



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

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T. VIII, № 3(29), 2018





НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

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

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

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

НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медичинський науково-практичний журнал NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

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

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.м.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділення неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської громадської організації "Асоціація неонатологів України", заслужений лікар України, спеціальність "Неонатологія" (м. Київ, Україна)
Годованець Юлія Дмитрівна – д.м.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

Заступники головного редактора:

Горбатюк Ольга Михайлівна – д.м.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)
Юзько Олександр Михайлович – д.м.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

Наукові консультанти:

Антипкін Ю.Г. – академік НАМН України, д.м.н., професор, директор ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", спеціальність "Педіатрія" (м. Київ, Україна)
Гречанина О.Я. – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ "Харківський державний медичний університет МОЗ України", спеціальність "Медична генетика" (м. Харків, Україна)
Шуцько Є.Є. – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, спеціальність "Неонатологія" (м. Київ, Україна)
Дронова В.Л. – д.м.н., професор, перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", керівник відділення оперативної гінекології, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Київ, Україна)
Пашенко Ю.В. - д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Харків, Україна)
Ципкун А.Г. – д.м.н., професор, завідувач лабораторії патологічної фізіології і клінічної фармакології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", спеціальність "Клінічна фармакологія" (м. Київ, Україна)

Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – **Клименко Т.М.**, д.м.н., професор (м. Харків, Україна)
неонатальна хірургія – **Лосєв О.О.**, д.м.н., професор (м. Одеса, Україна)
акушерство та гінекологія – **Кравченко О.В.**, д.м.н., професор (м. Чернівці, Україна)
пренатальна діагностика – **Лук'янова І.С.**, д.м.н., професор (м. Київ, Україна)
педіатрія – **Нечитайло Ю.М.**, д.м.н., професор (м. Чернівці, Україна)
медична генетика – **Горovenko Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор (м. Київ, Україна)

Відповідальний редактор друкованої версії журналу:

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Коржинський Ю.С. (м. Львів, Україна)
Курліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)
Тіщенко В.А. (м. Дніпро, Україна)
Чуйко М.М. (м. Львів, Україна)
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Аверін В.І. (м. Мінськ, Беларусь)
Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)
Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гончар В.В. (м. Київ, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Калішук О.А. (м. Київ, Україна)
Конопільський В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Крицький І.О. (м. Тернопіль, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
Македонський І.О. (м. Дніпро, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микіс К.М. (м. Бішкек, Киргизстан)
Момотов А.О. (м. Київ, Україна)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)

Рибальченко В.Ф. (м. Київ, Україна)
Руденко С.О. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Боконбаєв С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Гончар М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)

Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кіані М. (м. Машхад, Іран)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Поліщук М.І. (м. Чернівці, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Сорокман Т.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Алієв М.Х. (м. Баку, Азербайджан)
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

Кривецький В.В. (м. Чернівці, Україна)
Макар Б.Г. (м. Чернівці, Україна)
Марковський В.Д. (м. Харків, Україна)
Ситнікова В.О. (м. Одеса, Україна)
Слободян О.М. (м. Чернівці, Україна)

Рекомендовано Вченою радою Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
Протокол №10 від 21.06.2018 року

ВИДАВЦІ

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

РЕДАКЦІЯ

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

Адреса: м. Київ, пров. Бехтерівський, 4Б, оф. 47
код ЄДРПОУ 37905676

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ППН 379056726511
Контактні телефони: +38 (044) 3313822; +38 (068) 7000053

e-mail: neonatology@mail.ru

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

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2,

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

д.м.н., професору Годованець Ю.Д.

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Офіційний web-сайт журналу: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проєкт «Наукова періодика України, в рамках некомерційного проєкту Public Knowledge Project, web-сайт Open Journal Systems (OJS).

Електронна версія журналу представлена:

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

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

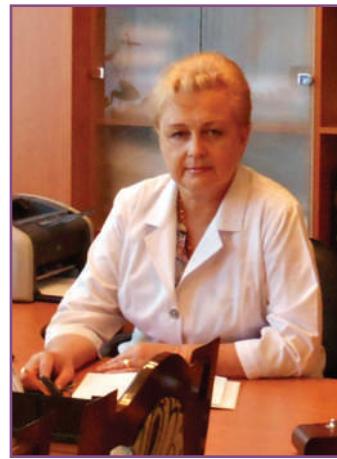
Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» (м Чернівці, Україна),

web-сайт: http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки, державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.
Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів

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





Шановні читачі – лікарі, викладачі й науковці!

У 2018 році продовжується реформування галузі охорони здоров'я в Україні. Склад Редакційної ради та Редакційної колегії часопису та аудиторія читачів - науковці та лікарі приймають активну участь у розвитку й становленні напрямку перинатальної медицини.


На сторінках часопису висвітлюються найбільш важливі та актуальні питання в неонатології, неонатальній хірургії, акушерстві та гінекології, педіатрії та медичній генетиці, обговорюються результати вітчизняних наукових досліджень та сучасні дані світової літератури, представлені випадки з практики та рекомендації для впровадження.

Матеріали часопису спрямовані на розширення кругозору й підвищення кваліфікації медичних фахівців у режимі безперервної медичної освіти, сприяють удосконаленню напрямків медичної допомоги дітям в Україні з урахуванням сучасних міжнародних стандартів.

Шановні викладачі та науковці Вищих медичних навчальних закладів України!

Вітаємо Вас із початком нового навчального року! Бажаємо успіхів у Вашій благородній праці! Приміть глибоку вдячність за досконалість, професіоналізм, витримку і служіння ідеалам лікаря, науковця і освітянина! Бажаємо Вам невичерпної енергії для досягнення нових професійних висот!

Головний редактор,
Заступник директора з перинатальної медицини
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології НАМН України»,
Президент Асоціації неонатологів України,
доктор медичних наук, професор
Знаменська Тетяна Костянтинівна

Головний редактор,
Професор кафедри педіатрії, неонатології
та перинатальної медицини
Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»,
доктор медичних наук 
Годованець Юлія Дмитрівна

