\beta = \frac{CL_w}{(k_{12} + k_{21} + k - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k)^2 - 4 \times k_{21} \times k})/2} \times \frac{1}{1000}$$

$$k = CL/V, k_{12} = Q/V, k_{21} = Q(V_{ss}-V)$$

Фармакокінетична оцінка була зроблена шляхом використання в цьому дослідженні підходу рідкісного відбору проб крові. В зв'язку з тим, що зразок крові не був взятий наприкінці введення лікарського препарату кожному суб'єкту, неможливо зробити правильні підрахунки tmax. Індивідуальній post hoc підвищений кліренс (CL) та стаціонарний стан видимого об'єму розподілу лікарських препаратів (Vdss) були нормалізовані з розрахунку на одиницю маси, а індивідуальна площа під фармакокінетичною кривою (AUC<sub>0-24</sub>) була отримана з дози та post hoc підрахунку підвищеного кліренсу (CL).

Після з'ясування того, що дані фармакокінетики (ПК) були нормально розподілені, параметри фармакокінетики (ПК) були порівняні між новонародженими з масою тіла  $<1000$  г та  $\geq 1000$  г шляхом використання двовибірною t-критерію Стьюдента. Лабораторні показники (біохімічний аналіз крові та гематологія) були порівняні перед та після введення лікарського препарату Мікафунгін шляхом використання зразково-рангового критерію Вілкоксона. Статистичний аналіз був проведений шляхом використання STATA 9 (Колледж-Стейшен, Техас). Прийнятна межа значимості для всіх статистичних аналізів складала  $\alpha = 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

## Пацієнти

Всі 12 новонароджених отримали 5 доз лікарського препарату Мікафунгін. Середня вага при народженні складала 775 г (можливе відхилення, 670-925 г) (Дивіться Таблицю 1, Додатковий цифровий контент 1, <http://links.lww.com/A871>). Десять новонароджених мали надзвичайно низьку вагу при народженні, і четверо мали вагу при народженні <750 г. При зачисленні учасників дослідження, семеро новонароджених мали вагу <1000 г. Більшість склали представники чоловічої статі (58%) та афро-американці (75%). Середній внутрішньоутробний вік при народженні складав 27.0 тижнів (25.9–28.5), а вік після зачаття при зачисленні учасників дослідження складав 28.3 тижнів (27.3–30.9). Середній вік при зачисленні учасників дослідження складав 4 дні. Один з новонароджених мав позитивні культури в крові, сечі та спинномозковій рідині, які виникли з коагулаза-негативних видів *Staphylococcus*. Двоє інших новонароджених мали інфекції сечових шляхів (*Klebsiella* та *Enterococcus*).

## Фармакокінетичний профіль лікарського препарату Мікафунгін

Підрахована фармакокінетичні показники популяції представлені в таблиці 2

Параметри згруповані за вагою при зачисленні учасників дослідження наведені в таблиці 3, та крива залежності «концентрація – час» для лікарського препарату Мікафунгін відображена на схематичному зображенні 1. Не було будь-якої статистичної відмінності в площі під фармакокінетичною кривою (AUC–24), підвищеним кліренсом (CL), піком концентрації в плазмі лікарського засобу Мікафунгін (Cmax), рівноважним об'ємом розподілу (Vss) або Vd $\beta$  серед новонароджених з масою тіла <1000 г та  $\geq$  1000 г.

Таблиця 1

## Фармакокінетичні параметри популяції лікарського засобу Мікафунгін\*

Параметр (Популяційне значення)	Вирахуване значення	Відносна стандартна помилка (%)
Підвищений кліренс (CL) (Л/г)*	0,0365	10,8
Об'єм розподілу центральної камери (V) (Л)*	0,507	8,52
Проміжний камерний кліренс (Q) (Л/г)*	0,0316	22,8
Рівноважний об'єм розподілу (Vss) (Л)	1,6	36,9
Міжіндивідуальна варіабельність (CV%)	48,8	30,5
Залишкова сума квадратів (CV%)	29,2	28,4

\*Присвоюючи однакове значення  $\eta$  для підвищеного кліренсу (CL), об'єму розподілу центральної камери (V) та V<SS.

\*Відносна стандартна помилка = (100\*SE/оцінку)

V – показники об'єму ; Q – проміжний камерний кліренс; CV – коефіцієнт варіації

Таблиця 2

## Фармакокінетичні параметри популяції лікарського засобу Мікафунгін\*

Параметр (Популяційне значення)	Вирахуване значення	Відносна стандартна помилка (%)
Підвищений кліренс (CL) (Л/г)*	0,0365	10,8
Об'єм розподілу центральної камери (V) (Л)*	0,507	8,52
Проміжний камерний кліренс (Q) (Л/г)*	0,0316	22,8
Рівноважний об'єм розподілу (Vss) (Л)	1,6	36,9
Міжіндивідуальна варіабельність (CV%)	48,8	30,5
Залишкова сума квадратів (CV%)	29,2	28,4

\*Присвоюючи однакове значення  $\eta$  для підвищеного кліренсу (CL), об'єму розподілу центральної камери (V) та V<SS.

\*Відносна стандартна помилка = (100\*SE/оцінку)

V – показники об'єму ; Q – проміжний камерний кліренс; CV – коефіцієнт варіації



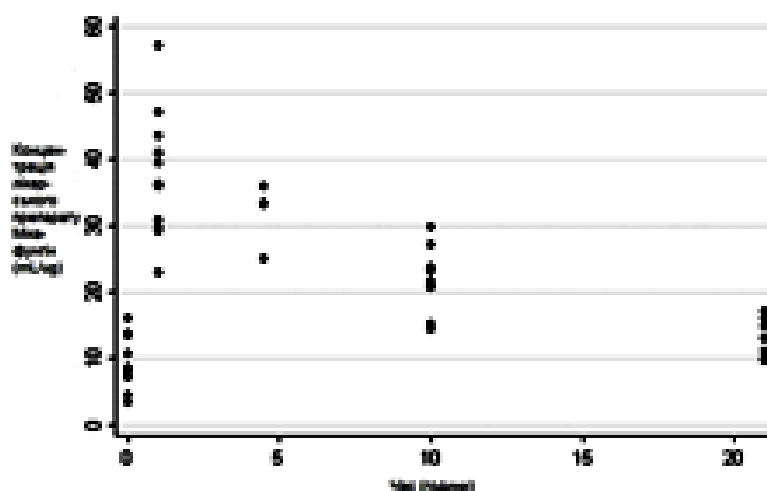
Таблиця 3

**Фармакокінетичний профіль лікарського засобу Мікафунгін (Середня максимальна концентрація в плазмі (+/- стандартне відхилення))**

	Група n = 12	<1000 г (n = 7)	≥ 1000 г (n = 5)	P
Площа під фармакокінетичною кривою (AUC) (ug h/mL)	437.5 (99.4)	412.7 (121.4)	472.2 (49.6)	0,33
Підвищений кліренс (CL) (мл/хв/кг)	0.575 (0.196)	0.622 (0.250)	0.510 (0.054)	0,36
Пік концентрації в плазмі лікарського засобу Мікафунгін (C <sub>max</sub> ) (ug/mL)	38.4 (8.8)	38.6 (11.6)	38.2 (3.3)	0,95
Стаціонарний стан видимого об'єму розподілу лікарських препаратів (Vd <sub>ss</sub> ) (Л)	1.5 (0.5)	1.2 (0.5)	1.8 (0.3)	0,06
Стаціонарний стан видимого об'єму розподілу лікарських препаратів (Vd <sub>ss</sub> ) (Л/кг)	1.515 (0.516)	1.637 (0.657)	1.344 (0.141)	0,35
Об'єм розподілу на стадії елімінації (Vd <sub>β</sub> ) (Л/кг)	0.613 (0.282)	0.636 (0.370)	0.581 (0.106)	0,75

Vd<sub>β</sub> – означає об'єм розподілу на стадії елімінації

**Схематичне зображення 1. Профіль кривої залежності "концентрація - час" в плазмі для лікарського засобу Мікафунгін.**



**Безпечність та переносимість**

У всіх новонароджених спостерігався принаймні 1 побічний ефект (АЕ). Жоден з побічних ефектів (АЕ) не був пов'язаний з введенням лікарського препарату Мікафунгін. Один новонароджений з масою тіла 540 г помер на 11 дні життя від некротичного ентероколіту, через 3 дні після завершення курсу введення лікарського препарату Мікафунгін. Найчастіше в звітах з'являлися наступні побічні ефекти (АЕ): гіпонатріємія (42%), гіпохлоремія (33%), гіпокалемія (25%) та моноцитарний лейкоцитоз (25%). Показники гематології та біохімічного аналізу крові перед та після кінцевої дози лікарського препарату Мікафунгін відображені в

Таблиці 4. Калій сироватки крові був вищий наприкінці терапії, 4.6 проти 4.0 mmol/L ( $P = 0.03$ ). Інші біохімічні аналізи сироватки, включаючи загальний жовчний червоний пігмент, статистично не зазнали жодних змін з початку і до завершення терапії. Жодних доказів на предмет нефротоксичності або значних змін в гематологічних параметрах не було задокументовано.

Таблиця 4

## Лабораторні оцінки (Середні значення)

	Перед першою дозою	Після п'ятої дози	P
Біохімічний аналіз сироватки (IQR)			
Натрій (mmol/L)	136 (128–139)	134 (127–138)	0,72
Калій (mmol/L)	4.0 (3.4–4.4)	4.6 (4.2–5.2)	0,03
Хлорид (mmol/L)	101 (93–108)	97 (90–101)	0,37
Бікарбонат (mmol/L)	24 (21–27)	24 (22–27)	0,81
Азот в складі сечовини крові (BUN) (mg/dL)	27 (10–30)	21 (10–42)	0,73
Креатинін (mg/dL)	1.1 (0.6–1.2)	0.9 (0.6–1.4)	0,77
Загальна кількість жовчного червоного пігменту (mg/dL)	4.9 (4.7–5.9)	5.2 (3.4–6.2)	0,77
Гематологія (IQR)			
Кількість лейкоцитів ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	10.0 (5.2–13.2)	16.0 (12.3–28.9)	0,08
Гематокритне число	34 (32–40)	34 (31–36)	0,48
Кількість тромбоцитів ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	174 (115–281)	164 (136–319)	0,46

BUN – азот в складі сечовини крові.

## ВИВЧЕННЯ ПИТАННЯ

В ході дослідження було оцінено, перш за все, безпечність та фармакокінетику (PK) режиму повторюваної дози з підвищеною дозою лікарського препарату Мікафунгін в групі критично хворих недоношених новонароджених. Правильна оцінка фармакокінетики (PK) лікарського засобу Мікафунгін в цій популяції має важливе значення, яка полягає в тому, що кандидемія трапляється часто та приводить до летальних випадків серед недоношених новонароджених. [1,2] а також, що антифунгальна активність залежить від досягнення значної системної експозиції. Нажаль, дані фармакокінетики (PK) та ефективності антифунгальних агентів надзвичайно рідкісні для цієї популяції. [9–13]

Фармакокінетика (PK) лікарського засобу Мікафунгін стосовно однократної внутрішньовенної дози була раніше досліджена для новонароджених. [7] Дослідники прийняли для дослідження 18 новонароджених  $\geq 1000$  г та ввели 1 з 3 доз лікарського препарату Мікафунгін: 0.75, 1.5, та 3.0 мг/кг. Шість додаткових новонароджених  $<1000$  г отримували дозу 0.75 мг/кг лікарського препарату Мікафунгін. Середній підвищений кліренс (CL) лікарського засобу Мікафунгін для новонароджених  $>1000$  г склав 0.65 mL/min/kg. На основі даних від 4 пацієнтів, було виявлено приблизно двократне збільшення показника (1.32 mL/min/kg) серед новонароджених  $<1000$  г. В цьому дослідженні брали участь 7 недоношених новонароджених з масою тіла  $<1000$  г. Результати, отримані з цієї більшої групи показують нижчий рівень підвищеного кліренсу серед групи пацієнтів з масою тіла  $<1000$  г. На відміну від цього, підвищений кліренс (CL) лікарського засобу Мікафунгін, відмічений для старших пацієнтів був нижчий: 0.38 mL/min/kg, 0.28 mL/min/kg, та 0.16 mL/min/kg для дітей віком від 2 до 8 років, для дітей віком від 9 до 17 років та дорослих, відповідно. [5, 14] Очевидні відмінності в розвитку підвищеного кліренсу (CL) лікарського засобу Мікафунгін залишаються нез'ясованими на основі метаболізму лікарського засобу, але можуть бути пов'язані, частково, з відмінностями лікарського засобу, які мають відношення до відмінностей білка плазми між недоношеними новонародженими та старшими пацієнтами. Також, прогнозований більший стаціонарний стан видимого об'єму розподілу лікарського засо-

бу Мікафунгін ( $V_{dss}$ ) серед новонароджених в даному (0.62 L/kg) та попередньому (0.44 L/kg) дослідженні, порівняно з показниками, які були попередньо зафіксовані в процесі досліджень серед старших пацієнтів (0.26L/kg) може бути пов'язаний з віковими змінами в зв'язуванні з білком або в складі тіла.[7]

Середня площа під фармакокінетичною кривою ( $AUC_{0-24}$ ) в цьому дослідженні склала 437.5  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ , та найбільша зареєстрована площа під фармакокінетичною кривою ( $AUC_{0-24}$ ) склала 555.6  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ . У дорослих, доза 150 мг лікарського засобу Мікафунгін призводить до середньої площі під фармакокінетичною кривою ( $AUC$ ), яка складає 166.7  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  з показниками  $<600 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ , що пов'язано з хорошими профілями по безпеці.[6,15] Дані по середній площі під фармакокінетичною кривою ( $AUC$ ) з даного дослідження серед недоношених новонароджених демонструють, що доза 15 мг/кг лікарського засобу Мікафунгін для недоношених новонароджених забезпечує схожу системну експозицію до дози приблизно 5 мг/кг для дорослих.[16] Високі концентрації в плазмі лікарського засобу Мікафунгін, на кшталт цих, можуть бути важливими для новонароджених з кандидемією, друге на що потрібно звернути увагу при менінгоенцифаліті, часте ускладнення при неонатальній кандидемії.[17] Успішне лікування інфекцій нервової системи у нейтропенічних кроликів лікарським препаратом Мікафунгін було зафіксовано раніше.[18]

На сьогоднішній день, звіти по антифунгальній ефективності при лікуванні неонатальної кандидемії дуже обмежені, і зводяться до ряду випадків та незначних досліджень.[19–21] Інформація про неонатальні дози є недоступною для анідулафунгін та обмежена давнішими антифунгальними агентами, на кшталт амфотерицину В дезоксихолату, ліпідних препаратів амфотеріцину В та флуконазолу. Оптимальний лікарський засіб та тривалість терапії для неонатальної кандидемії досі потребують досліджень. Дані по експозиції, отримані в ході цього дослідження серед недоношених новонароджених показують, що доза 15 мг/кг лікарського засобу Мікафунгін для недоношених новонароджених забезпечує схожу системну експозицію до приблизно 5 мг/кг для дорослих. Подальше дослідження має на меті оцінити ефективність лікування з подібними експозиціями в цій популяції.

## Література

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285–291.
2. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117:84–92.
3. Rowen JL. Mucocutaneous candidiasis. *Semin Perinatol*. 2003;27:406–413.
4. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003;362:1142–1151.
5. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3317–3324.
6. Hiemenz JP, Cagnoni P, Simpson D, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1331–1336.
7. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1110–1115.
8. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida meningoencephalitis*: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis*. 2008;197:163–171.
9. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, et al. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr*. 1990;116:791–797.
10. Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, et al. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis*. 1987;155:766–774.
11. Wurthwein G, Groll AH, Hempel G, et al. Population pharmacokinetics of amphotericin B lipid

complex in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:5092–5098.

12. Nahata MC, Tallian KB, Force RW. Pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999;24:155–157.

13. Saxen H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:269–277.

14. Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1145–1152.

15. Sirohi B, Powles RL, Chopra R, et al. A study to determine the safety profile and maximum tolerated dose of micafungin (FK463) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:47–51.

16. Mycamine \_package insert\_. Deerfield, IL: Astellas Pharma; 2005.

17. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, et al. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics.* 2003;112:634–640.

18. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, et al. Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1857–1869.

19. Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, et al. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17: 146–148.

20. Linder N, Klinger G, Shalit I, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:663–667.

21. Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez Colomer B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol.* 2003;20:153–163

## ARTICLES

## Neonatology

## Echinocandin Use in the Neonatal Intensive Care Unit

Kelly E Caudle, Amanda G Inger, Dawn R Butler, and P David Rogers

The incidence of invasive fungal infections in neonatal intensive care units (NICUs) has increased dramatically over the past few decades, partly due to the increased survival rates of preterm neonates.<sup>1</sup> Furthermore, advances in medical technology and drug therapy, such as central vascular catheters, broad-spectrum antibiotics, and parenteral nutrition, predispose these already immunocompromised patients to fungal infections.<sup>2</sup> The majority of fungal infections in preterm neonates are caused by *Candida* spp.<sup>3</sup> *Candida* spp. are commensal organisms and generally cause infections only in immunocompromised individuals. With the diminished immune system of preterm infants and the aforementioned risk factors, *Candida* spp. can disseminate to the bloodstream.<sup>4</sup>

Early diagnosis and the appropriate treatment are important factors in successful management of invasive fungal infections.<sup>5</sup> Unfortunately, blood cultures, the current gold standard for diagnosis of candidiasis, demonstrate low sensitivity and there are reporting delays of approximately 48-72 hours. Furthermore, dissemination can occur in almost every end-organ, including the central nervous system (CNS), where neurodevelopmental sequelae are severe and frequent.<sup>6</sup> In neonates, neurodevelopmental outcomes have been related to the timing of the initiation of antifungal

**OBJECTIVE:** To evaluate the literature regarding the use of echinocandins to treat invasive fungal infections caused by *Candida* spp. in patients in the neonatal intensive care unit.

**DATA SOURCES:** Literature retrieval was accessed through MEDLINE (Jan 2000-September 2011) using the search terms echinocandin, caspofungin, micafungin, anidulafungin, and neonate with limits for age group (ie, birth to 1 month). Reference citations from identified articles were also reviewed.

**STUDY SELECTION AND DATA EXTRACTION:** Relevant information on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of echinocandins in neonates was selected. Prospective studies, retrospective studies, and case series in English identified from MEDLINE were evaluated.

**DATA SYNTHESIS:** Neonates, especially preterm neonates, have many risk factors that predispose them for invasive fungal infections caused by *Candida* spp. To date, the only antifungals recommended for use in neonates for treatment of candidiasis are amphotericin B (deoxycholate or a lipid formulation) and fluconazole; however, the toxicities associated with amphotericin B and resistance of certain *Candida* spp. to fluconazole limit their use in neonates. There is a need for a broad-spectrum antifungal agent with limited toxicity for use in this patient population. The echinocandins may represent such a class of antifungals. To date, micafungin is the most studied echinocandin in the neonatal population, followed by caspofungin; however, studies evaluating their efficacy and pharmacokinetic parameters in neonates are few.

**CONCLUSIONS:** Although studies suggest that the echinocandins may have a favorable safety profile, the lack of pharmacokinetic data and standardized study designs limit current recommendations of use of echinocandins as first-line agents in neonates in the treatment of fungal infections. However, if an echinocandin is to be used in this population, the data presented in this review suggest the use of micafungin over the other echinocandins, and higher doses of micafungin (10-15 mg/kg/day) should be used when central nervous system involvement is suspected.

**KEY WORDS:** caspofungin, echinocandin, infant, micafungin, neonate, NICU.

*Ann Pharmacother* 2012;46:xxx.

Published Online, 20 Dec 2011, [theannals.com](http://theannals.com), DOI 10.1345/aph.1Q945

Author information provided at end of text.

[theannals.com](http://theannals.com)

The Annals of Pharmacotherapy ■ 2012 January; Volume 46 ■ Copyright © 2011 by Harvey Whitney Books Company. All rights reserved.

therapy, showing improved neurodevelopment where antifungal therapy was started earlier.<sup>7</sup> Thus, timely initiation of the most effective antifungal agent available is warranted to minimize dissemination of *Candida* spp. to other organs. Although *C. albicans* and *C. parapsilosis* are respon-



EE Canale et al.

sible for the majority of candidiasis in the NICU, over the past 2 decades there has been an increase in the incidence of other non-albicans *Candida* spp.<sup>8</sup> Therefore, the antifungal drug must have broad-spectrum activity against all *Candida* spp., including non-albicans species such as *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, and *C. krusei*.

To date, amphotericin B deoxycholate or lipid formulation is the mainstay of therapy for neonates with candidiasis, especially in NICUs that use prophylactic fluconazole.<sup>9</sup> Amphotericin B is active against most neonatal *Candida* spp., and the incidence of nephrotoxicity is lower in neonates compared with that in adults.<sup>10</sup> Fluconazole is the recommended alternative to amphotericin B. However, both of these drugs have properties that may limit their use in a preterm neonate. Amphotericin B deoxycholate causes electrolyte wasting, while fluconazole is poorly active against some *Candida* spp., such as *C. glabrata* and *C. krusei*.<sup>9</sup> Furthermore, some NICUs use fluconazole prophylactically for prevention of fungal infections, making fluconazole inadequate for the treatment of such infections in these units.

In 2001, the Food and Drug Administration (FDA) approved caspofungin, an echinocandin, for use in adults. Echinocandins act by inhibiting 1,3- $\beta$ -D-glucan synthase, which is responsible for the formation of 1,3- $\beta$ -D-glucan, an essential component of the fungal cell wall. This compromises fungal cell wall integrity, leading to fungal cell death. Micafungin and anidulafungin, 2 other echinocandins, were approved in 2005 and 2006, respectively. However, only caspofungin has been FDA-approved for pediatric use in children 3 months of age and older. Echinocandins are active against most *Candida* spp., including species with higher minimum inhibitory concentrations (MICs) to fluconazole.<sup>11</sup> Conversely, *C. parapsilosis* and *C. guilliermondii*, which are generally susceptible to fluconazole, demonstrate up to 100-fold higher MICs to echinocandins than do other *Candida* spp.<sup>11</sup> As *C. parapsilosis* is the second most frequently isolated *Candida* spp. in the NICU, this is of significant concern.<sup>12,13</sup> Moreover, there are few pharmacokinetic, efficacy, and safety data available in this population. In January 2010, VandenBusche and Van Loo published a review of the literature on use of echinocandins in the broader pediatric population and included a thorough overview of echinocandin mechanism of action, activity, and pharmacodynamics.<sup>14</sup> Our review includes additional studies (including case reports) and focuses only on the neonatal population. The available pharmacokinetic and clinical data pertaining to echinocandins and their potential role in the NICU are discussed.

### Data Sources

A literature search of MEDLINE (January 2000–September 2011), using the search terms echinocandin,

caspofungin, micafungin, anidulafungin, and neonate, with limits for age group (ie, birth to 1 month) was conducted. Five studies addressing the pharmacokinetics of echinocandins (caspofungin, 1; micafungin, 3; and anidulafungin, 1) were identified. Only 1 prospective study evaluating efficacy of micafungin was found. Also included are several case reports of use of caspofungin and micafungin in this population. Reference citations from identified articles were also reviewed. Table 1 summarizes these studies.

### Pharmacokinetic Studies

As a class, the echinocandins have low bioavailability and high protein-binding properties.<sup>15</sup> They distribute well into tissues, including in the lung, liver, and spleen, but demonstrate minimal penetration into the CNS and eye.<sup>16</sup> Results from previous studies have suggested that echinocandins have a shorter half-life and faster clearance in younger children than in adults.<sup>16,17</sup> The rate-limiting step of clearance of echinocandins is not dependent on cytochrome P450 metabolism or renal excretion. Instead, clearance of caspofungin and micafungin is dependent on the rate of distribution of drug from plasma into hepatocytes, where it is degraded slowly by hydrolysis and *N*-acetylation.<sup>18</sup> Conversely, anidulafungin is eliminated almost exclusively by slow chemical degradation in bile. Explanations of age-dependent clearance could be differences in hepatic transporters expression, relative blood flow rates, organ sizes, and protein binding. Also of concern is the fact that neonates are at higher risk for fungal CNS involvement. Higher systemic drug exposure is required to achieve effective drug concentrations within the CNS. Although micafungin entered the market later than caspofungin, micafungin pharmacokinetics in neonates have been described to a greater extent.