ЗМІСТ	CONTENTS
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПІДГОТОВКИ МЕДИЧНИХ ФАХІВЦІВ	TOPICAL ISSUES OF PREPARATION MEDICAL SPECIALISTS
<i>О. І. Годованець, О. О. Вітковський, О. С. Годованець, А. Б. Мігалчан</i> ПРОФЕСІЙНА ПІДГОТОВКА ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ – МАЙБУТНІХ МЕДИКІВ.....5	<i>O. I. Godovanets', O. O. Vitkovskyy, O. S. Godovanets', A. B. Mihalchan</i> PROFESSIONAL PREPARATION FOR FOREIGN STUDENTS - FUTURE MEDICINES.....5
<i>В. І. Цимбал</i> ОРАТОРСЬКЕ МИСТЕЦТВО ВИКЛАДАЧА: НАСЛІДУЄМО ВЧИТЕЛІВ.....8	<i>V. I. Tsybal</i> ORATORY OF THE TEACHER: IMITATE THE MASTERS.....8
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ	RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH
НЕОНАТОЛОГІЯ	NEONATOLOGY
<i>О. О. Ріга, М. О. Гончарь, І. В. Пільгуй</i> РОЗВИТОК ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ М. ХАРКОВА. РЕЗУЛЬТАТИ ДРУГОГО ЕТАПУ ДОСЛІДЖЕННЯ.....12	<i>Olena Riga, Margaryta Gonchar, Inna Pilgui</i> DEVELOPMENT OF TODDLERS AND PRESCHOOL CHILDREN IN KHARKIV RESULTS OF THE SECOND STAGE OF RESEARCH.....12
<i>В. А. Шелевицька</i> ЕЛЕКТРОННА АУСКУЛЬТАЦІЯ: ПАРАМЕТРИ ФОНОКАРДІОГРАМИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ РІЗНОГО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ.....16	<i>V. A. Shelevytska</i> ELECTRONIC AUSCULTATION: PARAMETERS OF THE PHONOCARDIOGRAPHY OF NEWBORNS OF DIFFERENT GESTATIONAL AGE.....16
<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова, Т. М. Клименко</i> ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ КИШЕЧНИКА У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ЕНТЕРОКОЛІТАХ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ.....25	<i>T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova, T. M. Klivenko</i> PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DETECTOR DAMAGE IN NEWBORNS WITH ENTROCOLITES OF DIFFERENT ETIOLOGIES.....25
ХІРУРГІЯ. НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ	SURGERY. NEONATAL SURGERY
<i>К. Т. Берцун, О. М. Горбатюк</i> ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ УСКЛАДЕННЯ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ПЕРЕДНЬОЇ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ.....34	<i>K. T. Bertsun, O. M. Gorbatyuk</i> POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF THE SURGICAL CORRECTION OF ANTERIOR ABDOMENAL WALL ANOMALIES IN NEWBORNS.....34
<i>Ф. Г. Назыров, А. М. Шамсиев, О. Дж. Эшонходжаев, К. Э. Рахманов, С. С. Давлатов</i> ПУТИ УЛУЧШЕННЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ.....39	<i>F. G. Nazyrov, A. M. Shamsiev, O. D. Eshonhodjaev, K. E. Rakhmanov, S. S. Davlatov</i> WAYS TO IMPROVE THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF LIVER ECHINOCOCCOSIS.....39
ПЕДІАТРИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ	PEDIATRIC DENTISTRY
<i>О. І. Годованець, Т. С. Кіцак, О. О. Вітковський, Ю. О. Павлов</i> ХАРАКТЕРИСТИКА МІСЦЕВИХ ЗАХИСНИХ МЕХАНІЗМІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ДІТЕЙ ЗА УМОВ ДИФУЗНОГО НЕТОКСИЧНОГО ЗОБУ.....44	<i>O. I. Godovanets', T. S. Kitsak, O. O. Vitkovskyy, J. O. Pavlov</i> CHARACTERISTICS OF LOCAL PROTECTIVE MECHANISMS OF THE ORAL LIQUID OF CHILDREN WITH DIFFUSIVE NON-TOXIC DAMAGE.....44
АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова, Т. В. Дзядик, Л. І. Нікуліна</i> МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУР ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО БАР'ЄРУ В ЖІНОК З ПЕРЕНЕСЕНИМИ TORCH – ІНФЕКЦІЯМИ В АНАМНЕЗІ.....48	<i>T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova, T. V. Dziadyk, L. I. Nikulina</i> MORPHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL CHANGES IN STRUCTURES FETUS-PLACENTAL BARRIER IN WOMEN WITH TORCH - INFECTIONS IN ANAMNESIS.....48
<i>Н. А. Щербина, Е. П. Гнатко, Л. В. Потапова, И. Н. Щербина, О. П. Липко</i> ПРИНЦИПЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ГЕТЕРОТОПИЙ.....55	<i>N. A. Shcherbina, E. P. Gnatko, L. V. Potapova, I. N. Shcherbina, O. P. Lipko</i> PRINCIPLES OF CONSERVATIVE THERAPY TAKING INTO ACCOUNT LOCALIZATION OF ENDOMETRIOITIC GETHEROTOPIAS.....55
АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ	ANALYTICAL REVIEWS
<i>Т. К. Мавропуло</i> НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ НОВОНАРОДЖЕНИХ – ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ.....62	<i>T. K. Mavropulo</i> NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS - DIAGNOSTIC PROBLEMS.....62

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

*І. В. Ластівка, Ю. Д. Годованець, А. Г. Бабінцева,
Л. В. Агафонова, В. В. Анцупова*
ЛЕТАЛЬНИЙ ВИПАДОК
АХОНДРОПЛАЗІЇ ПАРРО
У НОВОНАРОДЖЕНОГО ХЛОПЧИКА.....69

*В. І. Похилько, Н. М. Адамчук,
О. Ю. Бодулев, Ю. І. Чернявська*
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВРОДЖЕНОЇ АТРЕЗІЇ
СТРАВОХОДУ З ТРАХЕОСТРАВОХІДНОЮ
НОРИЦЕЮ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АВТОРСЬКОЇ
МЕТОДИКИ ТУГОГО КОНТРАСТУВАННЯ
СТРАВОХОДУ.....74

**ІНФОРМАЦІЙНІ ЛИСТИ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ
В ПРАКТИКУ АКУШЕРСТВА
ТА ГІНЕКОЛОГІЇ В УКРАЇНІ**

Л. М. Юр'єва
Інформаційний лист про нововведення
в сфері охорони здоров'я України № 393- 2017
«СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПРЕКЛАМПСІЇ
У ЖІНОК ГРУПИ РИЗИКУ».....78

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ
ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ
В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ,
ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА
МЕДИЦИНА».....80

CASES FROM PRACTICE

*I. V. Lastivka, Yu. D. Hodovanets, A. G. Babintseva,
L. V. Agafonova, V. V. Antsupova*
LETHAL CASE OF PARROT
ACHONDROPLASIA
IN A NEWBORN BOY.....69

*V. I. Pokhilko, N. M. Adamchuk,
O. Y. Boduliev, Y. I. Cherniavska*
CLINICAL CASE OF CONGENITAL ESOPHAGEAL
ATRESIA WITH TRACHEO-OESOPHAGEAL
FISTULA AND APPLICATION OF THE AUTHOR'S
METHODOLOGY OF CONTRASTING
OF THE ESOPHAGUS.....74

**INFORMATION SHEETS FOR IMPLEMENTATION
IN THE PRACTICE OF OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY IN UKRAINE**

L. M. Yurieva
INFORMATION ABOUT NEWSLETTER
IN THE SPHERE OF HEALTH OF UKRAINE N 393-2017
THE METHOD OF PREVENTION OF PREECLAMPSIA
IN WOMEN AT RISK.....78

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION
TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE
MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«NEONATOLOGY, SURGERY
AND PERINATAL MEDICINE».....80

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПІДГОТОВКИ МЕДИЧНИХ ФАХІВЦІВ /
TOPICAL ISSUES OF PREPARATION MEDICAL SPECIALISTS**УДК: 378.1-057.875-054.6:616.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.1ПРОФЕСІЙНА ПІДГОТОВКА ІНОЗЕМНИХ
СТУДЕНТІВ – МАЙБУТНІХ МЕДИКІВ**О.І. Годованець, О.О. Вітковський,
О.С. Годованець, А.Б. Мігалчан**Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)

Резюме: У статті представлено аналіз проблеми підготовки студентів-іноземців медиків в Україні, розглянуто політичний, економічний та гуманітарний аспекти надання освітянських послуг іноземним громадянам. Виокремлено головні завдання, які стоять перед кожним вищим навчальним закладом при підготовці іноземних студентів. Представлені основні проблеми з якими зустрічається іноземний студент при навчанні в вищих медичних закладах, описані аспекти адаптації іноземних громадян в Україні.