### CASPOFUNGIN

To date, there has been only 1 pharmacokinetic study of caspofungin conducted in neonates. Sáez-Llorens et al.<sup>19</sup> conducted the only prospective study of caspofungin to obtain caspofungin plasma concentrations for neonates and infants younger than 3 months receiving amphotericin B (deoxycholate or a lipid preparation) because of documented or suspected invasive *Candida* infections. There were 2 panels: panel A ( $n = 6$ ) received only 1 dose of caspofungin while panel B ( $n = 12$ ) received the same caspofungin dose daily for at least 4 days (mean duration 8.7 days); all patients (chronological ages: 1–11 weeks; gestational ages: 24–41 weeks; weight 0.68–3.8 kg) received intravenous caspofungin 25 mg/m<sup>2</sup> once daily infused over 1 hour. The pharmacokinetic profile of neonates receiving 25 mg/m<sup>2</sup> daily was similar to that of adults receiving 50 mg/day and

older children receiving 50 mg/m<sup>2</sup> daily. Furthermore, there was a similar or lower peak and a higher serum trough concentration in the neonates than in adults and older children. The authors concluded that neonates have slightly reduced clearance of caspofungin compared with

that of adults and older children. Although the patients enrolled in the study spanned a broad range of weights and ages, there was an insufficient number of patients to enable investigators to derive caspofungin dosing recommendations from these data.

Table 1. Echinocandin Pharmacokinetic and Efficacy Data in Neonates

Reference	Design	Pts.	Regimen	Outcome
Sáez-Llorca (2009) <sup>28</sup>	Caspofungin PK P, OL, multinational, noncomparative	18 preterm infants (mean PNA 4.6 wk) weighing >500 g with culture positive or suspected invasive <i>Candida</i> infection	Panel A: single dose of 25 mg/m <sup>2</sup> (n = 6) Panel B: 25 mg/m <sup>2</sup> for 4-28 days (n = 12)	Plasma concentration similar to that in adults receiving 50 mg/day; no adverse events reported
Oslo (2004) <sup>27</sup>	Caspofungin efficacy P, case series	1 term, 9 preterm neonates (mean: BW 1500 g; GA 32 wk; PNA 44 days)	1 mg/kg/day for 2 days, 2 mg/kg/day (cumulative dose 20-90 mg/kg)	Positive culture cleared in 3-7 days; no adverse events reported
Natorojan (2005) <sup>29</sup>	Caspofungin efficacy R, case series	12 preterm infants (median: BW 727 g; GA 27 wk); 1 term neonate	1 mg/kg/day in combination with amphotericin B (loading dose 1.5 mg/kg in 5 pts.)	Positive culture cleared in 1- 21 days (median 3 days); thrombocytopenia (n = 1); hypokalemia (n = 2); elevated liver enzymes (n = 4)
Harezi (2006) <sup>30</sup>	Micafungin PK Phase I, single-dose, MC, OL, sequential dose	18 preterm infants (mean: GA 26.4; PNA 5.9 wk) weighing >1000 g and 5 preterm infants weighing 500-1000 g receiving systemic antifungal therapy	Single dose of 0.75, 1.5, or 3 mg/kg (n = 6 each group)	>1000 g: shorter t <sub>1/2</sub> , increased clearance vs older children; <1000 g: shorter t <sub>1/2</sub> than >1000 g group; no serious adverse events
Birath (2006) <sup>31</sup>	Micafungin PK SC, OL, repeated dose	12 preterm neonates (median: BW 775 g; GA 27 wk; mean: PNA 2.3 wk); clinical suspicion of serious systemic infection	15 mg/kg/day for 5 days	Plasma concentration similar to that in adults receiving 5 mg/kg/day; no adverse events reported
Benjamin (2006) <sup>32</sup>	Micafungin PK P, MC, OL, repeat dose	13 preterm neonates (median: GA 25 wk; PNA 16 days); suspected systemic infection	Regimen 1 (>1000 g): 7 mg/kg/day (n = 7); regimen 2 (<1000 g): 10 mg/kg/day (n = 6) for >4 days	Exposure levels adequate for CNS coverage; no adverse events
Quirós-Telles (2008) <sup>33</sup>	Micafungin efficacy R, DB, comparator control MC; subset of larger study in adults and pediatric pts.	Age: <18 years with clinical signs of systemic <i>Candida</i> infection or positive culture; 7 preterm neonates <4 wk	Micafungin 2 mg/kg (n = 7); liposomal amphotericin B 3 mg/kg (n = 7) for at least 14 days	Micafungin: 100% treatment success; amphotericin B: 57.1%; 1 in micafungin group had <i>C. albicans</i> candidemia recurrence 3 wk after treatment
Kawaguchi (2009) <sup>34</sup>	Micafungin efficacy R, cohort	4 preterm infants (mean: BW 579.3 g; GA 24.1 wk) weighing <1500 g who failed amphotericin B, fluconazole, or combination therapy	Micafungin 0.5-1 mg/kg/day for 7-14 days	Decrease in β-D-glucan levels; improved clinical symptoms; no adverse events reported
Natorojan (2009) <sup>35</sup>	Micafungin efficacy Chart review	29 preterm neonates (mean: BW 943.9 g, GA 27.3 wk) weighing <1500 g with <i>Candida</i> infection	Lipid complex amphotericin B 5-7.5 mg/kg/day; fluconazole 10 mg/kg/day; micafungin 10 mg/kg/day added sequentially if cultures remained positive	47.4% survival; 63% able to obtain negative cultures; 1 pt. had significant increase in AST
Cohen-Wolkowicz (2011) <sup>36</sup>	Anidulafungin PK P, repeat dose	8 neonates (median: BW 1120 g; GA 27 wk; PNA 12 days) at risk of candidemia and invasive candidiasis; 7 infants (PNA >30 days)	Loading dose 3 mg/kg/day, then 1.5 mg/kg/day over 3-5 days	Drug exposure similar between neonates, infants, adolescents, and adults; no adverse events reported

AST = aspartate aminotransferase; BW = birth weight; CNS = central nervous system; DB = double-blind; GA = gestational age; MC = multicenter; OL = open-label; P = prospective; PK = pharmacokinetic; PNA = postnatal age; R = retrospective; SC = single center; t<sub>1/2</sub> = half-life.

AB Casella et al.

**MICAFUNGIN**

There have been 3 prospective micafungin pharmacokinetic studies in neonates. Heresi et al. conducted a single-dose, multicenter, open-label, sequential-dose trial of intravenous micafungin, assessing 3 doses (0.75 mg/kg, 1.5 mg/kg, and 3 mg/kg) in 18 neonates (n = 6 in each dosage group) who were younger than 40 weeks gestational age and weighed more than 1000 g at the time of the study.<sup>20</sup> Also assessed was a 0.75-mg dosage in 5 neonates who weighed 500-1000 g and had a mean gestational age of 26 ± 2.4 weeks. The investigators found that, in a dose proportional relationship with maximum concentration (C<sub>max</sub>) and area under the curve (AUC), clearance decreased with increasing age. Interestingly, in the <1000 g group the drug had a shorter half-life than in the >1000 g group. These data were compared with those from a trial in older children,<sup>21</sup> and clearance was 1.7 times greater in neonates >1000 g than in children aged 2-8 years, and 2.6 times greater than in patients aged 9-17 years. The authors predicted that a 5- to 7-mg/kg dose in neonates >1000 g will approximate the same AUC drug exposure as that of adults receiving daily doses of 100 mg and 150 mg, the normal adult doses for treatment of invasive candidiasis and esophageal candidiasis, respectively.

Smith et al. evaluated the pharmacokinetics of a repeated-dose regimen (5 days) of an elevated dose (15 mg/kg) of micafungin in 12 preterm neonates weighing <1000 g and having an average gestational age of 27 weeks.<sup>22</sup> These patients did not have documented fungal infections, but there was "clinical suspicion of a serious systemic infection requiring intravenous antimicrobial therapy." There were no significant differences in AUC, clearance, C<sub>max</sub>, or volume of distribution (V<sub>d</sub>) between the neonates who weighed <1000 g compared with neonates weighing >1000 g, from the study by Heresi et al.<sup>20</sup> The Smith et al. study, which included a larger cohort of <1000 g infants, actually reported a lesser degree of increased clearance in the <1000 g group than was reported in the study by Heresi et al.<sup>20</sup> The authors concluded that the AUC data from that study indicated that 15 mg/kg provided systemic exposure that was similar to 5 mg/kg in adults and provided high

plasma concentrations, which is important for neonates who may be at increased risk of CNS disease.

Recently, Benjamin et al. assessed the pharmacokinetic profile of repeated dosages of micafungin in neonates with invasive candidiasis.<sup>23</sup> This study included 13 neonates with suspected or confirmed candidemia. Patients were separated into 2 groups based on weight. Those weighing >1000 g received micafungin 7 mg/kg/day for 4-5 days and those weighing <1000 g received 10 mg/kg/day for 4-5 days. These doses were calculated to achieve a plasma AUC similar to the AUC previously shown to achieve a 90% reduction in fungal burden in the cerebrum and cerebellum of rabbits with experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis.<sup>24</sup> The mean gestational age for the 7-mg/kg group was 30 weeks compared with 25 weeks in the 10-mg/kg group. The target AUC was reached in all patients except 1 in the 7-mg/kg group, a result that may have been due to decreased albumin. One patient had significantly higher micafungin serum concentrations, which may be explained by older age (119 days) and increased weight (4.5 kg) compared with the other patients. Despite an increased serum concentration, the patient did not seem to experience micafungin-related adverse effects. The authors concluded that micafungin dosages of 7 and 10 mg/kg/day should provide serum concentrations in neonates that have been shown in animal models to be adequate for CNS coverage. Hope et al.<sup>25</sup> recently reported population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants, using data from the aforementioned studies<sup>20-22</sup> for 47 infants receiving 0.75 to 15 mg/kg. Drug exposures were estimated, using Monte Carlo simulation, and the authors concluded that a dosage of 10 mg/kg in infants results in AUCs that are associated with near maximal decline in fungal burden within the CNS in 82.6% of patients. **Table 2** summarizes micafungin pharmacokinetic data in neonates.

**ANIDULAFUNGIN**

Cohen-Wolkowicz et al. recently assessed the pharmacokinetics and safety of anidulafungin in a single-center,

**Table 2. Micafungin Pharmacokinetic Parameters for Neonates**

Reference	Dose (mg/kg)	Pts. (n)	Weight (g)	Gestational Age (wk)	Postnatal Age (wk)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)	Cl (mL/min/kg)	V <sub>dss</sub> (L/kg)
Heresi (2008) <sup>20</sup>	0.75	6	1395.5 (157.2)	26.0 (1.9)	6.2 (2.1)	2.9 (0.0)	19.0 (7.3)	0.6 (0.3)	0.40 (0.11)
	1.5	6	1679.8 (291.3)	27.3 (3.5)	5.8 (1.8)	4.2 (1.1)	34.5 (8.6)	0.6 (0.1)	0.44 (0.06)
	3	6	1447.8 (374.0)	25.8 (1.2)	5.8 (2.2)	0.3 (5.3)	69.0 (19.2)	0.7 (0.2)	0.47 (0.15)
Benjamin (2010) <sup>23</sup>	7	6	2101 (1363)	29.6 (5.8)	6.3 (5.3)	26.4 (11)	307.4 (173.7)	0.4 (0.2)	0.36 (0.13)
	10	6	697.7 (106.7)	24.7 (0.8)	1.1 (0.8)	28.1 (9.2)	308.0 (100.6)	0.6 (0.2)	0.51 (0.08)
Smith (2006) <sup>22</sup>	15	12	906 (338)	26.2 (2.2)	2.3 (3.5)	36.4 (8.8)	457.5 (99.4)	0.6 (0.2)	1.52 (0.52)

AUC = area under the curve; Cl = clearance; C<sub>max</sub> = maximum plasma concentration; V<sub>dss</sub> = volume of distribution at steady-state.  
<sup>a</sup>Values reported as mean (SD).

open-label study.<sup>24</sup> This study included 15 subjects (8 neonates, aged 2–30 postnatal days and 7 infants, aged 290 days to 2 years postnatal) at risk for invasive candidiasis. A loading dose of intravenous anidulafungin 3 mg/kg was infused over 60 minutes on day 1, and daily maintenance doses of 1.5 mg/kg were infused over 60 minutes (infusion rate  $\leq 1.1$  mg/minute) for 5 days. These doses were based on pharmacokinetic data collected in a study of anidulafungin in pediatric patients, in which 1.5 mg/kg/day was shown to result in concentration profiles and drug exposures similar to those of adults receiving 100 mg/day. The authors concluded that drug exposure was similar among neonates, infants, and older children receiving the same weight-adjusted dosage. Of note, in 2 neonates who were supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), anidulafungin exposure level was lower. The authors concluded that doses 2- to 3-fold higher may be necessary for neonates or infants requiring ECMO, but this needs to be further evaluated. There were no drug-related serious adverse events observed.

### Clinical Efficacy Data

Clinical data comparing amphotericin B deoxycholate, the standard of care for neonatal candidiasis, and the echinocandins are lacking. Only 1 study, in which only 7 neonates were enrolled, directly compared liposomal amphotericin B with micafungin for the treatment of invasive candidiasis in pediatric patients.<sup>25</sup> However, experiences in preterm neonates include several clinical reports of successful use of caspofungin and micafungin in neonates, with very few adverse events reported. Only 1 case report of anidulafungin use in neonates has been published.<sup>26</sup>

#### CASPOFUNGIN

Experiences with caspofungin in preterm neonates include several reports of successful use in refractory candidemia. One such report, by Odio et al., described 10 neonates (1 term, 9 preterm) with invasive candidiasis (*C. albicans* n = 4, *C. parapsilosis* n = 3, *C. tropicalis* n = 2, and *C. glabrata* n = 1) who failed initial therapy with amphotericin B deoxycholate, with blood cultures remaining positive after 13 to 49 days.<sup>27</sup> Interestingly, only the *C. glabrata* isolate was resistant to amphotericin B. Amphotericin B deoxycholate was discontinued in all patients and caspofungin 1 mg/kg/day for 2 days was initiated, followed by 2 mg/kg/day. All positive cultures became negative between 3 and 7 days after initiation of caspofungin. No adverse events attributable to caspofungin use were reported.

The Odio et al. study used caspofungin monotherapy; however, several reports document the use of caspofungin as add-on therapy in treatment of persistent fungemia in

neonates, as well as in infants with liver abscesses, infection due to *C. lipolytica*, and in cases of fluconazole-resistant *C. krusei*.<sup>28–30</sup> One chart review of 13 infants described the addition of caspofungin after 6–30 days of conventional therapy, amphotericin B (n = 4 lipid formulation, n = 8 deoxycholate), fluconazole, or a combination, for treatment of candidiasis (*C. albicans* n = 5, *C. parapsilosis* n = 6, and *C. tropicalis* n = 1).<sup>28</sup> After the addition of caspofungin, 11 of the 13 infants achieved negative blood cultures (range, 1–21 days). Both infants who failed to clear the infection were infected with *C. albicans* and both received only 2 doses of caspofungin prior to dying from persistent candidemia. In this study, adverse events were noted, including thrombophlebitis (n = 1), hypokalemia (n = 2), and elevation of liver enzyme levels (n = 4).

Although candidiasis with antifungal resistance is uncommon in the NICU, several case reports describe the use of caspofungin to treat antifungal resistant *Candida* spp. One case describes the use of caspofungin for treatment of congenital *C. parapsilosis* resistant to both amphotericin B (MIC = 4 µg/mL) and fluconazole (MIC = 64 µg/mL).<sup>31</sup> Liposomal amphotericin B was discontinued and caspofungin was initiated on day 21 of life with an initial loading dose of 5 mg/kg/day for 3 days, followed by 2.5 mg/kg/day. After 7 days of caspofungin therapy, blood cultures were negative for *C. parapsilosis*. After 21 days of therapy, no adverse events were noted. A second case report described the use of caspofungin (1 mg/kg/day for 2 days followed by 2 mg/kg/day) for treatment of *C. glabrata* with reduced susceptibility to amphotericin B (MIC = 1 µg/mL).<sup>32</sup> Blood cultures remained negative 72 hours after the initiation of caspofungin, and no adverse events were reported.

#### MICAFUNGIN

Quirós-Telles et al. conducted a double-blind, randomized, multinational trial to compare micafungin 2 mg/kg with liposomal amphotericin B 3 mg/kg for at least 14 days as first-line treatment for candidiasis in pediatric patients (aged 0–16 years).<sup>25</sup> Only 7 of the patients were younger than 4 weeks. Although treatment success rates for both micafungin and liposomal amphotericin B were consistent across age groups (aged 0–16 years), treatment success rates were numerically greater with liposomal amphotericin B compared with micafungin in all patients aged 4 weeks to 16 years. Conversely, treatment success rates were numerically higher with micafungin compared with liposomal amphotericin B for the 0 days to less than 4-week group (100% in micafungin group and 57.1% in amphotericin B group). Although noteworthy, the small number of patients in the <4-week-old group precludes the use of these data for widespread recommendation of micafungin in neonates. Furthermore, there was 1 case in the

EE Casade et al.

micafungin group of *C. albicans* candidemia recurrence approximately 3 weeks after completion of treatment in a 4-week-old neonate with acute disseminated candidiasis. This may have been due to the doses used in this study, as higher doses of 15 mg/kg have been shown to achieve drug exposure adequate to ensure CNS penetration.<sup>20</sup> The authors concluded that micafungin may be similarly effective as liposomal amphotericin B for treatment of candidiasis in neonates; however, higher doses should be used in patients with known or suspected CNS disease.

A retrospective cohort study described the use of micafungin 0.5-1 mg/kg in 4 preterm infants (mean [SD] gestation age, 24.1 [0.9] weeks; birth weight, 579.3 ± 80.5 g) with candidiasis (*C. albicans* n = 2; *C. glabrata* n = 2).<sup>26</sup> Outcome was measured by decreased β-D-glucan levels and symptom resolution. Treatment in all 4 infants failed either amphotericin B or fluconazole therapy prior to initiation of the micafungin. β-D-glucan levels decreased and clinical symptoms improved approximately 7 days after initiation of micafungin in all patients. No adverse events attributable to micafungin were documented.

In contrast to other clinical studies of echinocandin use in neonates with refractory candidemia, 1 micafungin efficacy study showed disappointing results.<sup>27</sup> A chart review described the addition of high-dose micafungin (10 mg/kg/day) if blood cultures remained positive (*C. albicans* n = 17, *C. parapsilosis* n = 8, *C. guilliermondii* n = 1, *C. krusei* n = 1, other n = 2) for 48-72 hours despite lipid complex amphotericin B (5-7.5 mg/kg/day) and fluconazole (10 mg/kg/day) combination therapy. Of the 19 infants (mean [SD] gestation age, 27 [3.1] weeks; birth weight, 930.6 ± 641.7 g) treated with micafungin for refractory candidiasis, only 9 survived (47.4%) and only 12 (63.2%) were able to obtain negative cultures. Interestingly, of the 8 infants infected with *C. parapsilosis* (susceptible to caspofungin), 7 were unable to obtain negative cultures after the addition of micafungin. The authors concluded that their cohort of extremely preterm infants and use of micafungin as a third-line agent may explain the poor efficacy results. The only adverse effect detected was a statistically significant increase in aspartate aminotransferase following addition of micafungin.

### Safety

All of the echinocandins have been shown to be safe for use in adults as well as in children.<sup>19</sup> The few adverse events that have been noted generally have not been serious. All agents include a warning of possible hepatic dysfunction, including hepatic failure. The most common adverse events noted in adults and children include diarrhea, pyrexia, increased liver enzymes, hypokalemia, and infusion-related reactions.<sup>19</sup> Because neonates are at high risk of hyperbilirubinemia, the displacement action of echinocandins from the

bilirubin binding sites of serum needs to be taken into consideration. However, micafungin, at therapeutically relevant concentrations, does not competitively displace bilirubin binding to albumin, and micafungin should not pose a risk of bilirubin encephalopathy.<sup>28</sup> To our knowledge, the effect of bilirubin displacement of caspofungin and anidulafungin to albumin is unknown.

### CASPOFUNGIN

To date, no prospective study has determined the safety of caspofungin in neonates. Nonetheless, clinical experience has shown caspofungin to have an acceptable safety profile, with many case reports finding no adverse events attributable to caspofungin.<sup>29-31,34,35</sup> Use of caspofungin in neonates has been associated with elevation of liver enzymes; however, this appears to be reversible upon completion of therapy.<sup>29-30,31</sup> One clinical experience reported the discontinuation of caspofungin due to hypercalcemia that resolved after discontinuation of the drug.<sup>31</sup> Of note, most of these experiences were in critically ill neonates with multimorbid conditions and caspofungin was used as salvage therapy, often in combination with some formulation of amphotericin B.

### MICAFUNGIN

Like caspofungin, micafungin seems to be well tolerated in neonates, even at higher doses (eg, 15 mg/kg).<sup>21</sup> Adverse events reported in the literature include hypokalemia, increased alkaline phosphatase, increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, infusion site phlebitis, and temperature elevation.<sup>28,21,27</sup> Although not powered to detect differences in age groups, the study by Queiroz-Telles et al. comparing micafungin with liposomal amphotericin B found that the incidence of adverse events leading to discontinuation of treatment was lower in the micafungin group compared with the amphotericin B group across pediatric patients aged 0 to 16 years.<sup>21</sup> However, the authors stated that the nature and incidence of adverse events were approximately the same, given the multimorbid conditions of this pediatric population. The authors did not report specific adverse events in the group younger than 4 weeks.

### Practical Considerations

Like amphotericin B, the echinocandin antifungal agents are administered intravenously. Because of potential compatibility issues, this can be problematic in neonates receiving other intravenous medications and/or total parenteral nutrition (TPN). Amphotericin B, including the lipid formulations, is incompatible with sodium-containing solutions. Caspofungin is not stable with dextrose-containing solu-



tions and therefore is incompatible with TPN. On the other hand, micafungin and anidulafungin are stable when diluted in normal saline and dextrose-containing solutions, making the use of micafungin more attractive in neonates receiving TPN.

With regard to drug interactions, echinocandins offer a significant advantage over azole antifungals. The azole antifungals depend on the cytochrome 450 system and P-glycoproteins for metabolism, whereas the cytochrome 450 system and P-glycoproteins are minimally involved in the metabolism of echinocandins. The lack of involvement of these metabolic pathways limits the number of drugs that interact with echinocandins. Although the metabolism of caspofungin is induced when given with phenytoin, carbamazepine, dexamethasone, rifampin, efavirenz, and nevirapine, these medications, with the exception of dexamethasone, rarely are administered to neonates. The requirement of loading doses may also influence the choice of echinocandin used in neonates. Unlike caspofungin and anidulafungin, micafungin does not require a loading dose. Together with pharmacokinetic data, these practical considerations should be taken into account when choosing an echinocandin to add to the formulary in pediatric institutions.

## Discussion

The Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America recommends echinocandins for treatment of candidiasis in neonates in situations in which toxicities or resistance preclude the use of amphotericin B or fluconazole.<sup>9</sup> Echinocandins are associated with few toxicities and are active against azole-resistant *Candida* spp. and biofilms, making this class of antifungal agents appropriate to consider for use in the NICU. Although reports of transient elevations in liver enzyme levels are associated with echinocandin use, unlike amphotericin B, echinocandins have a good renal safety profile in neonates, making this class of drugs more desirable for use in the NICU. However, pharmacokinetic, efficacy, and safety studies are lacking.