Ключові слова: медична освіта; професійна підготовка, студент-іноземець; адаптація.

Вища освіта у світі традиційно розвивається як відкрита світова система, але в останні роки процес інтеграції набуває все більш індивідуального характеру. Декларація Всесвітньої конференції «Вища освіта в XXI столітті» наголосила, що вища освіта повинна мати «міжнародний вимір: обмін знаннями, створення інтерактивних мереж, мобільність викладачів і учнів, міжнародні науково-дослідні проекти, поряд з урахуванням національних культурних цінностей та умов».

Поступове інтегрування України у глобальну світову спільноту робить її більш відкритою для політичних, економічних, культурних відносин із різними країнами світу. На сьогодні і наша держава не лише делегує своїх фахівців для обміну досвідом, проходження стажування й навчання в зарубіжних навчальних закладах та дослідницьких наукових центрах, щоб оволодіти технологіями адаптації вітчизняної науки і культури до глобальних економічних і соціальних моделей, але й приймає в себе іноземних громадян із цією метою. Значний відсоток серед останніх становлять студенти вищих навчальних закладів різних спеціальностей, що у тяжкі часи становлення незалежної держави зберегли свій науковий престиж.

Професійна підготовка іноземних студентів – майбутніх медиків базується на загальних науково-теоретичних основах професійної підготовки. Однак, у роботі з іноземними студентами є свої особливості, що зумовлені труднощами адаптації студентів до нового середовища, мовним бар'єром, певними побутовими проблемами та ін. Стрімке зростання кількості іноземців у вищих медичних навчальних закладах України в останні 10-15 років спонукають до перебудови системи освіти.

У Радянському Союзі система підготовки кадрів для зарубіжних країн висвітлювалася як єдина правильна, зі ствердженням, що вона є найкращою у світі, з критикою зарубіжних підходів до вирішення цього питання. На сучасному етапі значення цієї діяльності зростає, вона сприяє укріпленню взаємного порозуміння і довіри між країнами і народами, цілеспрямованому обміну накопиченими знаннями, духовному збагаченню людей, активному входженню України в сферу освітнього співтовариства та придбанню нею визнання на міжнародному рівні.

Тільки на початку XXI століття в Україні навчалось понад 15000 іноземних студентів, як правило з країн Азії, Близького Сходу та Африки. За даними Міністерства освіти і науки на 1 січня 2018 року в Україні навчається понад 64000 іноземних громадян. Найпопулярнішими в іноземних студентів, які прибувають на навчання до України, є вищі медичні навчальні заклади. Кількість іноземних громадян у медичних університетах України продовжує зростати.

Досліджуючи питання професійної підготовки іноземних студентів – майбутніх медиків, слід, передусім, визначити, що розуміється під поняттями «професійна підготовка» та «професійна освіта».

Професійна освіта – це: 1) сукупність знань, навичок і вмінь, оволодіння якими дає змогу працювати спеціалістом вищої і середньої кваліфікації; 2) підготовка в навчальних закладах спеціалістів для трудової діяльності в певній галузі народного господарства, науки, культури; 3) складова системи освіти.

Найбільш складною та гострою проблемою є психологічна адаптація студентів-іноземців до незвичних умов існування, оскільки створення належних психолого-педагогічних умов для адаптації іноземця до навчальної діяльності допомагає запобігти негативним явищам в їхній психіці. Як правило, перехід до нових соціальних умов супроводжується напруженням механізмів адаптації, а в окремих випадках має місце їх перенавантаження та злам.

Несприятливі умови перебування іноземних студентів у новій країні призводять до порушення в них психічної рівноваги, лабільності нервової системи, виникнення емоційної нестабільності та, як результат, часткової або повної втрати мотивації до подальшого навчання. Як свідчить вітчизняний досвід, період повної соціомовної культурної адаптації в Україні з моменту початку навчання на підготовчому відділенні триває 1,5-2 роки [1]. Тому актуальною проблемою для всіх навчальних закладів України є скорочення терміну адаптації студентів для вивільнення більшого часу на реалізацію всіх можливостей навчання та придбання вищої освіти.

Культурно-історичні традиції, носіями яких є іноземні студенти, зумовлюють їхній менталітет, що проявляється в поведінці як на заняттях, так і в повсяк-

денному житті. Так, наприклад, уродженці арабських країн, де домінуючою релігією є іслам, помітно відрізняються поведінкою в суспільстві від індусів, більшість з яких вихована на традиціях індуїзму. Мешканці європейського Тунісу (особливо дівчата) серед інших арабських студентів теж виділяються досить значною відкритістю та комунікабельністю порівняно з вихідцями тих країн, де ставлення до поведінки регламентується більш суворо.

Розуміння національних особливостей українського народу дає змогу цілеспрямовано впливати на процес адаптації за рахунок сприйняття іноземцями історії та культури українського народу як шляхом навчання, так й при безпосередньому знайомстві з носіями цих традицій, мешканцями нашої країни, насамперед викладачами та студентами свого рідного університету. На реалізацію цього напрямку соціальної адаптації спрямовано вивчення історії України (обов'язкова програма) культурології. Але головним є, безумовно, неформальне спілкування з людьми в неофіційних умовах, з кураторами, викладачами, а також інформація, що постійно надходить із засобів її розповсюдження (телебачення, радіо, преса тощо).

Основними аспектами процесу адаптації іноземних студентів в Україні є мовний, культурний та релігійний. Найчастіше виникають мовні проблеми, з якими зустрічаються іноземні студенти. Ця проблема спричинена не лише тим, що іноземці переважно не володіють українською мовою, але й тим, що англійська мова, якою проводиться навчання, для деяких іноземців також не є рідною. Така ситуація спричиняє появу серйозного мовного бар'єру, що перешкоджає можливості пояснити студенту-іноземцю реалії українського життя. Тому процес адаптації іноземців в українському суспільстві доцільно розглядати також у культурному аспекті. Тут мається на увазі вже згаданий бар'єр у сприйнятті реалій суспільного життя, а також складність усвідомлення та розуміння іноземними студентами нової для них культури. Сприйняття української культури ускладнюється доволі суттєвою відмінністю її від культур, рідних студентам, оскільки вони переважно є громадянами країн Африки та Близького Сходу. Із культурним аспектом тісно пов'язаний і третій важливий аспект – релігійний. Саме релігія є тим визначальним чинником, що формує певні культурні цінності та ідеали. Оскільки християнська система цінностей є дещо незрозумілою для іноземних студентів – переважно мусульман – то й

усвідомлення суспільної моралі українського соціуму викликає суттєві труднощі. Задля подолання вищезазначених складнощів варто приділяти підвищену увагу процесу вивчення іноземними студентами дисциплін гуманітарного циклу. Переважну більшість гуманітарних навчальних предметів іноземні студенти вивчають на I-II курсі протягом 3-5 семінарських занять. Такі вузькі часові рамки змушують педагога відбирати найефективніші форми та методи роботи, застосовувати інноваційні педагогічні технології.

Головною передумовою успішного пристосування іноземних громадян до українського соціально-культурного простору, є формування в них соціокультурної компетентності. Соціокультурна компетентність може бути результатом успішного перебігу соціокультурної адаптації – активного процесу взаємодії представника іншої культури і середовища, у якому він перебуває, процесу активного набуття необхідних для життя трудових навичок і знань, засвоєння студентом основних норм, зразків, цінностей нового навколишнього середовища. Однак, іноземні студенти навчаються в окремих групах та окремо від українських студентів відвідують лекційні заняття. Фактично студент-іноземець, навіть перебуваючи в Україні, залишається ізольованим від суспільства, що значно ускладнює і сповільнює процес його «входження в культуру».

Взаємозабезпечення передовим досвідом у галузі науки і освіти через випускників і шляхом міжвузівського обміну студентами і викладачами, залучення до навчання талановитої молоді з інших країн, розширення студентського «генофонду» в Україні, підвищення міжнародного впливу України засобами поширення національної культури – саме цьому повинно сприяти навчання іноземних студентів у вищих навчальних закладах України [2].

Отже, під час навчання в Україні, особливо в перші роки, іноземний студент зустрічається з багатьма проблемами, що стосуються нових побутових умов, процесів адаптації до суспільства, особливостей навчальної діяльності. Завданням педагогів – викладачів вищих навчальних закладів у цій ситуації є пошук тих форм та методів роботи, що сприятимуть полегшенню звикання студента-іноземця до нового середовища. В контексті тих інтеграційних освітніх процесів, у яких бере участь і Україна, виникає потреба в активному використанні педагогічних інновацій з метою формування висококваліфікованого конкуренто-спроможного фахівця-медика.

Література

1. Кушнір ІМ. Сутність і структура соціокультурної компетентності іноземних студентів у контексті міжкультурної комунікації. Мова і культура. 2009;3(12):54-7.
2. Туркот ТІ. Педагогіка вищої школи. Київ: Кондор; 2011. 626 с.
3. Яцишина О. Методичні основи формування соціокультурної компетентності іноземних студентів-медиків в умовах реалізації Болонського процесу. В: Матеріали Міжн. наук.-практ. конф. Тенденції розвитку вищої освіти в Україні: європейський вектор; 2012 Бер 15-16; Ялта. Ялта: РВНЗ «Кримський гуманітарний університет»; 2012. Ч3, с.203-7.
4. Гришак ВЗ, Молоткова ІГ. Особливості періоду соціальної адаптації іноземних студентів протягом перших років навчання в українському ВНЗ. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Фахова підготовка іноземних громадян в Україні: сучасний стан та перспективи розвитку; 2002 Лют 4-6; Київ. Київ: Нац. торг.-екон. ун-т.; 2002, с.3-7.

**ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА
ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ - БУДУЩИХ
МЕДИКОВ**

*О.И. Годованец, А.А. Витковский,
А.С. Годованец, А.Б. Мигалчан*

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

Резюме. В статье представлен анализ проблемы подготовки студентов-иностранцев медиков в Украине, рассматривается политический, экономический и гуманитарный аспект предоставления образовательных услуг иностранным гражданам. Выделены основные задания, которые стоят перед каждым высшим учебным заведением при подготовке иностранных студентов.

Представлены основные проблемы, с которыми сталкивается иностранный студент при обучении в высших медицинских заведениях, описаны аспекты адаптации иностранных граждан в Украине.

Ключевые слова: медицинское образование; профессиональная подготовка; студент-иностранец; адаптация.

Контактна інформація:

Годованець Оксана Іванівна - доктор медичних наук, завідувач кафедри стоматології дитячого віку Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 6508446.

e-mail: godovanec.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Resercher ID: B-7111-2017

Контактная информация:

Годованец Оксана Ивановна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58000, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 6508446.

e-mail: godovanec.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Resercher ID: B-7111-2017

**PROFESSIONAL PREPARATION
FOR FOREIGN STUDENTS - FUTURE
MEDICINES**

*O.I. Godovanets', O.O. Vitkovskyj,
O.S. Godovanets', A.B. Mihalchan*

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

Summary. The article analyzes the problem of training foreign medical students in Ukraine, considers the political, economic and humanitarian aspects of giving the educational services to foreign citizens. The author distinguished the main tasks, that faces to each higher educational establishment in the training of foreign students.

The paper presents the main problems encountered by a foreign student in training in higher medical institutions in Ukraine, describes aspects of the adaptation of foreign citizens in Ukraine.

Key words: Medical Education; Vocational Training; International Student; Adaptation.

Contact Information:

Godovanets Oksana – MD, Doctor of Medicine, Department of Pediatric Dentistry Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Phone: +38 (050) 6508446.

e-mail: godovanec.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Resercher ID: B-7111-2017

© О. І. Годованець, О. О. Вітковський,
О. С. Годованець, А. Б. Мігалчан, 2018

© O.I. Godovanets', O.O. Vitkovskyj,
O.S. Godovanets', A.B. Mihalchan, 2018

Надійшло до редакції 14.03.2018
Підписано до друку 15.06.2018

УДК: 378.147:808.51
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.2ОРАТОРСЬКЕ МИСТЕЦТВО ВИКЛАДАЧА:
НАСЛІДУЄМО ВЧИТЕЛІВ**В.І. Цимбал**Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)

Резюме: У статті розкривається значення ораторського мистецтва для високого рівня викладацької діяльності в університеті. Актуальність обраної теми обґрунтовується тим, що викладацька діяльність у вищому навчальному закладі є зоною підвищеної мовленнєвої відповідальності і викладач професійно відповідає за зміст та якість викладу матеріалу студентам й ефективну комунікацію з ними. Основною проблемою викладацької діяльності є низький рівень результативності роботи зі студентами (зокрема, усної взаємодії з аудиторією на лекціях й семінарах), не зацікавлення студентів предметом викладання, відсутність стимулювання студентів до навчання. Зважаючи на це, викладачі мають професійно самовдосконалюватися у побудові усних промов, майстерності публічного виступу, філігранному володінні живим словом й методах роботи з аудиторією. Наводяться цікаві спогади високоповажних науковців БДМУ – колишніх студентів про талант викладання навчальних дисциплін їхніми Вчителями – загально визнаними корифеями науки ВИШУ. На основі висловлювань великих людей надаються поради щодо оволодіння викладачами вмінням красномовства.

Ключові слова: викладацька діяльність; ораторське мистецтво; корифеї науки БДМУ.