There are more pharmacokinetic studies evaluating the use of micafungin in neonates than there are of caspofungin and anidulafungin. Furthermore, there are no studies evaluating optimal dosage of caspofungin in CNS infections; however, several different micafungin doses have been studied (0.75, 1.5, 3, 5, 10, and 15 mg/kg) in neonates.<sup>28-32</sup> Combined, these studies show a trend of increased clearance in younger neonates (<3 weeks); however, the neonatal dosage reference manual, the Neofax, recommends a micafungin dose of 10 mg/kg/day, regardless of postnatal age.<sup>28</sup> With the wide range of doses and ages studied, it is difficult to recommend an age-appropriate

dosing regimen, but it is clear that higher doses (10-15 mg/kg/day) of micafungin are needed in cases of suspected or confirmed CNS infection.

Many experts believe that caspofungin and micafungin can be used interchangeably; however, there are more data to support the use of micafungin in this population and more pharmacokinetic studies that make dosing strategies more reliable. The studies reviewed here lack prospective clinical data in this patient population. Although several experiences have reported positive outcomes in neonates with both caspofungin and micafungin, use has been limited to combination therapy with amphotericin B or after the patient has failed conventional therapy, thus making the recommendation of echinocandin use as first-line therapy challenging. Only 1 study directly compared conventional therapy with micafungin use in pediatric patients; however, the study was not powered to detect differences among different age cohorts.<sup>28</sup> Clearly, prospective studies evaluating dosage, efficacy, and safety of echinocandins in neonates are warranted.

## Summary

Based on data from these studies, there is insufficient evidence to support a widespread recommendation of echinocandin use in neonates as first-line therapy. Because of the lack of pharmacokinetic and prospective clinical studies, echinocandins should be reserved for instances when conventional therapy cannot be used, such as in the presence of resistance or toxicity. If an echinocandin is to be used in this population, the data presented in this review suggest the use of micafungin over the other echinocandins. Higher doses of micafungin (10-15 mg/kg/day) should be used when CNS involvement is suspected. Liver enzyme, bilirubin, and potassium levels should be monitored closely. Although echinocandins are a promising class of antifungal drugs for use in the NICU, larger-scale, prospective, controlled trials need to be conducted before the widespread recommendation of echinocandin use as first-line or combination therapy in neonatal candidiasis can be made.

**Kelly E Caudle** PharmD PhD BCPS, Assistant Professor, Division of Pharmacy Practice and Administrative Sciences, The James L. Winkle College of Pharmacy, University of Cincinnati, Cincinnati, OH; Research Pharmacist, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

**Amanda G Inger** PharmD, College of Pharmacy, The University of Tennessee; Community Pharmacist, Delta Division, Kroger Pharmacy, West Memphis, AR

**Dawn R Butler** PharmD, Neonatal Intensive Care Unit Clinical Pharmacy Specialist/Pharmacy Clinical Coordinator, Cincinnati Children's Hospital Medical Center; Adjunct Clinical Assistant Professor, Division of Pharmacy Practice and Administrative Sciences, The James L. Winkle College of Pharmacy, University of Cincinnati

**P David Rogers** PharmD PhD FCCP, First Tennessee Endowed Chair of Excellence in Clinical Pharmacy, Associate Dean for Translational Research, Professor, Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, The University of Tennessee, Memphis, TN

Correspondence: Dr. Caudle, Kellycaudle@uc.edu

AK Cavalli et al.

Reprints/Online Access: [www.theannals.com/cgi/reprint/aph.102848](http://www.theannals.com/cgi/reprint/aph.102848)

Conflict of interest: Authors reported none

References

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:283-91.
2. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
3. Pfaller MA, Diekema DF. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63. DOI 10.1128/CMR.00029-06
4. Zaoutis TE, Greves HM, Lantosbach E, Boller WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:625-31. DOI 10.1093/pid/23-06-0009 [pii]
5. Garey KW, Rago M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31. DOI 10.1093/cid/cni010
6. Benjamin DK Jr, Paole C, Steinbach WJ, Rosen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634-40.
7. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:499-504.
8. Pfaller MA, Diekema DF, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002;40:832-6.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35. DOI 10.1093/cid/cin577
10. Steinbach WJ, Perfect JR. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
11. Pfaller MA, Bryden L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to azidolofungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:130-6. DOI 10.1128/JCM.01901-07
12. Kossell EH, Duescher ES, Karlowicz MD. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:704-8.
13. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-8. DOI 10.1093/cid/29/3/194
14. Vandendriessche HL, Van Lee DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2003;44:106-77. DOI 10.1345/aph.1M139
15. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011;71:11-41. DOI 10.2165/00000000-00000-00000
16. Walsh TJ, Adamson PC, Seifried ML, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;49:4526-35. DOI 10.1128/AAC.49.11.4526-4535.2005
17. Seifried ML, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3317-24. DOI 10.1128/AAC.49.8.3317-3324.2005
18. Stone BA, Xu X, Winchell GA, et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:23-23.

19. Sáez-Llamas X, Morán M, Mañá R, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:868-75. DOI 10.1128/AAC.00868-08
20. Horoi GP, Gerstmann DR, Road MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1130-3. DOI 10.1097/INF.0b013e3180249100.00914.c1
21. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:412-5. DOI 10.1097/INF.0b013e3181990e3d
22. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:93-9. DOI 10.1097/CLP.0b013e3181990e3d
23. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida meningoencephalitis*: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008;197:163-71. DOI 10.1093/infdis/jin083
24. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Piper L, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple-dose azidolofungin in infants and neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:702-7. DOI 10.1038/clpt.2011.26
25. Quilley-Telles P, Basaria D, Leverger G, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: sub-study of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1020-6. DOI 10.1097/INF.0b013e3181617275a0
26. Varisco DM, Bannar KW, Potholouran P. Neonatal peritoneal candidiasis successfully treated with azidolofungin oral-on therapy. *Ann Pharmacother* 2008;42:1907-10. DOI 10.1345/aph.1M050
27. Ocho CM, Araya R, Pizaro LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1093-7.
28. Boller WB, Ciferri E, Iaco T, et al. Caspofungin treatment in two infants with persistent fungemia due to *Candida lusitana*. *Scand J Infect Dis* 2000;32:559-62. DOI 10.1089/09502688000004002
29. Hsueh H, Koeth B, Proff J, Kerkale AS, Meriel N. Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a premature infant with severe congenital ichthyosis (Harlequin baby). *Pediatr Dermatol* 2009;26:575-8. DOI 10.1111/j.1525-1475.2009.00889.x
30. Natarajan G, Lalic-Botica M, Kongkavith C, Pappas A, Boland M. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005;25:770-7. DOI 10.1007/s121180
31. Natale F, Castroveto A, Regoli D, De Curtis M, Marzoni P. Successful treatment with caspofungin of refractory *Candida krusei* candidemia in a very low birth weight preterm infant. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:452. DOI 10.1097/INF.0b013e31819d1c71
32. Filippi L, Poggi C, Gazzini E, Melloso R, Mirabile L, Fiorini P. Neonatal liver abscesses due to *Candida* infection effectively treated with caspofungin. *Acta Paediatr* 2009;98:906-9. DOI 10.1111/j.1651-2227.2009.01225.x
33. Castagnola E, Franceschi A, Natalizia AR, Monzoni E, Tuo P. Combined antifungal therapy for persistent central venous catheter-related candidemia in extremely low birth weight neonates. *J Chemother* 2009;21:234-5.
34. Yalaz M, Akkuş M, Hilmioglu S, Colakavut S, Calankıç B, Kutursay N. Successful caspofungin treatment of miconazole resistant *Candida parapsilosis* septicemia in an extremely low birth weight neonate. *Mycoses* 2008;49:242-5. DOI 10.1111/j.1439-0975.2008.02220.x
35. Manzor S, Karim M, Pyatt S. Caspofungin for refractory candidemia in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:282-3. DOI 10.1097/01.inf.00002000141.46697.7100000000-00000 [pii]
36. Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, Sano R, Nishikubo T, Takahashi Y. Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatr Int* 2009;51:220-4. DOI 10.1111/j.1443-2008.2008.02736.x
37. Natarajan G, Lalic-Botica M, Aranda JV. Refractory neonatal candidemia and high-dose micafungin pharmacotherapy. *J Perinatol* 2009;29:338-43. DOI 10.1038/jp.2009.75
38. Kawada M, Fukusaku N, Kondo M, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:840-2. DOI 10.1097/INF.0b013e31819d6611
39. Young TE, Mangun B, Neelke 2009. 22 ed. Ann Arbor, MI: Thomson Reuters, 2009.

## Uso de Equinocandinas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

KE Casado, AG Ingo, DR Butler, y PD Rogers

Ann Pharmacother 2011;45:1000.

## EXTRACTO

**OBJETIVO:** Evaluar la bibliografía existente sobre el uso de equinocandinas en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas producidas por especies del género *Candida* en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal.

**RESERVA DE PALABRAS CLAVES:** La recuperación de literatura se realizó a través de la base de datos MEDLINE (enero 2000–septiembre 2011) mediante los términos de búsqueda echinocandina (equinocandina), caspofungin (caspofungina), micafungin (micafungina), anidulofungin (anidulofungina), y neonate (neonato) con los límites de grupo de edad (en días, desde el nacimiento hasta el primer mes de vida). También se revisaron las citas de las referencias de los artículos identificados.

**RESUMEN DE EVIDENCIAS DE RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS DE EVIDENCIAS:** Se seleccionó la información relevante sobre la farmacocinética, la eficacia, y la seguridad de las equinocandinas en neonatos. Se evaluaron los estudios prospectivos, los estudios retrospectivos, y los casos clínicos en inglés procedentes de MEDLINE.

**SÍNTESIS:** Los neonatos, especialmente los neonatos prematuros, presentan muchos factores de riesgo que los predisponen a infecciones fúngicas invasivas producidas por especies del género *Candida*. Hasta la fecha, los únicos antifúngicos recomendados para su uso en neonatos para el tratamiento de la candidiasis son anfotericina B (desoxicolato o una formulación lipídica) y fluconazol; sin embargo, las toxicidades asociadas con anfotericina B y la resistencia de ciertas especies de *Candida* a fluconazol limitan su uso en neonatos. Es necesario un agente antifúngico de amplio espectro con toxicidad limitada para su uso en esta población de pacientes. Las equinocandinas pueden representar dicha clase de antifúngicos. Micafungina es la equinocandina más estudiada hasta la fecha en la población neonatal, seguido por caspofungina; sin embargo, los estudios que evalúan su eficacia y los parámetros farmacocinéticos en neonatos son escasos.

**CONCLUSIONES:** Aunque los estudios sugieren que las equinocandinas pueden tener un perfil de seguridad favorable, la falta de datos farmacocinéticos y los diseños de estudios estandarizados limitan las recomendaciones actuales de uso de equinocandinas como agentes de primera línea en neonatos en el tratamiento de infecciones fúngicas. Sin embargo, si se emplea una equinocandina en esta población de pacientes, los datos presentados en esta revisión sugieren el uso de micafungina por encima de otras equinocandinas y debe emplearse la mayor dosis de micafungina (10–15 mg/kg/día) cuando se sospeche una afectación del sistema nervioso central.

Traducido por Enrique Muñoz Soler

Неонатологія

## Використання ехінокандинів в практиці неонатального відділення інтенсивної терапії

Келлі Е. Каудле, Аманда Г. Інгер, Доун Р. Батлер і П. Девід Роджерс

**Мета дослідження:** Огляд літературних джерел по використанню ехінокандинів для лікування інвазивних грибкових інфекцій, спричинених *Candida SPP.* у пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених.

**Джерела даних:** Література пошуку була доступна з публікацій, розміщених в базі даних MEDLINE (січень 2000 – вересень 2011) з використанням пошукових термінів: «ехінокандін, каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін» і «застосування у новонароджених з обмеженнями для вікової групи (тобто віком до 1 місяця)». Були також розглянуті літературні першоджерела по знайденим публікаціям.

**Вибір плану (дизайну) дослідження та методологія одержання даних:** Була систематизована відповідна інформація про фармакокінетику, дані ефективності та безпеки ехінокандинів у новонароджених. Проаналізовані проспективні дослідження, ретроспективні дослідження, а також тематичні серії на англійській мові, визначені по базі даних MEDLINE.

**Синтез даних:** Новонароджені (особливо недоношені) мають багато чинників ризику, які роблять їх вразливими для інвазивних грибкових інфекцій, спричинених збудником *Candida SPP.* На сьогоднішній день, для використання у новонароджених для лікування кандидозу рекомендуються тільки протигрибкові препарати, такі як амфотерицин В (дезоксихолат або ліпідна форма) і флуконазол; однак, токсичність, пов'язана з амфотерицином В і резистентність певних штамів *Candida SPP.* до флуконазолу обмежують використання вказаних лікарських засобів у новонароджених. Існує необхідність для введення у практику лікування вказаної популяції пацієнтів протигрибкового препарату широкого спектру дії з обмеженою токсичністю. Ехінокандини можливо і є представниками такого класу протигрибкових препаратів. На сьогоднішній день, мікафунгін є найбільш вивченим ехінокандином для застосування в неонатальній популяції, і вже потім слід мати на увазі каспофунгін; однак, напевно дуже мало доступних опублікованих досліджень з оцінки їх ефективності та фармакокінетичних параметрів у новонароджених.

**Висновки:** Хоча результати досліджень показують, що ехінокандини можуть мати сприятливий профіль безпеки, відсутність достовірних фармакокінетичних даних та уніфікованих планів експерименту для дизайну досліджень дають обмежені поточні рекомендації використання ехінокандинів в якості препаратів першої лінії у новонароджених при лікуванні грибкових інфекцій. Однак, якщо ехінокандін буде використовуватися в цій групі пацієнтів, згідно рекомендацій на основі даних, представлених в даному огляді, пропонуємо використовувати мікафунгін, який має перевагу над іншими ехінокандинами; при цьому слід використовувати більш високі дози мікафунгину (10-15 мг / кг / добу), коли підозрюється ураження центральної нервової системи.

=====  
**Ключові слова:** каспофунгін, ехінокандін, дитячий, мікафунгін, новонароджені, відділення інтенсивної терапії.  
=====

-----  
Інформація про авторів – в кінці тексту.  
-----

Матеріали:

Ann Pharmacother 2012;46:xxxx.

20 грудня 2011, theannals.com, DOI 10.1345/aph.1Q346

The Annals of Pharmacotherapy ■ 2012 January, Volume 46

Echinocandin Use in the Neonatal Intensive Care Unit

theannals.com The Annals of Pharmacotherapy ■ 2012 January, Volume 46

Всі права захищені.

© 2011 Harvey Whitney Books Company

=====

За останні кілька десятиліть у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТНН) різко зросла частота інвазивних грибкових інфекцій, почасти у зв'язку із збільшенням показників виживаності недоношених новонароджених [1]. Крім того, досягнення в області медичних технологій і фармакотерапії, такі як центральні судинні катетери, антибіотики широкого спектру дії та впровадження парентерального харчування, сприяють розвитку грибкових інфекцій у цих пацієнтів з вже ослабленим імунітетом [2]. Більшість грибкових інфекцій у недоношених новонароджених викликані *Candida SPP* [3]. Збудники *Candida SPP*. - це опортуністичні мікроорганізми і зазвичай викликають інфекційні ускладнення тільки у ослаблених пацієнтів. Зі зниженням статусу імунної системи у недоношених новонароджених і при наявності вищезгаданих факторів ризику, збудник *Candida SPP*. може поширюватись і потрапляти в системний кровотік [4].

Рання діагностика та відповідне лікування є важливими факторами для успішного регулювання інвазивних грибкових інфекцій [5]. На жаль, методика мікробіологічного посіву проб крові, визнана зараз «золотим стандартом» для діагностики кандидозу, демонструє низьку чутливість і надає результати із затримкою близько 48-72 годин. Крім того, може відбутися поширення збудника практично в кожному з органів-мішеней, у тому числі в тканинах центральної нервової системи (ЦНС), при цьому нервові ускладнення є серйозними і частими [6]. У новонароджених, наявність нервових ускладнень була пов'язана з часом початку протигрибкової терапії; були зареєстровані кращі показники нервової системи, - у випадках, коли протигрибкова терапія була почата раніше [7]. Таким чином, своєчасний початок лікування із застосуванням найбільш ефективних доступних протигрибкових лікарських засобів (ЛЗ) є виправданим, з метою мінімізувати розповсюдження збудника кандидозу в інших органах. Хоча штами збудників *C. Albicans* і *C. parapsilosis* є відповідальними за більшість випадків кандидозу у відділеннях інтенсивної терапії, за останні 2 десятиліття спостерігається збільшення частоти інших системних кандидозів, не пов'язаних з *Albicans Candida SPP* [8]. Таким чином, цільовий протигрибковий препарат повинен мати широкий спектр активності відносно всіх штамів *Candida SPP.*, в тому числі відмінних від *C. Albicans* видів, таких як *C. parapsilosis*, *C. glabrata* та *C. krusei*. На сьогоднішній день, амфотерицин В дезоксихолат або ліпідна форма є основою терапії для новонароджених з кандидозом, особливо в ВІТНН, які використовують (профілактично) флуконазол [9]. Амфотерицин В активний відносно більшості штамів *Candida SPP* у новонароджених, а частота ускладнень у формі виникнення нефротоксичності нижче у новонароджених в порівнянні з дорослими [10]. Флуконазол є офіційно рекомендованою альтернативою амфотерицину В. Однак, вказані препарати мають властивості, які можуть обмежити їх використання при лікуванні недоношених новонароджених. Амфотерицин дезоксихолат викликає зміни електролітного балансу, а флуконазол слабо активний відносно деяких збудників групи *Candida SPP.*, таких як *C. glabrata* та *C. krusei* [1]. Крім того, деякі ВІТНН використовують флуконазол профілактично для запобігання грибковим інфекціям, що робить флуконазол недостатньо активним для лікування таких інфекцій у пацієнтів цих відділень. У 2001 році Управління з контролю за продуктами і ліками (FDA) затвердило ЛЗ каспофунгін (ЛЗ групи ехінокандінів) для застосування у дорослих. Ехінокандіни – це інгібітори 1,3 -  $\beta$ -D-глюкан-синтеази, який відповідає за активність шляхом інгібування 1,3 -D-глюкану, важливого компоненту утворення грибкової клітинної стінки. Це ставить під загрозу цілісність грибкової клітинної стінки, що призводить



до загибелі грибкових клітин. Два інші ехінокандіни - мікафунгін і анідулафунгін, були затверджені в 2005 і 2006 роках, відповідно. Однак, тільки каспофунгін був схвалений FDA для застосування в педіатричній практиці у дітей 3-місячного віку і старше. Ехінокандіни найбільш активні відносно *Candida SPP.*, в тому числі для штамів з більш високою мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК), ніж у флуконазолу [11]. З іншого боку, *C. parapsilosis* і *C. guilliermondii*, які, як правило, більш чутливі до флуконазолу; для них показані до 100-крат вищі показники МПК (порівняно з ехінокандінами) до інших збудників *Candida SPP* [11]. Як повідомлялося, у відділеннях інтенсивної терапії збудники *C. parapsilosis* є другими (за частотою виявлення) з найбільш часто ізольованих штамів групи *Candida SPP.*, -і це викликає серйозне занепокоєння [12, 13]. Крім того, опубліковано кілька досліджень з фармакокінетики, ефективності і безпеки, наявних для цієї групи популяції. У січні 2010 року Vandebussche і Van Loo опублікували огляд літератури з використання ехінокандінів в більш широкому колі пацієнтів дитячої популяції і включав в себе докладний літературний огляд по механізму дії ехінокандіну, питанням активності і фармакодинаміки [14]. Наш огляд включає в себе додаткові дослідження (в тому числі аналіз спонтанних повідомлень) і зосереджується тільки на популяції новонароджених. Обговорюються доступні фармакокінетичні і клінічні дані, що відносяться до ехінокандінів та їхньої потенційної ролі для застосування у відділеннях інтенсивної терапії.

### Джерела даних

Був здійснений пошук літератури в базі даних MEDLINE (з січня 2000 року - по вересень 2011 року), з використанням пошукових термінів «ехінокандін, каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін» і «новонароджені»; проводилося обмеження для вікової групи (тобто вік до 1 місяця). Були визначені п'ять досліджень, що стосуються фармакокінетики ехінокандінів (каспофунгін, 1; мікафунгін, 3 і анідулафунгін, 1) Було знайдено тільки 1 проспективне дослідження оцінки ефективності мікафунгін. Крім того, в цей огляд включені кілька випадків використання каспофунгін і мікафунгін. Були також розглянуті літературні першоджерела по знайденим публікаціям. Ці дослідження систематизовані у таблиці 1.

### Фармакокінетичні дослідження

Ехінокандіни як клас, мають низьку біодоступність і високі показники зв'язуваності з білками [15]. Вони поширюються також в тканинах органів, у тому числі в легенях, печінці та селезінці; було показано мінімальне проникнення в тканини ЦНС та очей [15]. Результати попередніх досліджень показали, що ехінокандіни мають більш короткий період напівжиття та швидшу елімінацію у молодших дітей, ніж у дорослих [16, 17]. Лімітуючі стадії елімінації ехінокандінів не залежать від метаболізму за участю цитохрому P450 або показників ниркової екскреції. Замість цього, параметри елімінації каспофунгін і мікафунгін залежать від швидкості поширення активної речовини препарату з плазми крові в гепатоцити, де вона повільно розкладається, шляхом гідролізу і N- ацетилації [18]. З іншого боку, анідулафунгін виводиться майже виключно за рахунок повільного виведення егративаних хімічних сполук через жовч. Поясненням вікових відмінностей показників елімінації можуть бути відмінності в параметрах експресії печінкових транспортерів, відносної швидкості кровотоку, розмірів органів пацієнта і ступеню зв'язування з білками. Також викликає стурбованість той факт, що новонароджені мають більш високий ризик для грибкових уражень ЦНС, що потребує вищих показників системної експозиції лікарського засобу, необхідних для досягнення ефективної концентрації препарату в ЦНС. Хоча мікафунгін був виведений на ринок пізніше, ніж каспофунгін, фармакокінетичні параметри мікафунгін у новонароджених були вивчені і описані більш детально.

### Каспофунгін

На сьогоднішній день, були опубліковані результати тільки одного фармакокінетичного дослідження каспофунгін, проведеного у новонароджених. Sáez-Llorens і співавт. [19] провели проспективне дослідження тільки каспофунгін для отримання показників концентрації каспофунгін в плазмі для новонароджених і дітей у віці до 3 місяців, які отримували амфотерицин В

(дезоксихолат або ліпідна форма), для лікування документованих або підозрюваних інвазивних інфекцій *Candida*. Існували 2 панелі: Група А (n = 6) отримали тільки 1 дозу каспофунгіну в той час як Група В (n = 12) отримували таку ж дозу каспофунгіну в день протягом щонайменше 4 днів (середня тривалість 8,7 днів); всі пацієнти (хронологічний вік: 1–11 тижнів гестаційного віку: 24–41 тижнів, вага: 0.68–3.8 кг) отримали каспофунгін внутрішньовенно у дозі 25 мг/м<sup>2</sup> один раз на день у вигляді інфузії протягом 1 години. Фармакокінетичний профіль у новонароджених, для дозування 25 мг/м<sup>2</sup> щодня був схожий на профілі у дорослих, які отримували 50 мг/на добу і старших дітей, які отримали 50 мг/м<sup>2</sup> щоденно. Крім того, була схожа або нижча пікова і більш високої концентрації в сироватці у новонароджених, ніж у дорослих і дітей старшого віку. Автори прийшли до висновку, що у новонароджених злегка зменшений кліренс каспофунгіну у порівнянні з дорослими і дітьми старшого віку. Хоча пацієнти, включені у дослідження, мали широкий віковий діапазон і варіабельну вагу, в дослідженні брала участь статистично-недостатня кількість пацієнтів, що б дозволила дослідникам на основі цих даних отримати обґрунтовані рекомендації з дозування каспофунгіну.

Таблиця 1

**Фармакокінетичні дані Ехінокандинів та публікації про дослідження ефективності у новонароджених**

Публікація	Дизайн дослідження	Пацієнти	Режим дозування	Результати
Saez-Llorens (2009) <sup>19</sup>	Капсофунгін (ФК) Р, ОL, мультинаціональне, без порівняння	18 недоношених малюків (середн. ПНВ 4.6 тижн.), вага > 500 г з підт. культурально позитивна чи підозрювана інвазивна кандидозна інфекція	Група А: разова доза 25 мг/м <sup>2</sup> (n = 6) Група В: 25 мг/м <sup>2</sup> протягом 4-28 днів (n = 12)	Концентрація у сироватці подібна до дорослих, при введенні 50 мг/день; ніякі побічні явища не повідомлялись
Odio (2004) <sup>27</sup>	Ефективність Капсофунгін R, серія випадків	1 нормальний, 9 недоношених малюків (сер.показн: вага при нар. 1500г; ГВ 33 тижн.; ПНВ 44 дня)	1 мг/кг/день протягом 2 днів, 2 мг/кг/день (кумулятивна доза 20-56 мг/кг)	Позитивні тести для культури зникали через 3-7 днів; ніякі побічні явища не повідомлялись
Natarajan (2005) <sup>30</sup>	Ефективність Капсофунгін R, серія випадків	12 недоношених малюків (медіани: BW 727 г; ГВ 27 тижн.); 1 новонароджений	1 мг/кг/день в комбінації з амфотерицином В (початкова доза 1.5 мг/кг в 5 пацієнтів.)	Позитивні тести для культури зникали в 1-21 день (медіана 3 дня); тромбофлебит (n = 1); гіпокаліємія (n = 2); збільшені ферменти печінки (n = 4)
Heresi (2006) <sup>20</sup>	Мікафунгін (ФК) Фаза 1, разова доза, МС, ОL, послідовне дозування	18 недоношених малюків (середн.: ГВ 26.4; ПНВ 5.9 тижн.) вага > 1000 г и 5 недоношених малюків, вага 500-1000 г, одержували системну противогрибкову терапію	Разова доза 0.75, 1.5, чи 3 мг/кг (n = 6 кожна група)	> 1000 г: короткий час t <sub>1/2</sub> , збільшений кліренс проти старших дітей; <1000 г: t <sub>1/2</sub> менше, ніж > група на 1000 г; ніякі серйозні побічні явища не повідомлялись
Smith (2009) <sup>21</sup>	Мікафунгін (ФК) SC, ОL, повторна доза	12 недоношених малюків (медіани: BW 775 г; ГВ 27 тижн.; середній: ПНВ 2.3 тижн.); клінічна підозра на серйозну системну інфекцію	15 мг/кг/день протягом 5 днів	Концентрація в сироватці, подібна до дорослих, получаючих 5 мг/кг/день; ніякі побічні явища не повідомлялись
Benjamin (2000) <sup>22</sup>	Мікафунгін (ФК) Р, МС, ОL, повторна доза	13 недоношених малюків (медіани: ГВ 25 тижн.; ПНВ 18 днів); підозрювана системная інфекція	Режим 1 (> 1000г): 7 мг/кг/день (n = 7); режим 2 (<1000 г): 10 мг/кг/день (n=6) для > 4 дня	Рівні дозування, адекватні для дії на ЦНС; ніякі побічні явища не повідомлялись
Queiroz-Telles (2008) <sup>25</sup>	Ефективність Мікафунгіну R, DB, МС, порівняльний контроль; субпопуляція більшого дослідження у дорослих і педіатричних пацієнтів.	Вік: <16 років з клінічними симптомами системної кандидозної інфекції чи позитивний тест на культуру; 7 недоношених малюків <4 тижн.	Мікафунгін 2 мг/кг (n = 7); ліпосомальний амфотерицин В 3 мг/кг (n = 7) протягом мін. 14 днів	Мікафунгін: 100%-й успіх лікування; амфотерицин В: 57.1 %; 1 пацієнт в групі Мікафунгіну мав рецидив кандемії <i>C albicans</i> 3 тижн. після лікування

Kawaguchi (2009) <sup>36</sup>	Ефективність Мікафунгін R, у контингенті	4 недоношені малюки (середн.: BW 579.3 г; ГВ 24.1 тижн.) вага <1000 г, при нееф. амфотерицин В, флуконазол, чи комб. терапія	Мікафунгін 0.5-1 мг/кг/день протягом 7-14 днів	Зменшення рівня р-D-глюкану; покращення клінічних симптомів; ніякі побічні явища не повідомлялись
Natarajan (2009) <sup>37</sup>	Обзор історій хвороби для оцінки ефективності Мікафунгін	29 недоношених малюків (середн.: BW 943.9 г, ГВ 27.3 тижн.) вага <1500 г з кандидозною інфекцією	Амфотерицин В ліпідний комплекс 5-7.5 мг/кг/день; флуконазол 10 мг/кг/день; Мікафунгін додавали послідовно, якщо тести на культури залишались позитивними	Показник виживання - 47.4 %; у 63 %, була одержана реверсія показників мікробіологічних тестів; 1 пацієнт мав значно підвищені показники АЛТ
Cohen-Wolkowicz (2011) <sup>24</sup>	Анідуалфунгін (ФК) R, повторне дозування	8 новонародж (середн. ВН 1120г; ГВ 27 тижн.; ПНВ 12 днів) через небезпеку кандемії та інвазивного кандидозу; 7 немовлят (ПНВ > 30 днів)	Початкова доза 3 мг/кг/день, тогдa 1.5 мг/кг/день більш ніж 3-5 днів	Концентрація у сироватці подібна до дорослих, дітей та підлітків; ніякі побічні явища не повідомлялись

АСТ = аспартатамінотрансфераза,  
 BW = маса тіла при народженні;  
 ЦНС = центральна нервова система;  
 DB = подвійне сліпе,  
 ГВ = гестаційний вік;  
 MC = багатоцентрове;  
 OL = відкрите,  
 P = пропективне;  
 ФК = фармакокінетичні характеристики;  
 ПНВ = післяпологовий вік;  
 R = ретроспективний;  
 SC = одноцентрове;  
 T1 / 2 = напівжиття (лікарського засобу у сироватці)

### Мікафунгін

Були систематизовані дані трьох проспективних фармакокінетичних досліджень по застосуванню мікафунгін у новонароджених. Heresi і співавт. провели монодозове, багатоцентрове, відкрите дослідження з послідовним збільшенням дози клінічне випробування мікафунгін (з внутрішньовенним введенням), в якому здійснювалася оцінка 3 доз (0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг і 3 мг/кг) у 18 новонароджених (n = 6 у кожній дозі групи), які народились до 40 тижня вагітності і вагою більше 1000 г під час дослідження. [20] Також оцінювалася доза в 0,75 мг (на кг ваги), у 5 новонароджених, які важили 500–1000 г і мали середній гестаційний вік 26±2,4 тижні. Дослідники виявили, що має місце залежність від віку дозо-пропорційного співвідношення максимальної концентрації (C<sub>max</sub>) та площі під кривою (AUC); вказана пропорція зменшується зі збільшенням віку. Цікаво, що в групі < 1000 г препарат мав більш короткий період напівжиття, ніж у групі > 1000 г. Ці дані були зіставлені з даними клінічних досліджень у старших дітей, і встановлено, що швидкість елімінації була в 1,7 рази більше у новонароджених > 1000 г, ніж у дітей у віці 2–8 років, і в 2,6 рази більше, ніж у пацієнтів віком 9–17 років [17]. Автори передбачають, що при дозуванні того ж препарату на рівні 5–7 мг/кг у новонароджених > 1000 г буде спостерігатись приблизно така ж системна експозиція (по AUC), як і у дорослих, які одержують добові дози 100 мг і 150 мг (звичайних доз у дорослих для лікування інвазивного кандидозу і кандидоз стравоходу, відповідно). Smith та ін. здійснили оцінку фармакокінетики повторних доз мікафунгін (5 днів) в режимі підвищеної дози (15 мг/кг) у 12 недоношених новонароджених з масою тіла <1000 г, які мають середній гестаційний вік 27 тижнів [21]. Ці пацієнти не мали документально підтверджених грибкових інфекцій, але були "клінічні підозри на серйозні системні інфекції, вимагають застосування внутрішньовенної антибактеріальної терапії». Не існувало ніяких істотних відмінностей в показниках AUC, елімінації, C<sub>max</sub>, або об'єму розподілу (V<sub>d</sub>) між новонародженими, які важили <1000 г в порівнянні з новонароджених з вагою > 1000 г, що зафіксовано в дослідженні Heresi і співавт. [20]. У дослідженні, Smith та ін., яке включало велику когорту немовлят <1000 г, насправді повідомили про наявність щонайменше підвищеного кліренсу в групі <1000 г, ніж повідомляється в дослідженні Heresi і співавт. [20]. Автори прийшли до висновку, що дані для AUC, що показані у вказаному дослідженні, при дозуванні 15 мг/кг за умови системного впливу, були схожі на показники для 5 мг/кг у дорослих, за

умови високої концентрації в плазмі крові, що дуже важливо для новонароджених, які можуть мати підвищений ризик захворювання ЦНС. Нещодавно Bengamin і співавт. здійснили оцінку фармакокінетичного профілю повторних доз мікафунгіну при застосуванні у новонароджених з інвазивним кандидозом [22]. В це дослідження було включено 13 новонароджених з підозрюваним або підтвердженим діагнозом кандидемії. Пацієнти були розділені на 2 групи в залежності від ваги. Немовлята з масою тіла > 1000 г отримали мікафунгін 7 мг/кг/добу протягом 4–5 днів, а масою тіла <1000 г отримали 10 мг/кг/добу протягом 4–5 днів. Ці дози були розраховані на досягнення показників AUC в плазмі, схожих на значення AUC, які було одержано раніше для досягнення 90% зниження грибкового навантаження в головному мозку і мозочку кролів з експериментальним гематогенним менінгоенцефалітом, викликаним збудником *Candida* [23]. Середній гестаційний вік для групи 7 мг/кг складав 30 тижнів у порівнянні з 25 тижнями в групі 10 мг/кг. Цільові показники AUC були досягнуті у всіх пацієнтів, крім одного, в групі 7 мг/кг, що, можливо, було викликано зниженим рівнем альбуміну у цього пацієнта. У одного пацієнта був зареєстрований значно вищий рівень мікафунгіну (сироваткова концентрація), що може бути пояснено більш старшим віком (119 днів) і збільшення ваги (4,5 кг) в порівнянні з іншими пацієнтами. Незважаючи на підвищення концентрації в сироватці, пацієнт, схоже, не відчув пов'язаних з мікафунгіном побічних ефектів. Автори прийшли до висновку, що мікафунгін у дозах 7 і 10 мг / кг / добу повинен забезпечити необхідні рівні в сироватці в новонароджених, які були показані на тваринних моделях, як достатні для терапії інфекційних ускладнень на ЦНС. Нооре і співавт. [23] нещодавно повідомили популяційні дані фармакокінетики мікафунгіну в новонароджених та дітей раннього віку, використовуючи дані з вищезгаданих досліджень для 47 дітей, які отримували від 0,75 до 15 мг/кг [20–22]. Вплив препаратів були оцінені з використанням статистичного методу Монте-Карло, і автори прийшли до висновку, що доза 10 мг/кг у дітей індукує показники AUC, які пов'язані з максимальним зниженням грибкового навантаження на ЦНС у 82,6% хворих. У Таблиці 2 наведено фармакокінетичні дані мікафунгіну при лікуванні новонароджених.

Таблиця 12

## Мікафунгін, фармакокінетичні параметри для новонароджених

Посилання	Доза (мг/кг)	(n)	Маса (г)	Гестаційний вік (тиж)	Післяродовий вік (тиж)	Сmax (Мг/мл)	AUC (Мг/час/мл)	Cl (мл/хв/кг)	Vdss (л/кг)
Heresi (2006) <sup>20</sup>	0,75	6	1365.5 (157.2)	26.0 (1.9)	6.2 (2.1)	2.5 (0.9)	19.0 (7.3)	0.6 (0.3)	0.40 (0.11)
	1,5	6	1678.8 (291.3)	27.3 (3.5)	5.8 (1.8)	4.2 (1.1)	34.5 (5.6)	0.6 (0.1)	0.44 (0.06)
	3	6	447.8 (374.0)	25.8 (1.2)	5.8 (2.2)	9.3 (5.3)	69.0 (19.2)	0.7 (0.2)	0.47 (0.15)
Benjamin (2010) <sup>22</sup>	7	6	2101 (1360)	29.6 (5.5)	6.3 (5.3)	26.6 (11)	307.6 (173.7)	0.4 (0.2)	0.39 (0.13)
	10	6	687.7 (106.7)	24.7 (0.8)	1.1 (0.8)	28.1 (9.2)	308.0 (100.6)	0.6 (0.2)	0.51 (0.08)
Smith (2009) <sup>21</sup>	15	12	996 (330)	26.2 (2.2)	2.3 (3.5)	38.4 (8.8)	437.5 (99.4)	0.6 (0.2)	1.52 (0.52)

AUC = площа під кривою;

Cl = елімінація;

Сmax = максимальна концентрація в плазмі крові;

VDSS = об'єм розподілу в стаціонарному стані.

a = Середні значення (SD).

## Анідулафунгін

Коен-Wolkowicz і співавт. нещодавно здійснили оцінку фармакокінетики і безпеки анідулафунгіну в одно-центровому, відкритому дослідженні [24]. В це дослідження було включено 15 пацієнтів (8 новонароджених, у віці 2–30 день після народження і 7 дітей віком 30 днів до 2 років) з ризиком інвазивного кандидозу. Первинну дозу (внутрішньовенно) анідулафунгіну 3 мг/кг вводили протягом 60 хвилин в перший день, а підтримуючу добову дозу 1,5 мг/кг вводили зі швидкістю інфузії 1,1 мг/хв протягом 60 хвилин). Ці дози були розраховані на фармакокінетичних даних, зібраних в дослідженні анідулафунгіну в педіатричній практиці, в якому було



показано що 1,5 мг/кг/добу, призведе до профілю концентрації і впливу ЛЗ, аналогічно до показників дорослих, які отримували 100 мг/добу. Автори прийшли до висновку, що вплив препарату було схожий у новонароджених, немовлят і дітей старшого віку, які отримували однакову дозу з поправкою на масу тіла. Слід зазначити, що в 2 новонароджених, які були підключені до апарату штучного дихання (екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО)), рівень експозиції анідулафунгіну був нижчим. Автори прийшли до висновку, що може бути необхідно для новонароджених та немовлят з ЕКМО вводити дози 2–3 рази вище, але це потребує подальшої оцінки. Не спостерігалось пов'язаних з препаратами серйозних побічних ефектів.

### Клінічні дані про ефективність

Клінічних даних, які порівнюють терапію із застосуванням амфотерицину дезоксихолату (стандарту медичної допомоги для новонароджених з кандидозом), і ехінокандинів не вистачає. Опубліковані результати тільки 1 дослідження, в якому всього 7 новонароджених були зараховані безпосередньо в групу порівняння ліпосомального амфотерицину з мікафунгіном для лікування інвазивного кандидозу у дітей [25]. Тим не менш, досвід у недоношених новонароджених включає в себе дані кількох клінічних повідомлень про успішне використання каспофунгіну і мікафунгіну у новонароджених з дуже небагатьма побічними ефектами. Були опубліковані дані тільки про 1 випадок застосування у новонароджених анідулафунгіну [26].

### Каспофунгін

Досвід застосування каспофунгіну у недоношених новонароджених включає в себе кілька повідомлень про успішне використання при резистентній кандидемії. У одному з таких звітів (Odió та ін), описано 10 новонароджених (1 триместр, 9 недоношених) з інвазивним кандидозом (*S. Albicans*  $n = 4$ , *S. parapsilosis*  $n = 3$ , *S. tropicalis*  $n = 2$ , *V* і *S. glabrata*  $n = 1$ ), які не показали адекватних результатів початкової терапії амфотерицином В дезоксихолатом; показники мікробіологічних культур крові залишаючись позитивними в діапазоні від 13 до 49 днів. [27] Цікаво, що тільки ізоляти *S. glabrata* були резистентні до амфотерицину В. Терапію амфотерицином дезоксихолатом було припинено у всіх пацієнтів і був призначений каспофунгін 1 мг/кг/добу протягом 2 днів, а потім – підтримуюча доза 2 мг/кг/добу. Всі позитивні показники для МБ-культур стали негативними в період від 3 до 7 днів після початку лікування каспофунгіном. Не було зареєстровано побічних ефектів, пов'язаних з використанням каспофунгіну, не повідомляється. Дослідження (Odió і співавт) використовувало монотерапію каспофунгіном, однак, в кількох публікаціях повідомляється про використання каспофунгіну як доповнення до терапії в лікуванні стійких форм фунгемії у новонароджених, а також у дітей з абсцесом печінки з інфекцією, викликану *S. lipolytica*, а у випадках флуконазолу – резистентні *S. krusei* [28-33]. Одне оглядове дослідження 13 немовлят описує додавання каспофунгіну протягом 6-30 днів після традиційної терапії, – амфотерицин В ( $n = 4$  ліпідна форма,  $n = 8$  дезоксихолат), флуконазол, або комбінація, для лікування кандидозу (*S. Albicans*  $n = 5$ , *S. parapsilosis*  $n = 6$ , *S. tropicalis*  $n = 1$ ) [30]. Після додавання каспофунгіну, у 11 з 13 немовлят досягнуті негативні МБ-культури крові (у діапазоні 1–21 день). Діти, які не змогли подолати інфекцію були інфіковані *S. Albicans* і обидва отримали тільки 2 дози каспофунгіну як хворі на резистентну кандидемію у термінальній стадії. У цьому дослідженні були відзначені побічні ефекти, в тому числі тромбофлебіт ( $n = 1$ ), гіпокаліємія ( $n = 2$ ), і підвищення рівня ферментів печінки ( $n = 4$ ). Хоча резистентний кандидоз є рідкістю у відділеннях інтенсивної терапії, кілька випадків описують використання каспофунгіну для протигрибкового лікування резистентних інфекцій *Candida* SPP. Один випадок описує використання каспофунгіну для лікування вроджених інфекцій *parapsilosis* *S.* резистентними до амфотерицину В (МПК = 4 мкг/мл) і флуконазолу (МІК = 64 мкг/мл) [34]. Терапію ліпосомальним амфотерицином було припинено і каспофунгін був ініційований на 21 день життя з початковою навантажувальною дозою 5 мг/кг/добу протягом 3 днів, потім по 2,5 мг/кг/добу. Після 7 днів лікування каспофунгіном, МБ-культури крові були негативними для *parapsilosis* *S.* Після 21 днів терапії, не було відмічено побічних ефектів. Друга доповідь описує випадок використання каспофунгіну (1 мг/кг/добу протягом 2 днів, потім по 2 мг/кг/добу) для лікування *S. glabrata* зі зниженою чутливістю до амфотерицину В (МПК = 1 мкг/мл) [35]. МБ-культури



крові залишалися негативними 72 годин після початку лікування каспофунгіном, і не було зареєстровано ніяких побічних ефектів.

### Мікафунгін

Кейруш-Telles і співавт. провели міжнародне подвійне сліпе, рандомізоване дослідження, з метою порівняти мікафунгін 2 мг/кг з ліпосомальним амфотерицином В у дозі 3 мг/кг протягом не менше 14 днів в якості першої лінії лікування кандидозу у дітей (віком 0–16 років) [25]. Тільки 7 хворих були молодше 4 тижнів. Хоча результати успішності лікування для обох препаратів (мікафунгін і ліпосомальний амфотерицин) були послідовні у всіх вікових групах (0–16 років), показники ефективності лікування були чисельно більше в групі ліпосомального амфотерицину В порівняно з мікафунгіном у всіх пацієнтів у віці від 4 тижнів до 16 років. З іншого боку, показники ефективності лікування були чисельно вище в групі мікафунгін у порівнянні з ліпосомального амфотерицином для дня «0» 4-тижневої групи (100% в групі мікафунгін і 57,1% в групі амфотерицину В). Хоча слід зазначити, невелике число пацієнтів в 4-тижневій групі не дозволяє використовувати ці дані для широкої рекомендації мікафунгін для лікування новонароджених. Крім того, був зареєстрований 1 випадок рецидиву *C. Albicans* кандидемії в групі мікафунгін, приблизно через 3 тижні після завершення лікування в групі гострого дисемінованого кандидозу у 4-тижневих новонароджених. Це може бути пов'язано з тим, що дози, використовувані в цьому дослідженні, недостатні, так як як була показана необхідність більш високої дози (15 мг/кг), для досягнення впливу препарату, достатнього для забезпечення проникнення в ЦНС [23]. Автори прийшли до висновку, що мікафунгін може бути так само ефективним, як ліпосомальний амфотерицин для лікування кандидозу у новонароджених, однак, слід застосовувати більш високі дози при лікуванні пацієнтів з відомими або передбачуваними інфекційними ускладненнями на ЦНС. Описане ретроспективне дослідження використання мікафунгін 0.5–1 мг/кг в групі 4 недоношених дітей (середній [SD] вік (по вагітності) - 24,1 [0,9] тижнів, вага при народженні, 579,3 ± 80,5 г) з кандидозом (*C. Albicans* = 2, *C. glabrata* n = 2) [36]. В результаті лікування було зареєстровано зниження показників бета-D-глюкану.

До цього лікування у всіх 4 дітей не було успішним ні з застосуванням амфотерицину В або флуконазолом (до початку терапії мікафунгіном). Рівні – D-глюкану знизилися і клінічні симптоми покращилися приблизно через 7 днів після початку терапії мікафунгіном у всіх пацієнтів. Немає побічних ефектів, пов'язаних з мікафунгіном. На відміну від інших клінічних досліджень з використання ехінокандинів у новонароджених з резистентною кандидемією, в одному дослідженні ефективності мікафунгін показані результати недостатньої ефективності [37], графік відгуку описано при додаванні високих доз мікафунгін (10 мг/кг/добу), якщо посів проб крові залишається позитивним (*C. Albicans* n = 17, *C. parapsilosis* n = 8, *C. guilliermondii* n = 1, *C. krusei* n = 1, інші n = 2) протягом 48–72 годин, незважаючи на застосування комбінованої терапії ліпідного комплексу амфотерицину В (5–7,5 мг/кг/день) і флуконазолу (10 мг/кг/добу). З 19 дітей (середній [SD] термін вагітності 27 тижнів, вага при народженні 930,6 ± 641,7 г) застосовують лікування мікафунгіном для резистентних кандидоз, вижили тільки 9 (47,4%) і тільки 12 (63,2%) були в стані отримання негативних культур [3.1]. Цікаво, що з 8 дітей, інфікованих *C. parapsilosis* (сприйнятливі до каспофунгін), 7 не змогли отримати негативний статус по культурі після додавання мікафунгін. Автори прийшли до висновку, що досліджувана когорта надзвичайно недоношених новонароджених та використання мікафунгін у якості препарату третьої лінії може пояснити недостатні результати по ефективності. Єдиний негативний вплив ЛЗ, який був виявлений - статистично достовірне збільшення рівня аспарта-тамінотрансферази після терапії із застосуванням мікафунгін.

### Безпека

Для всіх ехінокандинів було показана безпечність при застосуванні як у дорослих, так і у дітей [15]. Зареєстровано кілька випадків небажаних ефектів, як правило, вони не були серйозними. Всі лікарські засоби включають в інструкцію попередження про можливі порушення функції печінки, в тому числі можливість розвитку печінкової недостатності. Найбільш части-

ми побічними ефектами, зареєстрованими у дорослих і дітей є діарея, гіпертермія, підвищення активності печінкових ферментів, гіпокаліємія, а також небажані реакції, пов'язані з інфузією [15]. Оскільки новонароджені мають високий ризик розвитку гіпербілірубінемії, повинен бути прийнятий до уваги ефект «зсуву» дії ехінокандинів з сайтів зв'язування білірубіну. Тим не менш, мікафунгін в терапевтично значимих концентраціях, не є конкурентноздатним витіснити зв'язування білірубіну з альбуміном, а тому мікафунгін не повинен збільшувати ризик білірубінової енцефалопатії [38]. За нашими даними, вплив на білірубін у зв'язку із зв'язуванням каспофунгіну і анідулафунгіну з альбуміном невідомий.