«Слова умеют плакать и смеяться,
Приказывать, молить и заклинать,
И, словно сердце, кровью обливаться,
И равнодушно холодом дышать...»
(«Слово», Я. Козловский)

Викладацька діяльність у вищому навчальному закладі є зоною підвищеної мовленнєвої відповідальності, оскільки саме викладач професійно відповідає за зміст та якість викладання матеріалу студентам і ефективну комунікацію з ними. Культура мовлення викладача формується під впливом багатьох важливих факторів, одним з яких є володіння високими ораторськими здібностями. Ораторське мистецтво – талант побудови промови, високий ступінь майстерності публічного виступу, філігранне володіння живим словом й результативна робота з аудиторією.

Найвищим визнанням ораторського мистецтва, безумовно, є яскраві враження й захоплені відгуки слухачів. Читачу цікаво буде дізнатися, що прекрасними, визнаними студентською аудиторією ораторами були й окремі корифеї науки Буковинського державного медичного університету. Своїми спогадами про Вчителів діляться науковці нашого університету.

«Перша лекція з основної медичної дисципліни – нормальної анатомії – викликала у всіх присутніх напад захоплення. Цьому сприяла особистість лектора. Ще стрункий, з рудувато-сивим густим волоссям, зі спокійною і, я б сказав, дещо флегматичною вимовою, він підкорив аудиторію першими ж реченнями. Думки, якими він з нами ділився, були настільки красивими, витонченими, відшліфованими, елегантними, що ми з самого початку відчували розум, ерудицію, культуру цієї Людини. При ближчому знайомстві ці відчуття переросли у пієтет» [1, с. 94], — так відгукується про видатного вченого, професора Туркевича Микола Гервасійовича (фото 1) доктор біологічних наук, професор Мислицький В.Ф.



Фото 1. Туркевич М. Г.

Валентин Францович продовжує ділитися враженнями: «Видатному німецькому філософу Емануїлу Канту належить чітке визначення зв'язку між змістом і формою подачі матеріалу: «Хто чітко мислить - чітко викладає». Ця людина повністю підходить для оцінки лекцій з анатомії людини, які читав нам професор Микола Гервасійович Туркевич.

Строго кажучи, анатомія, сама по собі, є досить складною для вивчення. Необхідно засвоїти величезну кількість нових термінів як рідною мовою, так і латиною. Але правдивою є думка про те, що хороший оратор - той, хто вміє говорити просто про складне. Микола Гервасійович міг своїм талантом перетворювати цю рутину на захоплюючу сагу зі своїм сюжетом, динамічністю. Чудовими екскурсами в історію вивчення того чи іншого розділу, прикладами висвітлення анатомії у творах живопису всесвітньо відомих митців, дотепними гумористичними вставками, які автор вмів включав у текст без педалювання чи навмисного акцентування. Він володів аудиторією і чітко вловлював стан, коли увага слухачів починала знижуватися і тут слідував жарт, дотеп,

смійний афоризм, що викликало сміх, і ті студенти, які прослухали це, почували себе ніяково, перепитуючи у сусідів: «А що він сказав?» і вже до кінця лекції не дозволяли собі відволікатися.

Першою ознакою розуму є простота, але простота дається не просто. Вільно володіючи німецькою та англійською мовами, Микола Гервасійович надбав невичерпну ерудицію. Тоді була форма подачі запитань у письмовій формі і до кінця лекції на трибуні лектора накопичувалася солідна гірка запитань, для відповіді на які Микола Гервасійович залишав достатньо часу.

Природа щедро обдарувала Миколу Гервасійовича. Попри все, він мав прекрасний хист до малювання і завжди доречно доповнював текст лекції чудовими малюнками.

Мудреці кажуть, що існує три категорії ораторів: перших можна слухати, других не можна слухати і третіх неможливо не слухати. Саме до останніх лекторів належав, світлої пам'яті, професор М. Г. Туркевич». Кандидат медичних наук, доцент Марчук Ф. Д. запевняє: «Проф. М. Г. Туркевич був талановитим у всьому – у науковій творчості, викладанні дисципліни, вихованні наукових кадрів... М. Г. Туркевич був прекрасним лектором з високою загальною культурою, широким медико-біологічним та філософським світоглядом. Його глибоко змістовне, яскраве за формою викладання матеріалу лекції відображували найновіші досягнення в медицині та біології, завжди викликали велику зацікавленість у студентів, викладачів, лікарів усіх спеціальностей. Лекції М. Г. Туркевич, як правило, читав у порівняльно-ембріологічному аспекті, ніколи перед лекцією не наголошував на те, що це цікаво, що це потрібно. Як справжній митець-художник завжди використовував крейду для схематичної ілюстрації під час лекції. Слід підкреслити, що прослухавши декілька хвилин лекцію і побачивши віртуозність зображення пояснювальних ілюстрацій, відірватися було вже неможливо, настільки цікаво, змістовно і зрозуміло був викладений ним матеріал» [1, с. 107-108].

Про враження від лекції професора Радзіховського Бориса Леонідовича (фото 2) згадує його учень, кандидат медичних наук, асистент кафедри факультетської хірургії, ЛОР та очних хвороб Лучик В. І.: «З виголошенням перших слів ми почули прекрасний лекторський голос і літературно досконалу мову, побачили відточену лекторську жестикуляцію і тісний контакт лектора з студентською аудиторією. Професор дуже просто і дохідливо, логічно і послідовно роз'яснював студентам, що таке офтальмологія і її зв'язок з іншими медичними дисциплінами. Далі послідовно розповів історію розвитку офтальмології. Виклад матеріалу був настільки цікавим, що у залі панувала абсолютна тиша і голос лектора звучав ще краще, а серед студентів було бажання не пропустити жодного слова, сказаного професором, все дослівно записати. На лекції було багато ілюстративного матеріалу — таблиць, дещо демонструвалось на екрані проєкційним апаратом. Нові терміни та незнайомі слова Борис Леонідович писав крейдою на дошці.

Лекція настільки цікаво була прочитана, що студенти навіть не помітили, як швидко промайнув час, виділений для її читання. Почалась і за-

кінчилась лекція точно за розкладом. По закінченні лекції професор привітно вклонився перед студентською аудиторією, прощаючись. Студенти ще довго гомоніли у залі і на вулиці, ділячись своїми враженнями від прослуханої першої лекції з очних хвороб» [2, 171-172].



Фото 2. Радзіховський Б. Л.

Про професора Радзіховського Бориса Леонідовича — спогади кандидата медичних наук, асистента кафедри офтальмології ім. Б. Л. Радзіховського Г.Д.Ловлі: «Неперевершений педагог, він був також прекрасним лектором – статний, елегантний, із виразними блакитними очима й такою чудовою дикцією, що кожне слово було чути всім у лекційній залі... Студентами лекції з очних хвороб сприймалися як захоплююча розповідь про таємничий процес пізнання навколишнього світу, особливостей фізіології та патології органа зору. Всі теми ілюструвалися прикладами з багатого досвіду та фронтових спогадів. Не випадково на його лекції приходили лікарі та студенти інших курсів» [2, с. 170].

Професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології А.М. Сокол також згадує: «Особливо запали в пам'ять лекції професора Б.Л. Радзіховського. У вступній лекції він образно говорив про виключно важливе значення для людини можливості бачити навколишній світ у всій його красі, про те, наскільки страшною є втрата зору. Закінчував він цю цікаву, але трагічну розповідь на оптимістичній ноті, наводячи приклад досягнення науки і педагогіки у випадку з Ольгою Скороходовою, яка з раннього дитинства була незрячою і глухою, але жила цікавим життям; читав її прекрасні вірші» [2, с.167].