### **Каспофунгін**

На сьогоднішній день відсутні опубліковані результати проспективних досліджень по визначенню безпеки каспофунгіну у новонароджених. Тим не менш, клінічний досвід показує, що каспофунгін має прийнятний профіль безпеки; у багатьох звітах не встановлено побічних ефектів, зв'язаних з каспофунгіном [27–29,32,34,35]. Показано, що використання каспофунгіну у новонароджених було пов'язано з підвищенням активності печінкових ферментів. Однак, цей ефект, здається, був оборотним після завершення терапії [19,30,31]. Повідомляли про клінічний досвід - один випадок припинення використання каспофунгіну в зв'язку з гіперкальціємією, що зникла після відміни препарату [21]. Слід зазначити, що більшість з цих досліджень проводилися із залученням новонароджених, які були в критичному стані, з мультиморбідними ускладненнями і каспофунгін був використаний в якості терапії порятунку, часто в поєднанні з деякими лікарськими формами амфотерицину В.

### **Мікафунгін**

За наявними даними, як каспофунгін, мікафунгін має добрі показники переносимості новонародженими, навіть при більш високих дозах (наприклад, 15 мг/кг) [21]. Побічні ефекти, описані в літературі включають гіпокаліємію, підвищення рівнів лужної фосфатази, аланінаміно-трансферази і аспартатаміно-трансферази, флебіт (у місці введення) і підвищення температури [20, 22, 37]. Хоча і не проводилося спеціальних досліджень з метою виявити відмінності у вікових групах, у дослідженні Кейруш-Telles і співавт. порівнювали мікафунгін з ліпосомальним амфотерицином. Дослідники виявили, що частота побічних ефектів, що веде до припинення лікування, була нижчою в групі мікафунгіну в порівнянні з групою амфотерицину, через педіатричних пацієнтів віком від 0 до 16 років [25]. Тим не менш, автори заявили, що характер і частота побічних ефектів була приблизно такою ж, враховуючи мультиморбідні ускладнення в дитячій популяції, що брала участь в дослідженні. Автори не повідомляють конкретних фактів небажаних подій (побічної дії) в групі молодше 4 тижнів.

### **Практичні міркування**

Як амфотерицин В, протигрибкові препарати групи ехінокандинів вводяться внутрішньовенно. Через наявність потенційних проблем з сумісністю лікарських засобів, це може бути проблематичним у новонароджених, коли паралельно застосовуються інші внутрішньовенні препарати та/або парентеральне харчування (ПХ). Амфотерицин, в тому числі ліпідні форми, несумісний з розчинами, що містять натрій та натрієві солі. Каспофунгін не є стабільним з розчинами, що містять декстрозу, і, отже, несумісний з ТПС. З іншого боку, мікафунгін і анідулафунгін стабільні при розведенні у фізіологічному розчині, і розчинах що містять декстрозу, що робить використання мікафунгіну більш привабливими у новонароджених при використанні ПХ. Що стосується лікарських взаємодій, ехінокандини мають значні переваги в порівнянні з протигрибковими препаратами групи азолів. Протигрибкові лікарські засоби групи Азолів по метаболізму залежать від системи цитохрому 450 і Р-глікопротеїну, в той час як системи цитохрому 450 і Р-глікопротеїну беруть мінімальну участь у метаболізмі ехінокандинів. Відсутність участі цих метаболічних шляхів обмежує кількість лікарських засобів, які взаємодіють з ехінокандинами. Незважаючи на те, що метаболізм каспофунгіну посилюється, коли паралельно введені фенітоїн, карбамазепін, дексаметазон, рифампіцин, ефавіренз і невірапін, ці препарати

(за винятком дексаметазону) рідко вводять новонародженим. Вимога першої підвищеної дози також може впливати на вибір ехінокандіну у новонароджених. На відміну від каспофунгіну і анідулафунгіну, для мікафунгіну не потрібна перша підвищена доза. Разом з даними фармакокінетичних досліджень, ці практичні міркування повинні бути прийняті до уваги при виборі (та включенні у формуляр в дитячих медичних закладах) препаратів ехінокандіну.

## Обговорення

Клінічні практичні рекомендації США щодо контролю кандидозу (видання 2009, доповнене), за участю Американської асоціації спеціалістів з інфекційних хвороб рекомендує лікарські засоби групи ехінокандінів для лікування кандидозу у новонароджених в ситуаціях, в яких токсичність або резистентність збудника виключає терапію амфотерицином В або флуконазолом [9]. Ехінокандіни пов'язані з декількома терапевтичними ефектами та активні щодо азолів, до яких резистентні збудники *Candida SPP.* і клітинні оболонки інших збудників, що робить доцільним розглянути цей клас протигрибкових препаратів для використання у відділеннях інтенсивної терапії. Хоча були повідомлення про перехідні підвищення рівнів печінкових ферментів, пов'язаних з використанням ехінокандіну, на відміну від амфотерицину В, ехінокандіни мають хороший профіль ниркової безпеки у новонароджених, що робить цей клас лікарських засобів більш бажаним для використання у відділеннях інтенсивної терапії. Тим не менш, відсутні опубліковані дані розширених досліджень фармакокінетичних характеристик, параметрів ефективності і безпеки. Є більша кількість фармакокінетичних досліджень по оцінці застосування мікафунгіну у новонароджених, ніж для каспофунгіну і анідулафунгіну. Крім того, немає ніяких досліджень по оцінці оптимальної дози каспофунгіну при інфекційних ускладненнях на ЦНС, однак у новонароджених були вивчені кілька різних доз мікафунгін (0,75, 1,5, 3, 5, 10 і 15 мг / кг) [20–22]. Інтегрально, ці дослідження показують тенденцію до наявності підвищеного кліренсу у новонароджених раннього віку (<3 тижнів), однак, Neofax довідник по неонатальним препаратам, рекомендує мікафунгін у дозі 10 мг/кг/день, незалежно від післяпологового віку [39]. Вивчали широкий діапазон доз для пацієнтів різного віку, хоч важко рекомендувати відповідний віку режим дозування, але ясно, що у випадках підозрюваної або підтвердженої інфекції ЦНС необхідні більш високі дози мікафунгіну (10–15 мг/кг/добу).

Багато експертів вважають, що каспофунгін і мікафунгін можуть бути взаємозамінними, однак, накопичено більше наукових даних, які підтримують використання мікафунгіну в цій популяції і опубліковано результати більшої інформації по результатам фармакокінетичних досліджень, які роблять стратегії дозування (для вказаного лікарського засобу) більш надійними. В дослідженнях ефективності у цій популяції не вистачає проспективних клінічних даних для цієї популяції пацієнтів. Хоча деякі дослідники повідомили про позитивні результати у новонароджених (як для каспофунгіну і так і мікафунгіну), практика була обмеженою із застосуванням комбінованої терапії амфотерицином В або після цього курсу, при неефективності традиційної терапії, що робить рекомендації використання ехінокандінів в якості терапії першої лінії складним завданням. Тільки в 1 дослідженні безпосередньо здійснювалось порівняння з традиційною терапією використання мікафунгінів в педіатричній практиці, однак, в план дослідження не був включений пункт, з метою виявити відмінності між різними віковими групами [25]. Очевидно, що проспективні дослідження з оцінки дози, ефективності і безпеки ехінокандінів у новонароджених на даний час є виправданими.

## Резюме

Виходячи з даних вищеописаних досліджень, немає достатніх доказів, які б підтримували поширені рекомендації щодо застосування ехінокандінів у новонароджених в якості першої лінії терапії. Через відсутність фармакокінетичних і проспективних клінічних досліджень, ехінокандіни повинні бути зарезервовані для випадків, коли звичайна терапія не може бути використана, наприклад, у присутності резистентності або токсичності. Якщо ЛЗ групи ехінокандінів буде використовуватися в цій популяції, дані, представлені в даному огляді, можуть бути основою для рекомендації використовувати мікафунгін, порівняно з іншими ЛЗ групи ехінокандінів. Коли підозрюється ураження ЦНС, слід використовувати більш високі дози мікафунгіну

(10–15 мг/кг/добу). За рівнем печінкових ферментів, білірубину, і показниками калію слід пильно стежити. Хоча ехінокандіни є перспективним класом протигрибкових препаратів для використання у відділеннях інтенсивної терапії, повинні бути проведені великомасштабні проспективні контрольовані випробування до початку широкого застосування і рекомендації використання ехінокандінів в якості терапії першої лінії або в складі комбінованої терапії у новонароджених кандидоз.

Келлі Е. Каудле Доктор фармації (BCPS PhD), доцент відділу Практики фармації і адміністративних наук, Джеймс Л Уїнкль, Фармацевтичний коледж, Університет Цинциннаті, Огайо; дослідник-фармацевт, Дитяча лікарня Медичного центру Цинциннаті

Аманда Г Інгер, Доктор фармації, фармацевтичний коледж, університетТеннессі; член спільноти фармацевтів, відділ Delta Kroger Pharmacy, Мемфіс

Доун Р. Батлер Доктор фармації, Відділення інтенсивної терапії новонароджених, Спеціаліст клінічної фармації / Координатор клінічної фармації Дитяча Лікарня медичного центру Цинциннаті, ад'юнкт-професор клінічної Практики фармації і адміністративних наук, Помічник відділу в Джеймс Уїнкль фармацевтичний коледж, Університет Цинциннаті

Девід П Роджерс Доктор фармації (PhD FCCP), перший госпіталь Теннессі, повноважний Голова комітету передового досвіду в галузі клінічної фармації, заступник декана з досліджень, професор кафедри клінічної фармації, коледж фармакології, Університет Теннессі, Мемфіс, Теннессі

Кореспонденція: д-р Caudle, Kelly.caudle @ uc.edu

Передрук / Online Access: [www.theannals.com/cgi/reprint/aph.1Q346](http://www.theannals.com/cgi/reprint/aph.1Q346)

Конфлікт інтересів: автори не повідомляли

## Посилання

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
2. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63. DOI 20/1/133 [pii]10.1128/CMR.00029-06
4. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:635-41. DOI 00006454-200407000-00009 [pii]
5. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31. DOI 10.1086/504810
6. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634- 40.
7. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 499-504.
8. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of Candida spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY



Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002;40:852-6.

9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35. DOI 10.1086/596757

10. Steinbach WJ, Perfect JR. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2011.

11. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:150-6. DOI 10.1128/JCM.01901-07

12. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:504-8.

13. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-8. DOI 10.1086/520194

14. VandenBussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2010;44:166-77. DOI 10.1345/aph.1M139

15. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011;71:11-41. DOI 10.2165/11585270-000000000-00000

16. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4536-45. DOI 10.1128/AAC.49.11.4536-4545.2005

17. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3317-24. DOI 10.1128/AAC.49.8.3317-3324.2005

18. Stone JA, Xu X, Winchell GA, et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:815-23.

19. Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:869-75. DOI 10.1128/AAC.00868-08

20. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1110-5. DOI 10.1097/01.inf.0000245103.07614.e1

21. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:412-5. DOI 10.1097/INF.0b013e3181910e2d

22. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:93-9. DOI 10.1038/clpt.2009.200

23. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008;197:163-71. DOI 10.1086/524063

24. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Piper L, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple-dose anidulafungin in infants and neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:702-7. DOI 10.1038/clpt.2011.26

25. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 820-6. DOI 10.1097/INF.0b013e31817275e6

26. Varisco BM, Benner KW, Prabhakaran P. Neonatal peritoneal candidiasis successfully treated with anidulafungin add-on therapy. *Ann Pharmacother* 2009;43:1907-10. DOI 10.1345/aph.1M350

27. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1093-7.

28. Belet N, Ciftci E, Ince E, et al. Caspofungin treatment in two infants with persistent fungaemia due to *Candida lipolytica*. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:559-62. DOI 10.1080/00365540500404052

29. Haase R, Kreft B, Foell J, Kekule AS, Merkel N. Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a preterm infant with severe congenital ichthyosis (Harlequin baby). *Pediatr Dermatol* 2009;26:575-8. DOI 10.1111/j.1525-1470.2009.00989.x



30. Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, Pappas A, Bedard M. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005;25:770-7. DOI 10.1038/sj.jp.7211380
31. Natale F, Castronovo A, Regoli D, De Curtis M, Manzoni P. Successful treatment with caspofungin of refractory *Candida krusei* candidemia in a very low birth weight preterm infant. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:452. DOI 10.1097/INF.0b013e31819d1cf1
32. Filippi L, Poggi C, Gozzini E, Meleleo R, Mirabile L, Fiorini P. Neonatal liver abscesses due to *Candida* infection effectively treated with caspofungin. *Acta Paediatr* 2009;98:906-9. DOI 10.1111/j.1651-2227.2009.01225.x
33. Castagnola E, Franceschi A, Natalizia AR, Mantero E, Tuo P. Combined antifungal therapy for persistent central venous catheter-related candidemia in extremely low birth weight neonates. *J Chemother* 2009;21:234-5.
34. Yalaz M, Akisu M, Hilmioglu S, Calkavur S, Cakmak B, Kultursay N. Successful caspofungin treatment of multidrug resistant *Candida parapsilosis* septicaemia in an extremely low birth weight neonate. *Mycoses* 2006;49:242-5. DOI 10.1111/j.1439-0507.2006.01220.x
35. Manzar S, Kamat M, Pyati S. Caspofungin for refractory candidemia in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:282-3. DOI 10.1097/01.inf.0000200141.46957.7100006454-200603000-00034 [pii]
36. Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, Sano R, Nishikubo T, Takahashi Y. Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatr Int* 2009;51:220-4. DOI 10.1111/j.1442-200X.2008.02726.x
37. Natarajan G, Lulic-Botica M, Aranda JV. Refractory neonatal candidemia and high-dose micafungin pharmacotherapy. *J Perinatol* 2009;29:738-43. DOI 10.1038/jp.2009.75
38. Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:840-2. DOI 10.1097/INF.0b013e3181a0cfd1
39. Young TE, Mangum B. *Neofax* 2009. 22 ed. Ann Arbor, MI: Thomson Reuters, 2009.

The Annals of Pharmacotherapy n 2012 January, Volume 46 theannals.com

KE Caudle et al.

Uso de Equinocandinas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

KE Caudle, AG Inger, DR Butler, y PD Rogers

*Ann Pharmacother* 2011;45:xxxx.

## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК:616.5-007.21-053.31

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ АПЛАЗИИ КОЖИ

*Т.Н. Плеханова\**, *Я.А. Бигма\*\**,  
*В.Л. Белозерова\*\**, *Ю.А. Мозговая\*\**,  
*С.О. Дробич\*\**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»\*,  
КУ «Днепропетровская детская клиническая больница №3 им. проф. В.Ф. Руднева»\*\*  
(г. Днепропетровск, Украина)

**Ключевые слова:** врожденная аплазия кожи, новорожденный ребенок, клинический случай.

**Резюме.** В статье приведен обзор литературы и клинический случай редкого порока – врожденной аплазии кожи. Обсуждены вопросы клинических особенностей заболевания, причин, классификация, подходы к лечению, особенности наблюдения.

#### Вступление

Редкие врожденные заболевания кожи для врачей – неонатологов представляют серьезную диагностическую задачу, решение которой определяет тактику ведения пациента, программу обследования, своевременное и адекватное лечение, позволяет составить прогноз.

Врожденная аплазия кожи (aplasia cutis congenital (ACC) – редкий порок развития, который проявляется дефектами кожи при рождении. Дефекты кожи могут быть множественными или одиночными, различных размеров и очертаний; в зависимости от стадии развития и генеза покрыты пленкой, грануляционной тканью или представлять собой язвенный дефект. Такой полиморфизм объясняется тем, что врожденный дефект кожи формируется у плода на разных сроках гестации в виде буллезного поражения и к моменту рождения ребенка на месте пузыря образуется язва, которая постепенно закрываясь, оставляет после себя рубцовую атрофию. Глубина поражения может распространяться только на эпидермис и верхние слои дермы, в результате чего отмечаются минимальные рубцовые изменения, но дефект может захватывать и глубокие слои дермы, подкожной клетчатки, реже надкостницы, черепа и твердой мозговой оболочки. Локализация возможна на любом участке кожной поверхности, но наиболее часто встречается на волосистой части головы. В большинстве случаев заболевание имеет доброкачественное течение, однако около 15 % врожденной аплазии кожи сочетается с другими пороками развития или синдромами. Обширные поверхности дефекта кожи определяют риск осложнений – присоединение инфекции, кровотечения. Наиболее опасная ло-

кализация – кожа головы, особенно с костным дефектом. При этом возникает высокий риск менингита, тромбоза, кровотечения из сагиттального синуса; летальность может составлять до 20–30% [7,11,14, 18,32,33].

Первое упоминание ACC с локализацией на конечностях новорожденного младенца датировано 1767 годом, с тех пор описаны сотни случаев заболевания. По предварительным оценкам, патология встречается с частотой 2,5–3 случая на 10000 новорожденных детей. Гендерных или расовых особенностей не отмечено [10].

Выдвинуто и обсуждается несколько теорий возникновения ACC – эктодермальная дисплазия, сосудистые аномалии, внутриутробно возникшие ишемические и/или тромботические изменения в коже плода, инфаркты плаценты, сращение кожи плода с амнионом, воздействие тератогенных (медикаментозных и инфекционных факторов), внутриутробные травмы [19,25,29]. Однако частые семейные случаи, ассоциации с другими врожденными аномалиями, обнаружение врожденной аплазии кожи при хромосомных aberrациях, таких например, как трисомия по 13-й паре хромосом, делеции короткого плеча 4-й хромосомы, свидетельствуют в пользу гипотезы о наличии генетического дефекта, проявляющегося на ранней стадии эмбриогенеза. Анализ семейного анамнеза при заболевании подтверждает, что в большинстве случаев возможен аутосомно-доминантный, реже аутосомно-рецессивный тип наследования [5]. Многие авторы настаивают на мультифакториальном характере заболевания [1,5,11,14,30].

В 1986 году Frieden предложил классификацию врожденной аплазии кожи, которая

используется и сегодня. Выделено 9 групп пациентов с различными формами АСС кожи [16].

- Группа 1: АСС без других аномалий. Около 86% одиночные поражения возникают на коже головы. Вокруг дефекта волосяной валик, вторичная алопеция. Такая форма носит спорадический характер или имеет аутосомно-доминантный тип наследования.

- Группа 2: АСС с поражением черепа в сочетании с аномалиями конечностей (синдром Адамса-Оливера, оригинальное описание в 1945 году). Поражения кожи головы, как правило, обширные, а наиболее распространенными пороками развития конечностей является гипоплазия или отсутствие дистальных фаланг. Возможны и другие аномалии – врожденные телеангиоэктазии, гемангиомы, черепно-артериовенозные мальформации, дополнительные соски, шерстистые волосы. Это генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования.

- Группа 3: АСС с врожденными эпидермальными и салными невусами, как правило, прилегающими к дефекту кожи. Некоторые пациенты имеют офтальмологические и неврологические проблемы – эпидермальный невус-синдром, помутнение роговицы, колобомы, эпилептические припадки, задержку умственного развития. Оценивается как спорадическое заболевание.

- Группа 4: АСС волосистой части головы с грубыми эмбриональными пороками развития - менингомиелоцеле, порэнцефалия, лептоменингеальный ангиоматоз, микроцефалия, spina bifida, гастрошизис, пупочная грыжа. Тип наследования обусловлен основным заболеванием.

- Группа 5: АСС ассоциирует с «папирусным» плодом. Обширные симметричные дефекты звездчатой формы, располагающиеся на туловище, но могут затрагивать и конечности в виде полос. Возможно развитие рубцовых контрактур конечностей. До 95% детей от двуплодной монохориальной беременности, с гибелью одного из плодов в течение первого триместра. Этот вариант чрезвычайно редко встречается при одноплодной беременности. Заболевание носит спорадический характер.

- Группа 6: АСС ассоциированное с буллезным эпидермолизом. В 1966 году Барт описал синдром как наследственное заболевание, характеризующееся врожденной аплазией кожи, врожденным буллезным эпидермолизом ( дистрофический вариант) и деформацией

ногтей. Дефекты располагаются, преимущественно, на нижних конечностях. Возможны ассоциированные пороки развития – стеноз или атрезия привратника, двенадцатиперстной кишки, стеноз мочеточников, черепно-лицевые аномалии, дистрофия ногтей. В настоящее время известно, что это не отдельный синдром, а клинические проявления врожденного буллезного эпидермолиза. Наследование в этой группе зависит от конкретного подтипа.

- Группа 7: АСС, локализованной на конечностях, без буллезного эпидермолиза. Обширные участки дефекта кожи, преимущественно на нижних конечностях, хотя возможна локализация на спине и руках. Отмечен семейный характер и вероятность наследования как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типу.

- Группа 8: АСС, обусловленная тератогенным воздействием внутриутробной (вирусы герпеса и ветряной оспы) инфекции и препаратов (метимазол, пропилиптоурацил, гепарины с низким молекулярным весом) .

- Группа 9: АСС, связанная с синдромами. Трисомия 13 (синдром Патау) с большими мембранными дефектами кожи головы; 4p-(Вольфа-Хиршхорна) синдром средней линии с дефектами кожи головы, Setleis синдром с битемпоральной аплазией кожи и аномальными ресницами, Johanson-Blizzard синдром со звездчатыми дефектами кожи головы, синдром oculocerebrocutaneous (Delleman) с аплазией волосистой части головы, ушей, синдром Финлей-Марка, синдром Кабуки и других. Наследование зависит от основного синдрома.

#### Описание клинического случая

Ребенок С., мальчик, от I многоплодной беременности. Угроза прерывания с 5 недель, в 12 недель диагностирована резорбция второго плода. Семейный анамнез не отягощен. Роды в сроке 41 неделя, путем операции кесарева сечения. Масса тела при рождении 3600, длина – 54 см, окружность головы – 36 см, окружность груди – 34 см. При первичном осмотре отмечены дефекты кожи неправильной формы, которые локализовались на боковых поверхностях туловища и на спине (рис. 1).

На участках дефекта визуально отсутствует дерма и подкожная клетчатка, поверхность – полупрозрачная мембрана розового цвета с сосудистой сетью, без признаков воспаления и плазморреи, размерами до 18–10–12 см (рис. 2).

На теменной части головы отмечались участки со сниженным ростом волос и неглубокими светло-розовыми рубцами, такие же рубцы



Рис. 1. Локализация участка врожденной аплазии кожи. Возраст 6 часов

новорожденных. При поступлении состояние средней тяжести, обусловленное изменениями кожи. Интоксикационный синдром отсутствует. Температура в пределах возрастной нормы. Мальчик был активным, хорошо сосал, кормился грудью. Участки аплазии эпителизировались с образованием желтых, местами геморрагических корок (рис 3).



Рис. 3. Участки аплазии кожи обработанных йодобаксом, стадия эпителизации. Возраст 5 суток

Дифференциальный диагноз проводили с травмой в родах, врожденным эпидермолизом, пиогенными процессами.

Результаты параклинических исследований – клинический анализ крови, печеночные и почечные пробы в пределах физиологической нормы, в моче и копроцитогамме возрастные изменения. Маркеры острой TORCH-инфекции и бактериемия не выявлены. При проведении НСГ и УЗИ внутренних органов – пороки развития не обнаружены, при ЭхоКГ выявлена anomальная хорда в полости левого желудочка.

Проводилось симптоматическое лечение, направленное на предупреждение вторичной инфекции и заживление дефекта. В качестве наружной терапии использовали йодсодержа-

были и на задневнутренней поверхности плеч.

В первые 2 часа после рождения ребенка был переведен в отделение патологии

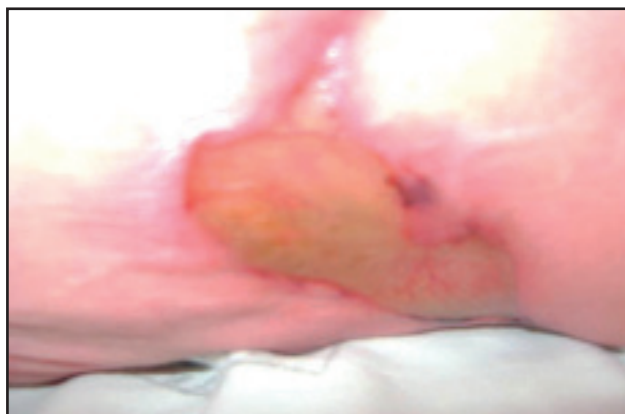


Рис. 2. Поверхность дефекта кожи. Возраст 6 часов

щие растворы (Йодобак) и антибактериальные мази (Левомиколь). Ребенок получал антибактериальную (Тиментин) и противогрибковую (Низорал) терапию.

Выписан домой в возрасте 16-ти суток в удовлетворительном состоянии. Дефекты кожи в стадии рубцевания, без признаков мокнутия и воспаления.

**Диагноз при выписке:** врожденная аплазия кожи туловища (код по МКБ-10-P83 – другие изменения наружных покровов, специфичные для плода и новорождённого).

Рекомендована консультация в медико-генетическом центре.

Катамнестически ребенок осмотрен в возрасте 6 месяцев. Состояние удовлетворительное. Вскармливание смешанное, с введением прикорма. Физическое и психомоторное развитие соответствует возрастным нормам. Клинико-лабораторные проявления анемии легкой степени. Дефекты кожи покрыты рубцами с элементами келлоида разной степени выраженности, подкожная жировая клетчатка в месте рубцов отсутствует, в других местах выражена недостаточно (рис. 4).



Рис. 4. Рубцовые изменения дефекта кожи. Возраст 6 мес.



## Обсуждение

Клинические проявления врожденной аплазии кожи у нашего пациента имели особенности – дефекты кожи носили полиморфный характер: обширные, покрытые полупрозрачной мембраной с сосудистой сетью эрозированные участки, которые локализовались на спине и туловище, а также неглубокие рубцы на теменной поверхности головы и плечах. Течение заболевания носило доброкачественный, неосложненный характер, отмечалась быстрая эпителизация дефектов кожи, отсутствовали инфекционные осложнения.

Вероятной причиной врожденной аплазии кожи у ребенка была резорбция 2-го плода в первом триместре при многоплодной беременности. Обследование не выявило сопутствующих пороков развития и синдромов. В ближайшем анамнезе физическое и психомо-

торное развитие младенца в пределах возрастной нормы. Данный случай, вероятнее всего, является спорадическим, однако показано обязательное консультирование в медико-генетическом центре. Эту форму заболевания можно отнести к 5 группе.

## Выводы

Редкий порок развития - врожденная аплазия кожи является, в первую очередь, клиническим диагнозом. Особенности клинических проявлений АСС, ассоциация с другими пороками развития и синдромами, оценка анамнеза позволяют уточнить причину заболевания, определить прогноз, выбрать оптимальную тактику обследования и наблюдения. Лечение, в большинстве случаев, консервативное и только при обширных дефектах, особенно кожи головы, рекомендуется хирургическая коррекция.

## Литература

1. Abe M. Aplasia cutis congenita after methimazole exposure in utero successfully treated with basic fibroblast growth factor / M. Abe, T. Syuto, Y. Yokoyama // *Int. J. Dermatol.* – 2010. – 49(3). – P. 334–335.
2. Abuelo D. Scalp defects in trisomy 13 / D. Abuelo, M. Feingold // *Clin. Pediatr. (Phila).* – 1969. – 8(7). – P. 416–417.
3. Al-Sawan RM. Truncal aplasia cutis congenita associated with ileal atresia and mesenteric defect / RM. Al-Sawan, AL. Soni, AM. Al-Kobrosly // *Pediatr. Dermatol.* – 1999. – 16(5). – P. 408–409.
4. Bart BJ. Epidermolysis bullosa and congenital localized absence of skin / BJ. Bart // *Arch. Dermatol.* – 1970. – 101(1). – P. 78–81.
5. Baselga E. Familial nonmembranous aplasia cutis of the scalp / E. Baselga, A. Torrelo, BA. Drolet // *Pediatr. Dermatol.* – 2005. – 22(3). – P. 213–217.
6. Beekmans SJ. Tissue expansion for correction of baldness in aplasia cutis congenita / SJ. Beekmans, JP. don Griot, FB. Niessen // *Eur. J. Pediatr.* – 2009. – 168(5). – P. 541–544.
7. Bharti G. Aplasia cutis congenita: clinical management of a rare congenital anomaly / G. Bharti, L. Groves, LR. David // *J. Craniofac. Surg.* – 2011. – 22(1). – P. 159–165.
8. Benjamin LT. Giant aplasia cutis congenita without associated anomalies / LT. Benjamin, AB. Trowers, LA. Schachner // *Pediatr. Dermatol.* – 2004. – 21(2). – P. 150–153.
9. Bigliardi PL. Unilateral aplasia cutis congenita on the leg / PL. Bigliardi, C. Braschler, P. Kuhn // *Pediatr. Dermatol.* – 2004. – 21(4). – P. 454–457.
10. Blunt K. Aplasia cutis congenita: a clinical review and associated defects / K. Blunt, V. Quan, D. Carr // *Neonatal. Netw.* – 1992. – 11(7). – P. 17–27.
11. Burkhead A. A case of extensive aplasia cutis congenita with underlying skull defect and central nervous system malformation: discussion of large skin defects, complications, treatment and outcome / A. Burkhead, G. Poindexter, DS. Morrell // *J. Perinatol.* – 2009. – 29(8). – P. 582–584.
12. Cambiaghi S. Aplasia cutis congenita in surviving co-twins: four unrelated cases / S. Cambiaghi, A. Schiera, L. Tassin // *Pediatr. Dermatol.* – 2001. – 18(6). – P. 511–515.
13. Colon-Fontanez F. Bullous aplasia cutis congenita / F. Colon-Fontanez, S. Fallon Friedlander, R. J. Newbury // *Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – 48.-suppl. 5: S95–S98.
14. Demmel U. Clinical aspects of congenital skin defects. I. Congenital skin defects on the head of the newborn / U. Demmel // *Eur. J. Pediatr.* – 1975. – 121(1). – P. 50.
15. Drolet B. Membranous aplasia cutis with hair collars. Congenital absence of skin or neuroectodermal defect? / B. Drolet, J. Prendiville, J. Golden // *Arch. Dermatol.* – 1995. – 131(12). – P. 1427–1431.
16. Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification / IJ. Frieden // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1986. – 14(4). – P. 646–660.
17. Higginbottom MC. Aplasia cutis congenita: a cutaneous marker of occult spinal dysraphism / MC. Higginbottom, KL. Jones, HE. James // *J. Pediatr.* – 1980. – 96(4). – P. 687–689.
18. Kantor J. Extensive aplasia cutis congenita and the risk of sagittal sinus thrombosis / J. Kantor, AC. Yan, CM Hivnor // *Arch. Dermatol.* – 2005. – 41(5). – P. 554–556.
19. Karg E. Aplasia cutis congenita after methimazole exposure in utero // E. Karg, E. Bereg, L. Gaspar // *Pediatr. Dermatol.* – 2004. – 21(4). – P. 491–494.



20. Kelly BJ. Aplasia cutis congenita of the trunk with fetus papyraceus / BJ Kelly, NJ Samolitis, DL Xie // *Pediatr. Dermatol.* – 2002. – 19(4). – P. 326.
21. Klein RQ. Symmetric aplasia cutis congenita associated with fetus papyraceus: report of two cases / RQ Klein, DM Robinson, CD Lieber // *Pediatr. Dermatol.* – 2011. – 28(4). – P. 467–469.
22. Lane W. Duodenal atresia, biliary atresia, and intestinal infarct in truncal aplasia cutis congenital / W. Lane, K.Zanol // *Pediatr. Dermatol.* – 2000. – 17(4). – P. 290–292.
23. Lam J. SCALP syndrome: sebaceous nevus syndrome, CNS malformations, aplasia cutis congenita, limbal dermoid, and pigmented nevus (giant congenital melanocytic nevus) with neurocutaneous melanosis: a distinct syndromic entity / J. Lam, MA. Dohil, LF. Eichenfield // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – 58(5). – P. 884–888.
24. Lataifeh IM. Aplasia cutis congenita associated with coarctation of the aorta: case report and review of the literature / IM. Lataifeh, WM. Khriesat, EB. Baqain // *Int. J. Dermatol.* – 2009. – 48(11). – P. 1222–1224.
25. Löllgen RM. Aplasia cutis congenita in surviving co-twin after propylthiouracil exposure in utero / RM Löllgen, AM Calza, VM Schwitzgebel // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2011. – 24(3–4). – P. 215.
26. McGoey RR. Adams-Oliver syndrome in siblings with central nervous system findings, epilepsy, and developmental delay: refining the features of a severe autosomal recessive variant / RR. McGoey, Y. Lacassie // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2008. – 146A(4). – P. 488–491.
27. Nagore E. Radius hypoplasia, radial palsy, and aplasia cutis due to amniotic band syndrome / E.Nagore, JM. Sánchez-Motilla, MI. Febrer // *Pediatr. Dermatol.* – 1999. – 16(3). – P. 217–219.
28. Schaffer JV. Symmetric truncal aplasia cutis congenita following multifetal reduction of a sextuplet pregnancy / JV Schaffer, DA Popiolek, SJ Orlow // *J. Pediatr.* – 2008. – 153(6). – P. 860–863.
29. Sharif S. Aplasia cutis congenita and low molecular weight heparin / S. Sharif, CR. Hay, J.Clayton-Smith // *BJOG.* – 2005. – 112(2). – P. 256–258.
30. Starcevic M. A case of extensive aplasia cutis congenita: a conservative approach / M. Starcevic, MP. Sepec, V.Zah // *Pediatr. Dermatol.* – 2010. – 27(5). – P. 540–542.
31. Sugiura T. A case of systemic aplasia cutis congenita: a newly recognized syndrome? / T. Sugiura, M. Kouwaki, S. Kiyosawa // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – 167(4). – P. 409–413.
32. Sybert VP. Aplasia cutis congenita: a report of 12 new families and review of the literature / VP.Sybert // *Pediatr. Dermatol.* – 1985. – 3(1). – P. 1–14.
33. Verhelle NA. Abdominal aplasia cutis congenita: case report and review of the literature / NA.Verhelle, O. Heymans, JP. Deleuze // *J. Pediatr. Surg.* – 2004. – 39(2). – P. 237.
34. Whitley CB. Adams-Oliver syndrome revisited / CB. Whitley, RJ.Gorlin // *Am. J. Med. Genet.* – 1991. – 40(3). – P. 319–326.

#### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВРОДЖЕНОЇ АПЛАЗІЇ ШКІРИ

*Т.М. Плеханова\**, *Я.О. Бігма\*\**,  
*В.Л.Белозерова\*\**, *Ю.О.Мозгова\*\**,  
*С.О.Дробич\*\**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
МОЗ України»\*

КЗ «Дніпропетровська дитяча клінічна  
лікарня №3 ім.проф. В.Ф.Руднева»\*\*  
(м.Дніпропетровськ, Україна)

**Резюме.** У статті подано огляд літератури та опис клінічного випадку рідкісного дефекту – вроджена аплазія шкіри. Обговорені клінічні ознаки захворювання, причини, класифікація, підходи до лікування, особливості спостереження.

**Ключові слова:** вроджена аплазія шкіри, новонароджена дитина, клінічний випадок.

#### CLINICAL CASE OF CONGENITAL APLASIA CUTIS

*T.N Plekhanova\**, *J.A Bigma\*\**,  
*V.L.Belozerova\*\**, *Y.A Mozgova\*\**,  
*S.O.Drobich\*\**

Dnepropetrovsk Medical Academy, Ministry of  
Health of Ukraine \*

Dnepropetrovsk Pediatric Clinical Hospital № 3  
named after prof. V.F.Rudnev " \*\*  
(Dnepropetrovsk,Ukraine)

**Summary.** The article submitted review of the literature and description of a clinical case of the rare defect – congenital aplasia of the skin. Discussed the clinical features of the disease, causes, classification, treatment approaches, particularly surveillance.

**Keywords:** congenital aplasia cutis, a newborn, a clinical case.

*Рецензент:* Професор кафедри педіатрії,  
неонатології та перинатальної медицини  
Буковинського державного  
медичного університету  
д.м.н., професор Годованець Ю.Д.

**ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА ЛІКАРІВ**

УДК:616-053.2+616-053.31:613.278.1/4

**Т.К. Знаменська, Т.В. Куріліна**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
та гінекології НАМН України»  
(м. Київ, Україна)**ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО НАВЧАННЯ  
І ТРЕНІНГУ ПРИ ВПРОВАДЖЕННІ  
МЕТОДУ МАТИ-КЕНГУРУ В ПЕДІАТРИЧНУ  
ПРАКТИКУ****Ключові слова:** метод мати-кенгуру, недоношені новонароджені, навчання та тренінг**Резюме.** За три десятиріччя свого існування метод мати-кенгуру набув статусу безпечного та ефективного методу догляду, який потенційно покращує виживання та наслідки у дітей з низкою масою тіла при народженні. Не дивлячись на чисельні впровадження та зусилля прихильників щодо навчання та тренінгу кенгуру-догляду, у деяких країнах існують труднощі із поширенням та узаконенням методу у родопомічних та педіатричних лікувальних закладах. Активна дискусія різних аспектів впровадження методу мати-кенгуру (КМС) серед міжнародної спільноти "кенгурологів" дозволила окреслити ключові питання, завдання та визначити основні універсальні шляхи для його впровадження в систему охорони здоров'я різних країн.

Членами міжнародної Робочої групи, що була створена на 7-ій Міжнародній конференції з методу мати-кенгуру, був розроблений та запропонований трикутний процес змін, який складається з агентів змін, вибору моделі впровадження та шляху навчання. Розглянуті різні функції агентів змін та різні шляхи ініціації методу. Навчання та тренінг методу мати-кенгуру повинні базуватися на доказових дослідженнях, проводиться відповідно кращим існуючим практикам у освіті та бути придатними до локальних умов.

**Метод мати-кенгуру (КМС)** – метод догляду за новонародженими, який зародився у Колумбії у 1978 році та який базується на тому, що діти, народжені з низкою масою тіла, не повинні бути відділені від їх матерів та родини.

Відповідно до новітнього визначення, метод мати-кенгуру є новою стандартизованою протоковою системою догляду за недоношеними дітьми та народженими із малою масою, яка базується на контакті шкіра-до-шкіри між дитиною та матір'ю. Це концептуально проста, елегантна технологія, у якій роль медичних працівників в основному зводиться до навчання, тренування, запропонування експертного консультування та ретельного моніторингу діад (пар) мати-дитина. Метод не є альтернативним традиційному медичному супроводу новонароджених, але являє собою науково обгрунтовану мультирівневу інтервенцію. На сьогодні існує достатня доказова база щодо можливості та доцільності використання цього методу при виходжуванні дітей з низкою масою тіла при народженні (LBW).

Центральним та есенціальним компонентом методу мати-кенгуру є кенгуру-позиція, яка описується, як положення дитини проміж грудей матері у вертикальному положенні з контактом

шкіра-до-шкіри. За найменшою можливістю екслюзивне грудне вигодовування підтримується як оптимальний вибір годування дитини. Третім компонентом вважається надійний амбулаторний диспансерний догляд після виписки дитини додому або після переведення на II етап виходжування у положенні кенгуру у більш ранні терміни, ніж при звичайному виходжуванні. До повного варіанту кенгуру-догляду відносяться також політика ранньої виписки додому та всебічна психосоціальна підтримка родин.

Теоретично дитина повинна знаходитися у кенгуру-положенні так довго, як це можливо. Якщо КМС триває понад 20 годин на добу, вона називається безперервною, догляд шкіра-до-шкіри по декілька годин на добу – переміжним, переривчастим доглядом.

На сьогодні існує безліч літературних посилань щодо ефектів методу мати-кенгуру на стан недоношеної дитини. Підсумувати їх можна різним чином. Наприклад, за бенефіціями для матері, дитини або шпиталю. Доктор S.Ludington-Hoe із співробітниками пропонують 5 головних категорій:

■ фізіологічні ефекти (покращання фізіологічної адаптації дітей через стабілізацію частоти

серцевих скорочень, дихання, оксигенації, температурного контролю, зменшення нозокоміального інфікування);

- поведінкові ефекти (діти при КМС мають більш зрілу та досконалу модель сну, менше плачуть, доказаний знеболюючий ефект під час різноманітних втручань);

- грудне вигодовування (при кенгуру-догляді раніше починається продукція молока, ексклюзивно грудне вигодовування превалює та більш тривале, краща динаміка збільшення маси тіла та росту);

- психосоціальні ефекти (метод сприяє налагодженню інтерактивного спілкування матері та дитини, допомагає зменшити материнську тривожність та збільшити її впевненість);

- нервово-психічний розвиток (покращує загальний, ментальний та моторний розвиток).

У новому удосконаленому Cochrane огляді порівняно смертність дітей при кенгуру догляді та традиційному виходжуванні. Встановлено зменшення смертності до виписки, 40-41 тижня гестаційного віку та при наступному диспансерному нагляді. Це є важливим для країн, які спрямовані на досягнення основних Цілей Розвитку Тисячоліття. Деякі досягнення при кенгуру-догляді (покращання грудного вигодовування та зменшення частоти інфекційних захворювань) також є важливими для закладів охорони здоров'я через зменшення фінансових витрат. Персональне залучення матері у процес виходжування її дитини є джерелом покращання якості догляду за недоношеними новонародженими. З іншого боку, впровадження КМС у практику неонатальних відділень покращує моральний стан та комунікативність медичного персоналу через зниження навантаження.

Існує декілька гіпотез щодо того, чому метод мати-кенгуру надає стільки позитивного впливу. В основному всі вони зводяться до стимуляції парасимпатичної нервової системи та зменшення стресової відповіді.

### **Експансія методу мати-кенгуру**

Кенгуру-догляд стрімко розповсюджується по всьому світу як у високо-, так і у низько розвинутих країнах через збільшення доказів його позитивного впливу на стан та наслідки у недоношених новонароджених та LBW дітей, а також через розуміння складності фізіологічних процесів та резервних об'ємів відновлення в цій когорті немовлят. Річ не тільки про великі можливості кенгуру-догляду для країн з низьким та середнім рівнем доступу до якісного медичного обслуговування, а про створення дійсно розви-

ваючого оточення та покращання якості життя маленьких пацієнтів.

Протягом останніх двох десятиліть кенгуру-догляд було впроваджено більше ніж у 46 країнах світу, були проведені численні дослідження щодо безпечності, здійсненності, прийнятності та економічності методу за принципами доказової медицини. Не дивлячись на позитивні результати, впровадження КМС було "плямистим" у більшості країн з низькою частотою інтервенції у віддалених від навчальних закладів регіонах.

У багатьох країнах поширювалася стимуляція впровадження КМС, яка починалася з надання загальної інформації, трансформувалася у формальне навчання, а потім - у тренінгові програми. Тренінгові програми презентувалися у різних форматах з підтримкою різноманітними навчальними матеріалами та тренінговими можливостями. Тем не менше, у деяких країнах виникли труднощі з поширенням методу.

Для кращого розуміння існуючих моделей з навчання та тренінгу методу мати-кенгуру у контексті того, де КМС впроваджена найкраще, на 7-ій Міжнародній конференції з методу мати-кенгуру (Швеція, м. Уппсала) у жовтні 2008 року була створена Робоча група з навчання та тренінгу. На цій конференції вперше за останні 15 років було розпочато перегляд навчальних матеріалів з впровадження КМС та якісного його покращання. Матеріали роботи Робочої групи з навчання та тренінгу методу мати-кенгуру було систематизовано після тривалого періоду спілкування між членами групи та іншими ключовими особами, що мають великий досвід впровадження КМС в педіатричну практику у різних країнах, з накопиченням значної кількості матеріалів та точок зору щодо поширення уявлень про найбільш успішні форми навчання, тренінгу та впровадження у різних куточках світу. У діяльності Робочої групи прийняли участь 31 делегат з 18 країн світу.

Наведені у огляді дані надають загальне уявлення про деякі ключові точки та рекомендації для локального та регіонального впровадження КМС.

### **Модель для змін**

Для описання трьох есенціальних компонентів у відношеннях між навчанням та тренінгом з одного боку та впровадженням у практику охорони здоров'я з іншого була сконструйована трикутна модель (рис.1).

Перший компонент моделі включає гравця або агента змін, який грає одну або декілька ролей: провідника (модератора), тренера (інструктора) та водія (методиста, куратора) на різних

стадіях процесу впровадження. Ці агенти змін працюють на різних рівнях системи охорони здоров'я, від індивідуального до головного закладу великого району, регіонального або національного рівня.

Другий компонент відноситься до трьох можливих шляхів впровадження, ранжированих від практичних лікарів до академічного та політичного рівнів.

Третій компонент відноситься до потреби ви-



Рис. 1. Модель взаємовідношень між впровадженням та навчанням й тренінгом

значення моделі навчання та тренінгу у контексті з універсальними аспектами КМС.

**Шляхи впровадження**

Ідентифіковано три шляхи ініціації впровадження практики КМС. Кожен з них має свої унікальні наслідки для навчання та тренінгу (рис.2).

Якщо КМС ще відносно незнайомий метод, найбільш загальним підходом є практичний

шлях. Окремі практичні лікарі або інститутські заклади, що зацікавлені розпочати КМС, опрацьовують окремі форми кенгуру-догляду у відділенні інтенсивної терапії або на інших етапах виходжування. Впровадження методу може відбуватися шляхом постійної або переривчастої КМС та залежить від рівня надання допомоги, наявності обладнання та можливостей фінансування установи.



Рис. 2. Три шляхи ініціації методу мати-кенгуру

Ідеальним є навчання методу у тренінговому центрі, але також є яскраві приклади особистого навчання шляхом вивчення літератури та відеоматеріалів. Як тільки починають надходити перші локальні звіти щодо можливості та ефективності кенгуру-догляду та відбуваються більш систематичні обговорення методу у закладах

системі охорони здоров'я, процес впровадження стає очевидним. Це надає можливість переходу на політичну сходику, з якої навчання і тренінг плануються на регіональному та національному рівнях і робляться систематичні зусилля по переносу КМС тренінгів безпосередньо до працівників кожної географічної області країни.



Перші кроки на політичному шляху впровадження досягаються через вирішення у відділах органів охорони здоров'я питання – чи відбувається це інвестування у підходящий час? Слід врахувати, що для початкового тренінгу достатньої кількості медичних працівників необхідні гроші та людські ресурси. Високий ступінь децентралізації акушерської служби з різними закладами управління охороною здоров'я інколи може утруднювати прийняття правильного одностайного рішення. Створення єдиної мережі перинатальних центрів відповідно до ініціативи Президента і Національного проекту «Нове життя. Нова якість охорони здоров'я материнства та дитинства» надає унікальну можливість дисемінації методу мати-кенгуру у родопомічних закладах України як стандартизованої протокольної технології догляду за недоношеними новонародженими.

Академічний шлях впровадження знаходиться між практичним та політичним шляхами, коли заклади з навченим персоналом стають майстер-центрами для навчання та тренінгу з доступом як для практичних лікарів, так і для менеджерів охорони здоров'я. Академічні програми часто пов'язані із дослідженнями, за результатами яких в тренінгові програми включаються нові дані. Майстер-класи можуть відігравати важливу роль у організації кенгуру-осередків у регіоні та у створенні локально важливих та відповідних умовам протоколів лікування.

Всі три шляхи впровадження повинні підкріплюватися мультидисциплінарним підходом. Якісне покращання медичного супроводу дітей, народжених передчасно, як наслідок ініціації методу мати-кенгуру в науково-практичних закладах є важливим аргументом на користь затвердження КМС як національної політики неонатального догляду.

### **Моделі навчання**

Як і у випадку з шляхами впровадженням КМС, у навчанні немає моделі уніфікованого типу. Учасниками Робочої групи визначено, що вибір моделі впровадження потребує великої гнучкості й індивідуалізації та повинний відповідати доступним технологіям і ресурсам в особливих окремих умовах (таб.1).

В результаті аналізу всесвітнього досвіду були окреслені основні аспекти для міркування про плани навчання, склад тренерів та лекторів, визначення підходів, формату та опцій для виконання навчальних та тренінгових програм:

- Хто є слухачами?
- Як довго триматиме курс тренінгу?