Про ще одного корифея — вмілого оратора Шінкермана Наума Мойсейовича (фото 3) поділилася враженнями Е.Н. Александрова: «Професор Н.М.Шінкерман відзначався глибокою ерудицією, великими професійними знаннями, ретельністю й спостережливістю дослідника, здатністю робити широкі теоретичні узагальнення при обговоренні казуїстичних спостережень, прагнення завжди пояснити патогенез захворювання. Усе це притягувало до нього увагу широ-

кого кола лікарів й наукових дослідників. Наум Мойсейович був одним з тих фахівців, хто міг дати логічні пояснення щодо складного випадку, вибудувати точний діагноз при незвичному патологічному процесі. «Наш Вчитель у своїй роботі надавав велике значення викладацькій роботі, особливо, викладенню лекційного матеріалу. Лекції читалися професором у постійній присутності викладачів й лікарів» (цитата з особистого спілкування із Александровою Е. Н.).



Фото 3. Шінкерман Н. М.

Бернард Шоу казав: «Дивлячись на минуле, схилить голови; дивлячись на майбутнє, засукайте рукави». Якщо викладачем обрано життєвий шлях навчати молодь, викладач повинен бути гідним своїх Вчителів і наслідувати їх високий приклад. Ораторство — це мистецтво, яке потребує волі, зусиль і наполегливої праці над собою; мистецтво, яке відточується і передається через віки; мистецтво, якому вчать в мудрих.

«Ораторське мистецтво — не можливе, якщо оратор не оволодів досконало предметом, про який він хоче говорити» (Марк Туллій Цицерон).

Промова повинна розцвітати й розгортатися тільки на основі повного знання предмета; коли ж за нею не стоїть зміст, засвоєний і пізнаний оратором, то словесне її вираження уявляється пустою балаканиною.

«... Красномовство — є дар приголомшувати душі, переливаючи в них свої пристрасті, і повідомляти їм образ своїх понять» (Аристотель).

Пауза перед початком лекції, впевнений погляд на студентів, легка посмішка викличуть доброзичливість з боку слухачів, сприятимуть встановленню контакту з ними. Важливим є вираз «хто любить людей, того і люди люблять».

Початок виступу ставить перед промовцем найвищі вимоги. Необхідно пам'ятати: вступ стосується слухачів, закінчення — суті проблеми, викладеної у виступі. Виступ не матиме успіху, якщо не буде завойована симпатія студентів. А це має статися якомога скоріше, бажано вже під час вступу. Далі — контакт закріплюється під час лекції. Необхідно постійно стежити за реакцією студентів. Помітивши, що їх увага приту-

пилася, досвідчений викладач починає імпровізувати, наводячи приклади, порівняння, ставить слухачам запитання. Іноді особисто дає на них відповіді або формує їх разом зі студентами. Риторичні запитання під час виступу вважаються одним з найдієвіших способів пошквалювання уваги слухачів. Результативною формою виділення тієї чи іншої думки під час лекції є її повторення. Особливо широко воно застосовується наприкінці виступу, під час узагальнення основних положень.

«Багато говорити і багато сказати — не одне й те ж саме» (Софокл).

Необхідно надати красу самому мовленню не лише відбором, але й розташуванням слів, лаконічністю і точністю передачі думки. Інакше розставлені слова набувають інший зміст; по-іншому сформульовані думки справляють інакше враження.

Коли одного з найвидатніших митців Середньовіччя Рафаеля запитали про що він думає, коли пише картини, той відповів: «Я не думаю, я схвилюваний». Те ж саме відчуває і промовець, який серйозно ставиться до свого виступу.

Підготувати вдалий виступ нелегко, це вимагає чималих зусиль. Проте, нагородою промовцеві будуть увага й розуміння слухачів.

«Уміння побіжно зронити фразу — один з найвидатніших секретів красномовства» (Ніколя де Шамфор).

Як пошквалити і зробити зрозумілим виступ? Досвід підказує чимало засобів, серед яких: порівняння, метафори, афоризми, прислів'я, цитати тощо. Усі цікаві вислови, приклади, думки треба нотувати, накопичувати і вони неодмінно допоможуть. Якщо користуватися в своєму виступі афоризмами, прислів'ями, які містять величезну народну мудрість, то промова буде набагато кращою і цікавою. Звичайно, вони мають бути дотепними і мудрими, образними, новими для слухачів. Цитувати необхідно якомога точніше. Точна цитата звучить набагато переконливіше.

На сайті бібліотеки БДМУ (<http://medlib.bsmu.edu.ua/>) у розділі «Просвітницька діяльність» є сторінка Дайджести, де розміщені цілі розділи цікавого і корисного матеріалу, який можна використовувати для підготовки лекцій. Успіх промови залежить не тільки від її змісту але й від того, який стиль викладу використовується.

«Стиль — це простий засіб говорити складні речі» (Жан Кокто).

Стиль є способом вибору мовних засобів для вираження своїх думок і упорядкування їх в одне ціле. Стиль усної лекції у порівнянні зі стилем письмової роботи має бути набагато простішим. Якщо студентам дослівно читається лекція, то виклад може справити на них неприємне враження. Зміст лекції має бути чітким і доступним. Для цього весь матеріал має бути поділений на абзаци, які поєднуються логічними переходами. У виступі має простежуватися головна думка, якій мають бути підпорядковані інші. Не потрібно вживати надто

довгих речень, їх набагато важче зрозуміти. Треба чергувати довгі речення з короткими [3, с.277].

З питанням стилю тісно пов'язаний вибір слів і словниковий запас, який необхідно збагачувати протягом усього життя. Читаючи книги з гарним стилем викладу і багатим словниковим запасом, оратору необхідно звертати увагу на нові слова і включати їх у свої виступи. Без сумніву, видатні корифеї науки БДМУ все життя удосконалювали свою мову шляхом розширення кругозору. В лекціях основна думка передавалася головним реченням, а не підрядним. Свої лекції вони будували від простого до складного, від відомого до невідомого. Лекція була не просто ланцюгом різних

думок, а професійно структурованим, літературно збагаченим й емоційно яскравим виступом.

Видатні науковці знали, що тримати увагу студентів необхідно гарним стилем висловлювання у поєднанні з відповідними прикладами. Усе, про що говориться, має бути цікавим, насамперед, для промовця. Якщо лектор сповнений натхнення, то він неодмінно викличе зацікавленість студентів, передасть частину свого натхнення їм.

Нехай Ваші учні, шановні науковці, будуть у захваті від Вашого розуму, ерудиції, культури, як пишались своїми Вчителями поважні професори, пригадуючи свої враження від їх лекцій і промов.

Література

1. Туркевич Микола Гервасійович — видатний вчений, педагог, гуманіст. Чернівці: Медакадемія; 2004. 144 с.
2. Радзіхівський Борис Леонідович. Життя і творчість. Чернівці: Медакадемія; 2004. 180 с.
3. Томан І. Мистецтво говорити. 2-е вид. Київ: Політвидав України; 1989. 293 с.