- Що повинно входити у структуру та рамки курсу?

- Які принципи для розвитку програми повинні бути закладені у навчальний курс?

- Який зміст програми?

- Хто діє як лектор, тренер та методист (куратор)?

- Які матеріали тренінгу та засоби повинні бути використані?

- Як оцінюватимуться результати тренінг та навчання?

Універсальні деталі КМС, які повинні бути частиною змісту навчальних програм, представлені у рекомендації ВООЗ. Вони включають загальну інформацію, вимоги для медичних установ, інформацію, яка повинна доводитися до матері та родини, критерії ініціації та тривалості КМС, відповідальність кенгуру-провайдерів, описання компонентів методу (кенгуру-позиція, грудне вигодовування, рання виписка, організація диспансерного нагляду), створення доброзичливого до родини середовища у відділеннях інтенсивної терапії, психосоціальні питання. Слід наголосити на необхідності обговорення хибних уявлень про те, що тільки інкубатор є стандартом догляду або, що КМС є панацеєю при виходженні недоношених дітей.

Навчальні можливості, які можуть бути використані при КМС впровадженні на індивідуальному рівні та на рівні закладу, включають клінічні навчальні підходи у ліжка пацієнта, регулярні зустрічі, журнальний клуб та багато інших цікавих типів активності (таб.2).

### **Ініціація впровадження КМС**

#### **викликає процес змін**

Любе навчання та тренінг методу мати-кенгуру викликає, окрім того, готовність учасників до розуміння процесу змін та уміння використання їх відповідно до моделей імплементації. Di Clemente C.C., Prochaska J.O. із співавторами (1995) запропоновано модель "Стадії змін", яка запланована на вироблення змін поведінки і у наступному накладена на організаційні зміни. Ідентифіковані наступні стадії: передміркування (ігнорування), міркування (вивчення), приготування (планування), дії (робота), збереження (звичка), повторення (імплементаційне занурення) та завершальний драйв впровадження (успіх, досягнення стійкої практики).

#### **Агенти змін**

Для рольових гравців ідентифіковано три різних типи функцій у процесі впровадження – провідник, тренер, водій. Ідеально, щоб



Таблиця 1

## Основні аспекти планування тренінгових та навчальних програм

Аспекти	Предмет вибору
Аудиторія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мультидисциплінарна команда – штат закладу, менеджери (директор, начмед, старші медичні сестри), вузькі фахівці</li> <li>• Акушерський та неонатальний штат – більш короткі курси та оновлюючі курси</li> <li>• Працівники сфер превентивної, соціальної медицини, служба невідкладної допомоги</li> <li>• Професійні організації та їх члени</li> <li>• Тренінг бакалаврів та післядипломний курс для медсестер, акушерок, інтернів з педіатрії, неонатології, акушерства та сімейної медицини</li> <li>• Тренінги для студентів всіх груп фахівців</li> <li>• Курси для родин у клубах підтримки</li> </ul>
Час	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тривалі та короткі курси тренінгу в залежності від мети</li> <li>• Межі: від 1 місяця для всебічного навчання до 2 тижнів для деяких аспектів КМС, або 1 година для демонстрації позиції</li> </ul>
Коштовність	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низько коштовні vs більш коштовних програм, залежно від масштабу покриття</li> <li>• Встановлення об'ємів витрат грошей при яких демонстрація буде найбільш ефективною</li> </ul>
Планування: 1. структура та витрати	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначаються відповідно до рівня досвіду та кваліфікації</li> <li>• Інтегрується у інші навчальні програми (неонатологія, догляд за низько ваговими дітьми, грудного вигодовування та ін.)</li> <li>• Самостійний КМС модуль або курс</li> <li>• Інтеграція у інші типи тренінгів у країні (планування сім'ї, імунізація тощо)</li> </ul>
2. принципи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відповідно до поширених найкращих освітніх практик</li> <li>• Навчальні підходи: <ul style="list-style-type: none"> <li>- вміст обирається відповідно до бажаних результатів</li> <li>- інтерактивні підходи - уникати механічного зубріння та тільки лекційного матеріалу</li> <li>- брати до уваги індивідуальний освітній стиль</li> <li>- "бачимо одного, готуємо одного, навчаємо всіх" – виконуємо демонстрацію, практику, демонструємо іншим</li> <li>- обирати період моніторингу нових тренерів на новій навчальній моделі</li> </ul> </li> <li>• Вибір вмісту-зразку: <ul style="list-style-type: none"> <li>- включає актуальні принципи розвиваючого догляду</li> <li>- годування дітей: відповідно до принципу "Лікарня, доброзичлива до дитини" та міжнародним кодексом з маркетингу заміників грудного молока</li> </ul> </li> </ul>
3. вміст	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Різні комбінації теорії та практики – найбільш часто визначаються аудиторією (інколи потребується більше практичних занять, інші переконуються через теоретичне викладання)</li> <li>• Менеджмент впровадження КМС, особливо там, де метод не практикувався</li> <li>• Основні положення: КМС повинно розпочинатися так швидко, як можливо, так тривало, як це можливо та так часто, як можливо</li> </ul>
Тип передачі (програми підвищення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дистанційне та електронне вивчення vs один-на-один</li> <li>• Тренування тренерів (каскадна модель)</li> <li>• Тренінг на місці vs тренінгу у центрах майстерності</li> <li>• Навчання для найближчих сусідів</li> <li>• Додаткові тренінги, з або без постійної підтримки протягом певного часу</li> <li>• Мас-медіа кампанії для створення атмосфери сприйняття (газети та інші друковані матеріали, радіо, ТВ, Інтернет)</li> </ul>
Тренери, лектори, помічники	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кваліфіковані та досвідчені інструктори</li> <li>• Майстер-інструктори, що мають досвід у КМС</li> <li>• Візити локальних та міжнародних експертів на місце у країну або надання дистанційної підтримки (через електронну пошту, телефон, відеоконференції)</li> </ul>
Тренінгові посібники та матеріали	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дуже фундаментальні і всебічні (вичерпні)</li> <li>• Посібники з неонатального або перинатального догляду з включеним модулем КМС</li> <li>• Методичні рекомендації (генеріки) подібні до таких, як практичні рекомендації ВООЗ, посібник для догляду у суспільстві, посібники для матері та дитини</li> <li>• Специфічні державні рекомендації, тренінгові модулі та семінари на локальних мовах</li> <li>• Посібники для інструкторів та учасників тренінгу</li> <li>• Інструменти моніторингу за якістю методу</li> <li>• Доступні для завантаження матеріали на веб-сайтах (посібники, фото, історії, обговорення проблем, вивчення випадків тощо)</li> <li>• Відео-DVD (особливо адаптовані до локальних умов)</li> <li>• Досвід батьків для медичних працівників та інших родин</li> <li>• Інструменти пропаганди для уряду та міністерств, рішення проблем, менеджери, батьки, страхові агентства, спонсори</li> <li>• Брошури, листівка, книги для населення</li> </ul>
Оцінка навчання та тренінгу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Досягнення визначених та описаних наслідків та завдань</li> <li>• Компетентність учасника: <ul style="list-style-type: none"> <li>- письмові та усні тести (включаючи багато вибірково питання)</li> <li>- пре- та пост-тести</li> <li>- демонстрація практичних навичок</li> <li>- огляд практики (може включати індикатори якості КМС)</li> </ul> </li> <li>• Список очікувань учасників</li> <li>• Рівень учасників (питальники)</li> <li>• Задоволення учасників (питальники, обговорення у осередках, групові ігри)</li> </ul>

Таблиця 2

## Таксономія когнітивної поведінки

Розклад зборів	Симуляція
Журнальні клуби	Демонстрація
Виставки	Зразок та пояснення
Платні обходи	Обговорення зміни посад, оцінка робочих відомостей
Маленькі довідники для передачі повноважень медсестер та лікарів (зміна змін)	Оцінка та зворотній зв'язок (дискусії щодо смертності та захворюваності)
Моніторинг клінічної практики через демонстрацію та практичні заняття на симуляторах та тренінги, засновані на майстерності	Повторення ключових посилань
Навчання біля ліжка	Огляд видань з останніми доказами
Навчання один на один	Навчальні бюлетені-дошки
Дискусії у маленьких групах	Презентації
Короткі годинні навчальні сесії	DVD-фільми
Громадський нагляд	Вивчення випадків

неперервне спілкування між цими групами людей (або особистостями) було видимим для стороннього спостерігача. Провідник відповідає за відправну початкову ініціативу, підтримує тренінг та надає рекомендації щодо процесу впровадження. Лектор (тренер) підтримує зусилля провідника у поширенні посилань різними шляхами для слухачів з різними цілями. Водіями (методистами) є всі медичні працівники, хто забезпечує кенгуру-догляд через свою щоденну діяльність та лишається експертом протягом тривалого часу.

**Провідники** – особи, які ведуть мультидисциплінарну команду. Не дивлячись на те, які шляхи впровадження є точками відправлення у країні або у окремому закладі, передумовою успішного впровадження методу є наявність відданих активних агентів змін, що є «чемпіонами» у своїй діяльності. Такі агенти змін є професійними експертами або локальними тренерами. Крім знань про ефективність, практику та вимоги до КМС, для «чемпіонів» розроблено додаткові рекомендації:

- заглиблення у докази на практиці щодо ефективності КМС
- отримання експертизи щодо можливого економічного ефекту, специфічного для їх регіону (наприклад, коштовність одного дня у палаті інтенсивної терапії проти скороченого перебування через впровадження КМС)
- концептуалізація центрального положення дитини: проведення гуманізованої допомоги коли немовля стає реальною особою для дорослих, включаючи матерів, батьків, медичних сестер та іншого штату
- розпізнавання потреб для інших чемпіонів або підтримуючих агентів з метою створення ін-

формованих, чутливих гравців всупереч опору та негативному ставленню серед медичних працівників

- внески у національні та локальні протоколи та практику
- міркування над Декларацією Об'єднаних Націй про Права Дитини та Цілями Розвитку Тисячоліття.

У випадку успішного впровадження КМС, індивідуальним провідникам може допомагати мультидисциплінарна команда – іншими словами, програма не руйнується, коли особи-ентузіасти припиняють діяльність. Однією з рекомендацій для розвитку такої команди є тренінг ядра мультидисциплінарної команди для країни, регіону, області або закладу. У деяких країнах педіатри, медичні сестри та психологи формують ядро такої команди, у інших – важливу роль відіграють суміжні професіонали – нутриціологи, дієтологи, відповідаючи за ініціативу «Лікарня, доброзичлива для дитини», фізіотерапевти, логопеди та соціальні працівники. Основною проблемою організації внутрішнього фахового тренінгу у системі охорони здоров'я є ідентифікація правильної людини, здібної діяти як провідник. У випадку з кенгуру-доглядом правильна особа для ініціального тренінгу – це особа, що переконана у важливості КМС і знаходиться на позиції керівника у прийнятті рішень, який може діяти, як провідник для всієї команди.

Лектори, тренери та помічники. У додаток до відповідної людини для орієнтації на КМС потрібні ще вірні лектори та тренери. З того часу, як КМС з'явилася як найпростіший метод, вона розвилася і стала набагато складнішою, ніж казалось спочатку і потребує значних ментальних змін медичних працівників, які потребують пла-

нування, тренінг та оцінювання. Окрім наявних посилань, лектори та тренери повинні мати власний досвід щодо проведення КМС і бути здатними поширити його на різних рівнях надання медичної допомоги. Членами Робочої групи зауважено, що початкові інструктори повинні бути кваліфікованими міжнародними або локальними тренерами. Відповідно до одного з посібників з КМС, недосвідчений або некваліфікований тренер ніколи не залучається до тренінгу. Інструкторами є «лікарі, медичні сестри або акушерки, що провели багато років у навчанні КМС матерів» або «освічені кваліфіковані інструктори, яким викладали такі інструктори та які коректно та повністю розуміють метод».

«Чемпіони» (переможці) та ті, що чинять опір. Впроваджувачами є не тільки працівники, що проводять тренінги, але й всі медичні працівники неонатального оточення. Орієнтація штату – подібно до ініціативи «Лікарня, доброзичлива до дитини» – допомагає із здобуттям кенгуру-політики для закладу. Ротація штату також є фактором, що впливає на тривалість КМС практики, навчання і тренінг. Тривала «придатність» тренерів КМС також може бути визначена, як частина всіх навчальних та тренінгових планів на різних рівнях системи охорони здоров'я.

Реальний та ідеальний світи рідко співпадають, тому практично завжди спостерігається опір змінам при впровадженні нових практик. Деякі найбільш загальні форми опору, які визначені членами Робочої групи, є: скептицизм стосовно ефектів КМС, небажання змінювати існуючі накази, пов'язані із просторами у відділенні, штатним розподілом, візитами родини та іншою закріпленою політикою у неонатальному догляді, неприйняття додаткової консультативної роботи для штату та додаткові витрати, страх щодо безпеки дітей, якщо більша частина відповідальності при догляді буде покладена на матір та інших членів родини. Відповідно до аналізу перепон у впровадженні встановлено, що медичні працівники часто скептично налаштовані на впровадження методу мати-кенгуру через сприйняття його як технології нижчого рівня. Також важливо враховувати ієрархічні владні відношення, які існують серед різних фахів та які можуть утруднювати впровадження, навчання та тренінг КМС. Крім того, організація медичної допомоги у різних закладах відрізняється, тому плани впровадження часто повинні бути адаптовані до локальних умов.

Позитивне оточення для впровадження повинно створюватися «чемпіонами», наприклад, через створення кампанії ентузіастів, які роз-

повсюджують досвід як частку повсякденного догляду, використовуючи приклади батьків з успішним досвідом КМС. Через таку позицію впровадження може проходити повільно, тому повторення важливих або ключових посилань вважається есенціальним. Накопичення даних доброї якості, що показують результати кенгуру-догляду на практиці вважається невід'ємною частиною процесу змін. Слід також відмітити, що результати пілотного і/або оціночного введення КМС у практику повинні бути модифіковані та удосконалені перед впровадженням у політику закладу або перед переходом на вищий рівень. Послідовний процес може підвищити сприйняття нової практики та зменшити резистентність.

**Перехід на вищий рівень** – політичний шлях та навчання й тренінг. Коли країна обирає політику наближення до впровадження КМС, слід розглянути декілька додаткових аспектів. Впровадження повинно еволюціонувати з низу вгору, зверху вниз, або як комбінація двох підходів. У деяких країнах впровадження починається з окремих закладів охорони здоров'я, які у подальшому слугуватимуть центрами навчання та тренінгу, можливо, з поступовим розростанням на інші заклади. У інших – поширення йде відповідно до наказів національного, провінціального або регіонарного органів охорони здоров'я. Навчання та тренінг мають основну роль у всіх імплементаційних процесах.

Поступове введення КМС, що підтримується відповідними освітніми стратегіями, може призвести до широкого сприйняття методу, супроводжується меншою резистентністю та кращими результатами впровадження. Деякі країни не мають політичної або урядової підтримки впровадження КМС. Коли метод не визнаний політичними діячами як корисна та зберігаюча кошти інтервенція, зусилля з впровадження фрагментарні та вимагають координації.

З іншого боку, сильна та віддана національна команда визнаних особистостей, що працює в унісон з професійними міжнародними інструкторами, полегшує поширення КМС. Рекомендується створення національного мультидисциплінарного комітету з ключових гравців різних фахів, що мають певні адміністративні та керуючі функції, для організації та контролю впровадження методу на різних рівнях. Колумбія була першою країною, що створила мультидисциплінарну команду з педіатрів, епідеміологів, медсестер, помічників медсестер, психологів та юристів під час створення Фонду кенгуру у 1994 році. Фінляндія, Швеція, Норвегія, Нідерланди, Данія – країни з успішним інтегруванням

кенгуру-догляду у практику завдяки діяльності таких комітетів.

Ініціація впровадження кенгуру-догляду у діяльність великих лікарень (академічних клінік) з подальшим перетворенням їх у національні майстер-центри у країнах або регіонах, де КМС ще не практикувалася, вважається першим можливим кроком впровадження (рис2). Пропозиція стосовно таких центрів включає сертифікацію відділень інтенсивної терапії відповідно до уніфікованих критеріїв та сертифікацію окремих працівників відділення. Автономність таких майстер-центрів як тренінг-закладів значно залежить від продовження фінансування, яке в ідеалі повинно бути включено до бюджету.

При довготривалих навчальних планах з політичною моделлю впровадження доцільно розглянути такий мінімум питань:

Якого роду гласна або широкомасштабна інформаційна кампанія буде корисною?

Хто буде включений у розвиток програми з навчання та тренінгу кенгуру методу?

Що буде представлено у центрі, а що буде опрацьовано через стажування та/або навчання на місці?

Які тренінгові матеріали повинні бути обрані та створені? Що оцінено як оптимальний тип тренінгових матеріалів для кожного особливого оточення?

Які бюджетні резерви створюватимуться для навчання та тренінгу?

Як та де будуть тренуватися люди?

Який професійний склад стажерів потребуватиметься для кожного закладу?

Що можуть очікувати стажери на початковому рівні тренування (протоколи або стандарти процедур, тренінгові програми в своєму власному закладі, наочні матеріали, першоджерела, комп'ютерні програми та тести)?

Яку активність з моніторингу, оцінювання та якості впровадження кенгуру-догляду можна очікувати від закладу?

Як може навчання та тренінг у центрі вплинути на формування національної політики по від-

ношенню до КМС?

Яким чином включити модуль КМС у програми для студентів та у післядипломну освіту медичних працівників?

### Подальші рекомендації

Самі по собі навчання та тренінг недостатні для проведення успішного впровадження КМС. Вони повинні супроводжуватися достатньою сенситивністю та створенням усвідомлення важливості КМС, які розвиваються "чемпіонами" в складі активної мультидисциплінарної команди, вірним прикладом, постійною підтримкою керівництва та органами управління охороною здоров'я, відповідною національною політикою і рекомендаціями (наказами).

Незважаючи на універсальні аспекти КМС, країни та заклади можуть створювати навчальні програми іншими способами, обираючи доречні до локальних умов новітні педагогічно-освітні підходи. Навчання та тренінг повинні бути базовані на доказовій основі наукових досліджень та супроводжені відповідними існуючими кращими практиками.

Раніше фокус у навчанні новим методам був сконцентрований на клінічній практиці та лікарняній організації. Досвід багатьох країн довів, що впровадження нових інтервенцій у систему охорони здоров'я ефективно відбувається через використання ретельно обдуманих освітніх пакетів, комбінованих з очними зустрічами з фахівцями на місці або у майстер-центрах.

В подальшому у міжнародному масштабі планується вирішення двох важливих проблем у сфері навчання і тренінгу кенгуру-догляду:

- розвиток міжнародної віртуальної мережі кенгуру майстер-центрів з місцем для практичного та теоретичного обміну та зміцнення кенгуру методу.

- проектування інноваційних навчальних стратегій для посилення неефективних варіантів КМС або тих, що тільки подібні до кенгуру-догляду, але застосовувалися через стрімкий розвиток методу.

### Література

1. Bergh A-M, Pattinson RC. The development of a conceptual tool for the implementation of kangaroo mother care // Acta Paediatr. – 2003. – Vol. 92(6). – PP. 709–714.
2. Bergh A-M., Van Rooyen E., Pattinson R.C. 'On-site' versus 'off-site' facilitation: a randomised trial of outreach strategies for scaling up kangaroo mother care//Human Resources for Health. – 2008. – Vol.6. PP. 13–19.
3. Bergman J. Hold your Prem. A Workbook on Skin-to-skin Contact for Parents of Premature Babies.-Cape Town: New Voices Publishing, 2010.
4. Charpak N., Ruiz-Pela J.G. Resistance to implementing kangaroo mother care in developing countries, and proposed solutions//Acta Paediatr. – 2006. – Vol. 95. – PP. 529–534.
5. Conde-Agudelo A., Belizán J.M., Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants//Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – Issue 3. – Art. No.: CD002771.[http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002771.pub2]
6. Di Clemente C.C., Prochaska J.O. An empirical typology of subjects within stage of change//Addict Behav.-



1995. – Vol. 20(3). – PP. 299–320.

7. Earlier versus later continuous kangaroo mother care (KMC) for stable low-birth-weight infants: a randomized controlled trial/Shuko Nagai S, Andrianarimanana D, Rabesandratana NH, Yonemoto N, Nakayama T, Mori R. //Acta Paediatr. – 2010. – Vol. 99. – PP. 827–835.

8. Hake-Brooks S.J., Anderson G.C. Kangaroo care and breastfeeding of mother-preterm infant dyads 0-18 months: a randomized, controlled trial//Neonatal Netw. – 2008. – Vol. 27(3). – PP. 156–159.

9. Implementation of kangaroo mother care: A randomised trial of two outreach strategies/ Pattinson R.C., Arsallo I., Bergh A-M, Malan A.F., Patrick M, Pattinson R.C., Phillips N. //Acta Paediatr. – 2005. – Vol.94(7). – PP. 924–927.

10. Ludington-Hoe S.M., Morgan K., Abouelfetoh A. National evidence-based guidelines for Kangaroo Care with preterm infants > 30 weeks postmenstrual age//Adv Neonatal Care. – 2008. – Vol. 8(3 Suppl). – PP. 3–23.

11. Measuring implementation progress in kangaroo mother care/Bergh A-M, Arsallo I., Malan A.F., Patrick M., Pattinson R.C., Phillips N. // Acta Paediatr. – 2005. – Vol. 94(8). – PP. 1102–1108.

12. Nyqvist K.H., Anderson C.G., Bergman N., et al. State of the art and recommendations: Kangaroo mother care: application in a high-tech environment// Acta Paediatr. – 2010. – Vol. 99. – PP. 812–819.

13. Nyqvist K.H., Anderson C.G., Bergman N., et al. Towards universal Kangaroo Mother Care: recommendations and report from the First European conference and Seventh International Workshop on Kangaroo Mother Care//Acta Paediatr. – 2010. – Vol. 99. – PP. 820–826.

14. United Nations. We can end poverty: 2015 Millennium Development Goals; undated. <http://www.un.org/millenniumgoals/> (accessed 22 February 2011).

15. World Health Organization. Kangaroo Mother Care: A Practical Guide. Geneva: WHO, Department of Reproductive Health and Research, 2003.

### ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ОБУЧЕНИЮ И ТРЕНИНГУ ПРИ ВНЕДРЕНИИ МЕТОДА МАМА-КЕНГУРУ В ПЕДИАТРИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

*Т.К Знаменская., Т.В. Курилина*

ДУ «Институт педиатрии, акушерства  
и гинекологии НАМН Украины»  
(г. Киев, Украина)

**Резюме.** За последние три десятилетия своего существования метод мама-кенгуру приобрел статус безопасного и эффективного метода ухода, который потенциально улучшает выживание и исходы у детей с низкой массой тела при рождении. Несмотря на многочисленные внедрения и усилия приверженцев метода по обучению и тренингу, в некоторых странах существуют трудности с расширением и узакониванием метода в родовспомогательных и педиатрических лечебных учреждениях. Активная дискуссия различных проблем метода мама-кенгуру (KMC) среди международного сообщества "кенгурологов" позволила очертить ключевые вопросы, задачи и определить основные универсальные пути для его внедрения в системы здравоохранения различных стран.

Членами международной Рабочей группы, которая была создана на 7-ой Международной конференции по методу мама-кенгуру, был разработан и предложен треугольный процесс изменений, состоящий из агентов изменений, выбора модели внедрения и пути обучения. Рассмотрены различные функции агентов изменений и разные пути инициации метода. Обучение и тренинг методу мама-кенгуру должны базироваться на доказательных исследованиях, проводиться соответственно лучшим существующим практикам в образовании и быть пригодными для локальных условий.