ОРАТОРСКОЕ ИСКУССТВО ПРЕПОДАВАТЕЛЯ: НАСЛЕДУЕМ УЧИТЕЛЯМ

В. И. Цымбал

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

Резюме. В статье раскрывается значение ораторского искусства для высокого уровня преподавательской деятельности в университете. Актуальность выбранной темы основывается на том, что преподавательская деятельность в высшем учебном заведении есть зоной повышенной речевой ответственности и преподаватель профессионально отвечает за содержание и качество изложения материала студентам, а также эффективную коммуникацию с ними. Основной проблемой преподавательской деятельности является низкий уровень результативности работы со студентами (в частности, устного взаимодействия с аудиторией на лекциях и семинарах), не заинтересованности студентов предметом преподавания, отсутствие стимулирования студентов к учебе. Учитывая это, преподаватели должны профессионально совершенствоваться в построении устной речи, мастерстве публичного выступления, филигранном владении живым словом и методах работы с аудиторией. Представлены интересные воспоминания высокоуважаемых ученых БГМУ — бывших студентов о таланте преподавания учебных дисциплин Учителями — общепризнанными корифеями науки ВУЗа. На основании высказываний великих людей даются советы относительно овладения преподавателями умением красноречия.

Ключевые слова: преподавательская деятельность; ораторское искусство; корифеи науки БГМУ.

Контактна інформація:

Цимбал Валентина Іванівна – директор бібліотеки Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: вул. Богомольця, 2, м. Чернівці, 58001, Україна.

Контактний телефон: +38 (0372) 53-52-43.
e-mail: tsymbal.vi1@gmail.com

Контактная информация:

Цымбал Валентина Ивановна – директор библиотеки Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: ул. Богомольца, 2 г. Черновцы, 58001, Украина.

Контактный телефон: +38 (0372) 53-52-43.
e-mail: tsymbal.vi1@gmail.com

Contact Information:

Tsymbal Valentyna - Director of Library of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Contact Address: Bohomoltsia Street, 2, Chernivtsi, 58001, Ukraine.

Phone: +38 (0372) 53-52-43.

e-mail: godovanec.julia@bsmu.edu.ua

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

UDC: 613.954(477.54)

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.3

**Olena Riga, Margaryta Gonchar,
Inna Pilgui**

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

DEVELOPMENT OF TODDLERS AND
PRESCHOOL CHILDREN IN KHARKIV
RESULTS OF THE SECOND STAGE OF
RESEARCH

Резюме: The article describes the aspects of studying the development of children of early and preschool age in Kharkiv city. The definition of motor and adaptive development of children of early and preschool age who visited the sports section through a special method was conducted by questioning 66 parents and 60 parents of children who visited only kindergartens. The average time spent visiting the sports section in the cohort was 110 hours, so the abilities were determined based on the length of visits in the last 1-1.5 years, as less than 110 hours and more than 110 hours. The questionnaire was developed on the basis of the recommendations of the American Academy of Pediatrics "Council on Children with Disabilities". It has been established that children who attended the sports section for more than 110 hours had a breakthrough from several positions in motor development and from all positions of adaptive development, that is, self-service skills. Taking into account the previous stage I of the study, the authors suggest that the active involvement of the child in a sports section by a special methodology leads not only to improving motor skills, but also contributes to the mental development and development of self-service skills.

Key words: Children of Early and Preschool Age; Development.

In order to define the influence of sports clubs with European methods of coaching on the development of toddlers and preschool children it was planned to carry out two stages of research: stage I – comparative characteristics of the children between 2 and 4.5 years, living in Kharkiv and going to ordinary child care centers or sport clubs during 2016-2017 and stage II – definition of the influence of duration and frequency of attending the sports club, using European methods of coaching during 2017-2018 on the child development.

For stage I of research an adapted application form for parents of 323 children (115 children from preschools of Kharkiv and 218 from the sports club) was used, based on the information materials on the child development of Government of Western Australia, Department of Health for children of 3-4 years [1] and 4-5 years [2]. Cognitive, motor, social and emotional development was studied. The results of stage I of research showed that the development of motor skills in toddlers and preschool children does not depend on the fact whether the child goes to a kindergarten or to a sports club (OR=1.02; 95% CI 0.55 – 1.89). Among the children attending

sports club statistically significant frequency of advance of cognitive (mental) development was recorded (OR= 3.2; 95% CI 1.7 – 5.76), and among the children, going only to kindergartens, an advance in social and emotional development was recorded (OR=7.36; 95% CI 3.4 – 15.6). In our opinion, the trajectory of development of the children attending the sports club “Footbik”, based on the coaching method TOTAL SOCCER METHOD (the Netherlands) depending on the duration and frequency of attending is interesting, which defined the objective of stage II of research of development of toddlers and preschool children of Kharkiv [3].

Materials and methods of research

The research design included development of application forms, interviewing parents, creation of databases and statistical analysis of the received data. In order to create the application form, the original recommendations of American Academy of Pediatrics «Council on Children with Disabilities» with the detailed description of the main developmental milestones of children from 0 to 7 years (Fig.1) was used [4, 5].

Table 1

Questions to define the motor and adaptive development of toddlers and preschool children

Motor development	Adaptive development
- hops on one foot	- eats independently
- bends over without falling	- puts on shoes
- steps over small barriers	- unbuttons
- catches ball, arms stiff	- toilet trained
- goes upstairs and downstairs without support	- washes face and hands
- can dress or take off clothes independently, brushes teeth alone	- brushes teeth alone
- fastens zippers, buttons, snap buttons independently	- uses fork well
- balances well: walks on balance beam	- buttons and unbuttons

Table 1

- confidently holds a pen in his/her hand	- spreads with knife
- balances on one foot: four to eight seconds	- independent dressing
- hops on one foot: two to three times	- bathes independently
- catches bounced ball	- ties shoes
- walks downstairs, alternating feet	- combs hair
- balances on one foot: more than eight seconds	- looks both ways at street
- walks backward heel-toe	- remembers to bring belongings
- jumps backward	
- walks on a ruler (wire) lying on the floor	
- rides bicycle independently	

Motor domain has been studied, namely, its correspondence to the biological age of the child, advances in motor development in the general cohort of children and depending on the duration of attending the sports club, i.e. the number of responses peculiar to children 1-1.5 years older were determined. Due to the fact that stage I did not include the assessment of the adaptive development (self help), the given domain was studied separately.

Motor and adaptive development was studied in accordance with the duration of attending the sports club in hours. The average value of this index was 110 hours. Therefore, all the children were divided into the groups: group 1 – children, having attended the sports club for 110 hours or less (min – 44; max – 110), (n=37); group 2 – children, having attended the sports club for more than 110 hours (min – 111; max – 191); (n=29).

Just as in stage I of research, the medical domain was studied.

The selection of parents for the survey was carried out using the general base of the sports club, from those who regularly or relatively regularly attended it. The survey of the parents, whose children went to the kindergarten, was carried out with the parents who took part in the first stage of the research.