**Ключевые слова:** метод мама-кенгуру, недоношенные новорожденные, обучение и тренинг.

### THE MAIN APPROACH IN THE EDUCATION AND THE TRAINING IN IMPLEMENTATION'S PROCESS OF KANGAROO MOTHER CARE IN PEDIATRICIAN PRACTICE

*T. Znamenska, T. Kurilina*

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology  
NAMS of Ukraine  
(Kiev, Ukraine)

**Summary.** During the last three decades, kangaroo mother care (KMC) has been established as a safe and effective method of infant care which potentially improves the survival & consequences of low-birth-weight newborns. Despite many implementations, education and training efforts, some countries find it difficult to increase their coverage of KMC and still struggle to get KMC institutionalized in maternity and pediatrician institutions. Active discussion of implementation's problems in "kangarooologist" society makes it possible to outline key-questions, targets and to detect principal universal ways of its implementation in health care of different countries.

A triangular change process which included change agents and the choice of the way of implementation and educational models was proposed by members of the Working group which was created on the 7th International conference on KMC. The different functions for change agents and different pathways for initiating KMC were discussed. Education and training in KMC should be based on the evidence produced by research, conducted according to current best practice in education and locally applicable.

**Keywords:** kangaroo mother care, preterm newborns, education & training.



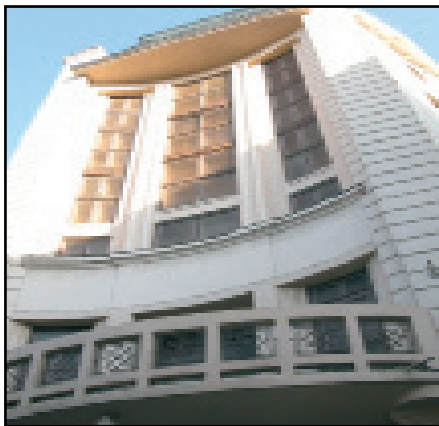
## НОВИНИ НАУКОВОГО ЖИТТЯ

*О.А. Андрісць, О.М. Юзько,  
А.М. Бербець*

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

25–26 жовтня 2012 року в Буковинському державному медичному університеті відбувся науковий симпозіум з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді», організаторами якого стали Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Буковинський державний медичний університет (кафедра акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології та кафедра акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти), Головне управління охорони здоров'я Чернівецької ОДА та Асоціація акушерів-гінекологів України.

У роботі симпозіуму взяли участь понад 200 провідних науковців та лікарів України та країн близького зарубіжжя. Ошатна зала палацу «Академічний» гостинно розчинила двері перед учасниками поважного зібрання.



Палац Академічний.

Відкрив роботу форуму ректор Буковинського державного медичного університету, професор **Тарас Бойчук**, який побажав учасникам симпозіуму плідної роботи.

З вітальними словами також виступили Ігор Шкробанець, директор Департаменту охорони здоров'я та цивільного захисту населення Чернівецької обласної державної адміністрації, професор Борис Венцківський, завідувач кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, професор Ірина Вовк, президент Української асоціації дитячих гінекологів України, профе-

### НАУКОВИЙ СИМПОЗИУМ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я МОЛОДІ»

сор Валентин Фріпту, головний акушер-гінеколог Республіки Молдова.



Президія конференції. Вступне слово ректора БДМУ, д.м.н., професора Бойчука Т.М.



Д.м.н. Шкробанець І.Д.



Д.м.н., професор Венцківський Б.М.



Д.м.н., професор Фріпту В.Г.(м.Кишинів, Молдова)

Упродовж наукового форуму учасники обговорили актуальні питання акушерства та гінекології, зокрема, проблеми гінекології дитячого віку та ювенільного акушерства, оптимізації шляхів подолання безпліддя. Також були обговорені питання щодо сучасних напрямків діагностики та лікування акушерської та гінекологічної патології.

Робота симпозиуму проходила в рамках пленарних засідань, а також засідань секцій. З програмною доповіддю «Акушерський сепсис» роботу пленарних засідань відкрив завідувач кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, професор **Борис Венцківський**. Державну установу «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України» репрезентували, зокрема, професори **Василь Подольський** та **Ірина Вовк**, які переказали вітання від директора ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», академіка **Юрія Антипкіна**, а також доцент **Олег Ревенько**, що представив на розгляд учасників зібрання працю «Аборти в Україні: медичні та етичні проблеми». Від імені спільноти акушерів-гінекологів Молдови виступив професор **Валентин Фріпту** з доповіддю «Особливості сексуально-репродуктивного здоров'я молоді Республіки Молдова». Значний інтерес учасників зібрання викликали доповіді професорів **Ірини Вовк** (м.Київ) «Функціональні кістки яєчників – сучасна діагностика і тактика лікування», **Василя Подольського** (м.Київ) «Запальні захворювання статевих органів у молодих жінок», **Світлани Жук** (м.Київ) «Проблема невиношування вагітності в сучасному акушерстві», **Ольги Грищенко** (м.Харків) «Вплив недиференційованої дисплазії сполучної тканини на репродуктивний потенціал», **Ірини Венцківської** (м.Київ)

«Стрес-індуковані порушення репродуктивної та сексуальної функції жінки», **Володимира Медвідя** (м.Київ) «Вагітність-асоційована патологія», **Тетяни Авраменко** (м.Київ) «Перинатальна охорона плоду при цукровому діабеті», **Володимира Астахова** (м.Донецьк) «Девіантне материнство», **Валентина Потапова** (м.Дніпропетровськ) «Супресивна терапія лейоміому матки», **Оксани Макаручук** (м.Івано-Франківськ) «Вибір терміну і методів розродження при багатоплодовій вагітності», **Алли Бойчук** (м.Тернопіль) «Ендотеліальна дисфункція при порушеннях у системі «мати-плацента-плід»», **Світлани Геряк** (м. Тернопіль) «Патогенетичні аспекти лікування при загрозі переривання вагітності в ранніх термінах». Не менш цікавими були також і інші доповіді. За програмою симпозиуму відбулися засідання секцій «Актуальні питання акушерства», «Оптимізація шляхів подолання безпліддя», «Сучасні напрямки діагностики та лікування гінекологічної патології», «Проблеми гінекології дитячого віку та ювенільне акушерство».

Крім того, 26 жовтня 2012 року в рамках симпозиуму пройшла конференція Української асоціації лікарів дитячої та підліткової гінекології, за результатами якої президентом асоціації було обрано професора Ірину Вовк, віце-президентом – професора Оксану Андрієць, членами Правління асоціації – Т.Ф. Тарчук, І.О. Тучкіну, Г.М. Абабкову, С.О. Левенець, Ю.П. Вдовиченк т, М.Ю. Сергієнко.



Д.м.н., професор Вовк І.Б.

Трансляція пленарних засідань симпозиуму відбувалась в мережі Інтернет на сайті Буковинського державного медичного університету. Завдяки Інтернет-технологіям стала можливою дистанційна участь у роботі форуму Заслуженого діяча науки Російської федерації, завідувача кафедри акушерства та гінекології з курсом перинатології Російського університету дружби народів, професора **Віктора Радзінського**, який, перебуваючи

в м. Москва, прочитав доповідь «Репродуктивне здоров'я нації в Росії – нові реалії». Загальна кількість відвідувачів онлайн-трансляції, за оцінками системних адміністраторів Буковинського державного медичного університету, була не меншою як півтори тисячі осіб. Географія країн, з яких заходили відвідувачі Інтернет-трансляції, була дуже широкою і включала Україну, Росію, Молдову, Польщу, Білорусь, Румунію, Канаду, Іспанію, Італію, США та інші країни.

Учасники форуму відзначили його високий науковий та організаційний рівень. Доповіді та виступи супроводжувались жвавою

дискусією. Водночас, симпозіум відбувався в надзвичайно теплій та доброзичливій атмосфері.

Висловлюємо сподівання, що проведення Наукового симпозіуму «Репродуктивне здоров'я молоді» в м. Чернівцях стане традиційним.

Матеріали деяких виступів, що були люб'язно надані доповідачами, доступні для ознайомлення на сайті кафедри акушерства та гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинського державного медичного університету за адресою <http://ag1.bsmu.edu.ua>.

**ЮВІЛЕЇ**

**КИРЕЕВ СЕМЁН СЕМЁНОВИЧ**  
ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР,  
ДИРЕКТОР ЦЕНТРА ПОДГОТОВКИ  
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ,  
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ДИРЕКТОРА МЕДИЦИНСКОГО  
ИНСТИТУТА, ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ  
АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ  
ТУЛЬСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
УНИВЕРСИТЕТА

(К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

---

---

*Глубокоуважаемый Семён Семёнович!*

*Красивый юбилей – 70 – есть что вспомнить, есть с чем жить дальше!  
Пройден огромный путь по дороге Жизни, многое сделано и есть что беречь!  
К своему почтенному возрасту и замечательному юбилею  
Вы пришли в полном расцвете сил! Вы бодры, в Вас кипит неутомимая энергия,  
которой можно позавидовать! Вы полны мудрости, которой  
щедро делитесь с окружающими!  
Так пусть же Жизнь будет так же добра и щедра к Вам, принося заслуженное  
уважение и надежду на реализацию всех задуманных планов!  
Пусть всегда рядом с Вами будут искрение друзья,  
верные соратники и благодарные ученики!  
Здоровья Вам крепкого, тепла родных и близких, вечной памяти ушедших  
и поддержки тех, кто рядом и кто Вам истинно дорог!  
Желаем покорить те вершины, которые еще остались, ибо достойно прожитые годы  
долгой жизни как ничто другое есть свидетельство тому, что  
Человек может преодолеть любые преграды на пути к своей Мечте!*

*Президент Ассоциации неонатологов Украины  
д.м.н., профессор Татьяна Константиновна Знаменская  
Правление Ассоциации неонатологов Украины*

Семён Семёнович Киреев родился 14 февраля 1943 г в Дагестане Российской Федерации. В 1968 году окончил Военно-медицинский факультет Саратовского медицинского института. Первичную специализацию по анестезиологии прошел в 1969-70 гг. при Киевском окружном военном госпитале.

Служил в советской армии, будучи начальником медицинской службы воинской части и военным анестезиолог-реаниматологом. После увольнения из рядов советской армии работал врачом - анестезиологом Черниговской областной больницы, а с 1972 года анестези-

ологом - реаниматологом отдела сердечно-сосудистой хирургии Киевского НИИ туберкулеза и грудной хирургии.

В 1976 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сочетанный наркоз эфиром и циклопропаном с закисью азота у кардиохирургических больных» и с 1976 года начал работу ассистентом кафедры анестезиологии и реаниматологии Запорожского института усовершенствования врачей, с 1982 года - ассистент курса анестезиологии и реаниматологии Запорожского медицинского института.

В 1986 году защитил докторскую дис-

сертацию а тему «Диагностика и интенсивная терапия осложненных острых декомпенсированных ларинготрахеитов у детей» по двум специальностям: 14.00.09 – Педиатрия и 14.00.37 – Анестезиология и реаниматология. С 1987 года работал профессором кафедры детской хирургии по курсу анестезиологии и реаниматологии. В 1989 году С.С.Кирееву присвоено ученое звание профессора по кафедре анестезиологии и реаниматологии.

В 2000-2002 гг. работал профессором кафедры хирургических болезней по курсу анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета Тульского Госуниверситета, с 2002 по 2007 годы – профессором кафедры детской хирургии и анестезиологии - реаниматологии Запорожского Государственного медицинского университета.

С июля 2007 года работал профессором кафедры хирургических болезней по курсу анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета Тульского Госуниверситета. С июня 2008 года – заместитель директора медицинского института по учебно-методической и лечебной работе Тульского госуниверситета и заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.

С августа 2010 года – профессор кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета.

С сентября 2012 года д.м.н., профессор С.С.Киреев работает Директором центра подготовки и переподготовки медицинских кадров, заместителем директора медицинского института и заведующим кафедрой анестези-

ологии и реаниматологии Тульского государственного университета (Г.Тула, Россия).

Имеет высшую категорию по специальности «анестезиология и реаниматология».

Д.м.н., профессор С.С. Киреев автор около 180 научных и учебно-методических работ, 6 авторских свидетельств и патентов, более 60 рационализаторских предложений.

Под его руководством защищено 5 кандидатских диссертаций, прошли подготовку по анестезиологии и реаниматологии около 200 клинических ординаторов, интернов и аспирантов.

В настоящее время на кафедре анестезиологии и реаниматологии Тульского государственного университета по специальности анестезиология и реаниматология выполняется 6 кандидатских и 1 докторская диссертация.

Основные направления научных разработок кафедры: периоперационный период в хирургии, гинекологии, неонатологии и педиатрии; респираторная терапия при критических состояниях у новорожденных и детей; экстракорпоральные методы в реанимации и интенсивной терапии (диализная терапия и плазмаферез).

Д.м.н., профессору Семёну Семёновичу Кирееву присвоено звание академика Европейской академии естественных наук (ЕАНW), академика Академии медико-технических наук (АМТН); является членом редакционного совета журнала «Вестник новых медицинских технологий» (Россия), а также, научно-практического журнала «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина» (Украина).





**ЗАБОЛОТНИЙ ДМИТРО ІЛЛІЧ**  
ДОКТОР МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОР,  
АКАДЕМІК НАМН УКРАЇНИ, ЗАСЛУЖЕНИЙ ДІЯЧ  
НАУКИ І ТЕХНІКИ УКРАЇНИ, КЕРІВНИК КЛІНІКИ  
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛОР-ОРГАНІВ,  
ДИРЕКТОР ДЕРЖАВНОЇ УСТАНОВИ «ІНСТИТУТ  
ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ ІМ. ПРОФ. О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА  
НАМН УКРАЇНИ»

(ДО 65-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

Восьмого листопада 2012 року виповнилося 65 років від дня народження видатному вченому, доктору медичних наук, професору, академіку НАМН України, заслуженому діячу науки і техніки України, керівнику клініки запальних захворювань ЛОР-органів, директору Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» Заболотному Дмитрові Іллічу.

Народився ювіляр 8 листопада 1947 р. в с. Мазурівка, Тульчинського р-ну Вінницької області. У 1965 р. він закінчив Тульчинську СШ №2; з 1965 по 1971 р. навчався в Чернівецькому медичному інституті, після закінчення якого до 1975 р. працював оториноларингологом, завідувачем оториноларингологічного відділення Волочиської ЦРЛ Хмельницької області.

Після закінчення Чернівецького медичного інституту з 1971 по 1975 р. працював на Хмельниччині лікарем-інтерном оториноларингологічного відділення Хмельницької міської лікарні, а згодом лікарем-ординатором та завідувачем оториноларингологічного відділення Волочиської центральної районної лікарні. З 1975 по 1977 р. навчався в клінічній ординатурі Київського науково-дослідного інституту отоларингології МОЗ України. З 1977 по 1985р. працював молодшим, старшим науковим співробітником, а в 1985 році був призначений на посаду заступника директора з наукової роботи Київського науково-дослідного інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка МОЗ України. З жовтня 1985 року і по теперішній час очолює Державну установу «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної Академії медичних наук України» (до 2000 р. – Київський науково-дослідний інститут отоларингології

ім. проф. О.С. Коломійченка Міністерства охорони здоров'я України).

У 1978 р. Д.І. Заболотний захистив кандидатську дисертацію «Клініко-експериментальне обґрунтування низькомолекулярного препарату тимуса – ЛСВ для лікування хворих алергічними ринітами», а в 1988 р. – дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук на тему «Клініко-експериментальне обґрунтування і розробка принципів комплексної терапії неспецифічних запальних і алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів з використанням імуномодулятора типу фенілімідазотіазолу». У 1992 р. Д.І. Заболотному присвоєно вчене звання професора, у 2000 р. – обрано членом-кореспондентом Академії медичних наук України, а в 2010 р. – дійсним членом (академіком) Національної Академії медичних наук України зі спеціальності «Оториноларингологія».

Д.І. Заболотний – відомий учений, висококваліфікований лікар-оториноларинголог, який володіє широким арсеналом консервативних і оперативних методів лікування захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха. Проходив стажування в клініках Австрії, Німеччини, США та ін.

Основні напрямки наукової діяльності Д.І. Заболотного пов'язані з проблемами оториноларингології, імунології, алергології, онкології.

Д.І. Заболотний вніс значний вклад у наукову розробку проблеми з вивчення стану місцевого та системного імунітету в осіб із запальними та алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів та вуха. Ним розроблено принципи місцевого застосування натуральних та синтетичних імуномодуляторів для профілактики та лікування хворих на

алергічні та неспецифічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів та вуха. Д.І. Заболотний вперше в 1977 р. запропонував низькомолекулярний препарат тимуса (вілозен) для лікування хворих на алергічні захворювання дихальних шляхів, який і до сьогоднішнього дня широко використовується в багатьох країнах світу. Широко відомі його праці з розробки та впровадження різних, у тому числі неінвазивних, методів специфічної імунотерапії в осіб з алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

З 1986 року за його ініціативою та керівництвом в Інституті отоларингології проводиться вивчення впливу малих доз радіації на ЛОР-органи та організм у цілому на основі експериментальних та клінічних досліджень. Результати електрофізіологічних досліджень у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та мешканців забруднених територій лягли в основу монографії у двох томах.

Д.І. Заболотний є ініціатором, координатором та одним із провідних авторів розробки та впровадження в Україні найпередовішої у світі технології кохлеарної імплантації для реабілітації хворих із глухотою, нових методів ендоскопічної хірургії на ЛОР-органах, удосконалення та впровадження складних краніофасціальних оперативних втручань у хворих на ЛОР-онкопатологію та патологію основи черепа.

Д.І. Заболотний – автор більше 700 наукових публікацій, 16 монографій, п'яти підручників, семи навчальних посібників, п'яти довідників, біля 70 винаходів та патентів. Ним підготовлено 10 докторів та 35 кандидатів медичних наук.

Свою діяльність він успішно поєднує із суспільною і громадською роботою. Він є Головою Правління Українського наукового медичного товариства оториноларингологів, Президентом федерації громадських медичних об'єднань України, членом Президії вченої медичної ради Міністерства охорони здоров'я України, Головою комісії Державного фармакологічного комітету Міністерства охорони здоров'я України, членом медичної секції Комітету по Державних преміях України у галузі науки і техніки при Кабінеті Міністрів України, членом Правління Євро-

пейської федерації оториноларингологів, почесним професором Буковинського державного медичного університету та Медичного і Фармацевтичного Університету «Ніколає Тестемітану» (Республіка Молдова), почесним членом Білоруського та Грузинського товариств оториноларингологів, головним редактором “Журналу вушних, носових і горлових хвороб”, журналу “Ринологія”, членом редколегії і редакційних рад багатьох вітчизняних та закордонних журналів.

Наукова робота та громадська діяльність Дмитра Ілліча Заболотного відзначена високими державними нагородами, зокрема орден “За заслуги” III ступеня, почесними грамотами Верховної Ради України та Кабінету Міністрів України, Президії Національної академії медичних наук України та Міністерства охорони здоров'я України, Державної адміністрації міста Києва.

Професорсько-викладацький склад Буковинського державного медичного університету пишається тим, що Д.І. Заболотний випускник Чернівецького медичного інституту 1971 р., нині – його Почесний професор, плідно співпрацює і підтримує дружні відношення з нашим вищим медичним навчальним закладом. Дмитро Ілліч є очільником шанованої медичної родини офтальмологів та отоларингологів, яку із широкою вдячністю згадують пацієнти. Своє 65-річчя ювіляр зустрічає в розквіті творчих сил, як яскрава особистість, мудрий керівник, прекрасний лікар, чудова людина.

Щиро вітаємо Дмитра Ілліча! Зичимо міцного здоров'я, довголіття, прихильності долі та нових творчих злетів.

*Ректор Буковинського державного  
медичного університету,  
д.м.н., професор Т.М. Бойчук  
Завідувач курсу отоларингології  
Буковинського державного медичного  
університету,  
к.м.н., доцент О.Г. Плаксивий*

---

---

## ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»

### **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
  - Клінічна фармакологія
  - Патофізіологія
  - Патоморфологія
  - Етіка, деонтологія, перинатальна психологія
- Клінічні лекції
- Оглядові статті
- Новини доказової медицини
- Дискусійний клуб
- Випадки з практики
- Рекомендації для впровадження у практику: методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються на наступне півріччя)
- Післядипломна освіта лікарів
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом 6–8 сторінок, оглядові – до 10-15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інших матеріалів (історичні нариси, ювілеї) – 2–3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 6,0 і вище. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Текст роботи друкується на паперовому носії формату А4 у 2-х примірниках. Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

### **До статті додаються:**

- офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірена круглою печаткою;
- експертний висновок про можливість публікації матеріалів у ЗМІ;
- висновок з біоетичної експертизи;
- дані про авторів: ПІБ, наукова ступінь, вчене звання, місце роботи, посада, контактний телефон, E-mail та адреса для листування;
- кольорове фото кожного автора розміром 3 x 4 см на електронному носії.

Матеріал статті подається також на електронному носії на CDR диску за стандартом IBM в редакторі Word версії 6,0 і вище. Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронну версію на наявність комп'ютерних вірусів.

### **Структура статті**

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), та ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті, назву установи (кафедри, лабораторії), де виконана робота, місто, країну.

---

---

2. Резюме: обсягом до 10-15 рядків (кожне) українською, російською та англійською мовами (назва статті, автори, назва закладу, місто, країна, резюме). Тексти резюме повинні бути автентичними.

3. Ключові слова: українською, російською та англійською мовами.

4. Текст статті повинен мати наступні розділи:

- при викладенні 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 викладання матеріалу), заключна частина;

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

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

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

5. Таблиці, рисунки та фотографії подаються на окремих аркушах; їх місцезнаходження у статті повинно бути відмічено на полях; їх кількість повинна бути мінімальною (не більше трьох) та відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується зверху справа; 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. В 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. Літературні посилання вказуються в тексті у квадратних дужках, номер публікації - згідно списку літератури. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Кількість цитованої літератури в оригінальних статтях не повинна перевищувати 10 літературних джерел, в лекційних та оглядових - 50 літературних джерел.

Список оформляється згідно вимог державного стандарту, друкується на окремому аркуші через 1,5 інтервали в алфавітному порядку (спочатку вітчизняні, потім зарубіжні автори) або в порядку посилань у тексті. Роботи вітчизняних авторів, що надруковані і іноземній літературі, розміщуються серед іноземних джерел.

7. Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично.

8. Неприпустимо надсилати до редакції роботи, які були вже надруковані або направлені для публікації і інші видання.

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, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання (можливо надсилання виправленої статті по E-mail). 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, примірник залишається в архіві редакції.

Після виходу журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник безкоштовно поштовим перевідом.

---

---

**Матеріали для публікації в журналі надсилати за адресою:**

Д.м.н., професору Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2; м. Чернівці, 58002. Україна

**E-mail:** godovanets.yul@yandex.ru; neonatology@bsmu.edu.ua

**Контактні телефони:** +38(050)6189959; +38(063)3235718 Годованець Юлія Дмитрівна

**Редакція журналу**

**Адреса:** м. Київ, вул. Нагорна 25-27, оф. 803. код ЄДРПОУ 37905676,

**№ свідоцтва платника ПДВ** 200007843, **ПН** 379056726511

**Контактний телефон:** +38 (044) 3313822

**e-mail:** neonatologya@mail.ru

**Розрахунковий рахунок:** 26001060743841 в КГРУ ПАТ «КБ «Приват Банк», МФО 321842

**Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»:** 89773.

**Вартість передплати на 2013 рік – 220 грн. 00 коп.**



---

---

Відповідальний редактор – О.С. Годованець  
Технічний редактор випуску – А.Г. Бабінцева  
Коректор – Т.С. Стахова  
Редагування англійського тексту – Т.В. Куріліна  
Дизайн та комп'ютерна верстка – Н.П. Кудін  
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу  
правовласників

Підписано до друку \_\_\_\_\_. Формат \_\_\_\_\_. Папір офсетний  
Гарнітура TIMES NEW ROMAN. Друк офсетний.

Обл.-вид. арк. \_\_\_\_\_. Ум-друк. арк. \_\_\_\_\_  
Тираж \_\_\_\_\_ пр. Зам \_\_\_\_\_  
Віддруковано \_\_\_\_\_. Реєстр \_\_\_\_\_.

---

Видавництво «КЖД «Софія»  
Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.