The parents of 126 children were interviewed (66 children going to sports club “Footbik”, based on the TOTAL SOCCER coaching method (the Netherlands) and 60 children going only to Kharkiv kindergartens) by verbal consent. For the statistic analysis of the obtained data of the survey, a database with the number of observations for each response was created (EXCEL FOR WINDOWS). Statistical analysis of the obtained data was carried out with the help of STATISTICA 7 program. In order to compare sample values, a method of angular transformation with estimation of F-criterion was employed. The difference in parameters, which were compared according to two values, was considered statistically significant in $p < 0.05$.

For the factors possessing statistical significance ($p < 0.05$) logistic regression analysis and Odds ratio (OR) of occurrence of the event were used, 95% confidence interval was defined, χ^2 criterion, used for comparing the observed results with those expected, to decide whether the original hypothesis was justified [6].

Results and their discussion:

The average age of children from the sports club comprised 4.8 (min – 3.5; max – 5.9) years and did not differ from the average age of the children

going to the kindergarten – 4.9 (min – 3.11; max – 5.9) years ($p > 0.05$). The average age of both groups did not differ – 4.8 (min – 3.5; max – 5.9) years in the children of group 1 and 4.8 (min – 4; max – 5.7) years in the children of group 2 ($p > 0.05$).

The respondents were mostly mothers. In kindergartens the application forms were filled by 100% of mothers, in the sports club by 77.2% ($p = 0.0002$). To the sports club the children were taken by their carers and fathers.

Medical domain.

As in the previous stage of the research no significant differences between the indices of physical development of children (height and body mass) among the children going to the sports club and the children going to kindergartens were defined. Parents of 35 (53%) children going to the sports club mentioned that their children were absolutely healthy. Among the rest – in 6 (9.0%) children parents mentioned the presence of chronic diseases and in 25 (37.8%) frequent acute respiratory infections. Parents of 39 (65%) children from kindergartens considered their children to be absolutely healthy ($p = 0.1743$), 4 (6.6%) children presented with chronic diseases ($p = 0.6809$), and 17 (28.3%) – frequent acute respiratory infections ($p = 0.2363$). Thus, according to the general frequency of diseases the identical results were obtained.

Development of motor skills.

The data containing statistical significance among the questions showing advances in motor skills development was obtained when the child attended the sports club for more than 110 hours.

Thus, for example, the question characterizing development of fine motor skills “fastens zippers, buttons, snap buttons independently” contained positive responses in 24 (64.0%) children of group 1 and in 26 (89.65) children of group 2 ($p = 0.0477$). It is known that development of fine motor skills is connected with development of cognitive (mental) domain, which was shown by stage I of the research.

The question concerning the skill “rides bicycle independently” is inherent to children of 6-6.5 years [4, 5]. Positive response to the question concerning advances in gross motor development was given by parents of 23 (62.1%) children of group 1 and 26 (89.9%) children of group 2 ($p = 0.0121$).

Thus, if a child goes to the sports club for more than 110 hours, the advance in fine motor skills development increases 4.6 times (OR=4.6; 95% CI 1.2 – 19.0), and advances in gross motor skills development increase 5.2 times (OR=5.2; 95% CI 1.3 – 21.3).

Adaptive development of children

Self-help skills according to the questions asked to the children of the corresponding age did not have any differences among the children going to the sports club or kindergarten. But to the question concerning the advances of adaptive development, the parents of children going to sports club, gave positive responses more frequently. That's why intra-group analysis of the given questions among the parents depending on the duration of attending the sports club, i.e. among the groups 1 and 2, was carried out.

Thus, the question concerning the skills "combs hair independently", inherent to the children of 6-6.5 years, 27 (72.9%) parents of children of group 1 and 27 (93.1%) of parents of children of group 2 ($p=0.0332$) gave positive responses. To the question concerning the skill inherent to children of 6-6.5 years "looks both ways at street" positive responses were given by the same number of parents: 27 (72.9%) children of group 1 and 27 (93.1%) children of group 2 ($p=0.0332$). To the question concerning the skill inherent to the children of 6-6.5 years "remembers to bring belongings" positive responses were given by 27 (72.9%) parents of children of group 1 and 27 (93.1%) parents of children of group 2 ($p=0.0332$).

Thus, if a child goes to the sports club for more than 110 hours a chance to have advance in adaptive development (self-help skills) increases 5 times ($OR=5$; 95% CI 1.06 – 25.0).

In Ukraine, under the conditions of absence of screenings and scales of development for toddlers accepted by the Ministry of Health Care, adapted

questionnaires help not only to detect delays in the main domains of development in children (cognitive, motor, language, social and emotional and adaptive), but also advances in development, to analyze development of children from different groups and different age [7, 8, 9].

Conclusions:

1. The second stage of research of development of toddlers and preschool children, defined particular differences in motor and adaptive development in regular attendance of sports club.

2. Children going to the sports club for more than 110 hours during the time period of 1-1.5 years showed a better development of fine motor skills, increased 4.6 times ($OR=4.6$; 95% CI 1.2 – 19.0), and advances in development of gross motor skills - in 5.2 times ($OR=5.2$; 95% CI 1.3 – 21.3).

3. Advances in development of self-help skills are also present among the children attending the sports club during a long period of time, 5 times more ($OR=5$; 95% CI 1.06 – 25.0).

4. Taking into account the results of the previous stage of the research (stage I), namely, advances in cognitive (mental) development of children going to the sports club in 3.2 times, it can be said that active development of motor skills due to attending sports club with special methods, is accompanied by improvement of cognitive (mental) development and adaptive development (self-help skills) of the child.

Conflict of interest. None any.

References

1. Child development 3-4 years WA. Режим доступу: http://ww2.health.wa.gov.au/~media/Files/Corporate/general%20documents/CACH/CAH-003424_Child_development_3-4_years_FNL.ashx
2. Child development 3-4 years WA. Режим доступу: http://ww2.health.wa.gov.au/~media/Files/Corporate/general%20documents/CACH/CAH-003425_Child_development_4-5_years_FNL.ashx
3. Stages of Growth Child Development - Early Childhood (Birth to Eight Years), Middle Childhood (Eight to Twelve Years) Режим доступу: <http://education.stateuniversity.com/pages/1826/Child-Development-Stages-Growth.html#ixzz4oIdc7wxl>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Developmental Disabilities. Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/developmentaldisabilities/> (Accessed on September 16, 2017).
5. Council on Children With Disabilities, Section on Developmental Behavioral Pediatrics, Bright Futures Steering Committee, Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006; 118:405.
6. Атраментова Л.О. Статистичні методи в біології / Л.О. Атраментова, О.М. Утевська. – Горлівка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2008. – 248 С.
7. Zablotsky B, Black LI, Blumberg SJ. Estimated Prevalence of Children With Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016. *NCHS Data Brief* 2017;1.
8. Glascoe FP. Are overreferrals on developmental screening tests really a problem? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:54.
9. Peacock-Chambers E, Ivy K, Bair-Merritt M. Primary Care Interventions for Early Childhood Development: A Systematic Review. *Pediatrics* 2017; 140.

РОЗВИТОК ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ м. ХАРКОВА. РЕЗУЛЬТАТИ ДРУГОГО ЕТАПУ ДОСЛІДЖЕННЯ

О.О. Ріга, М.О. Гончар, І.В. Пільгуй

Харківський національний медичний університет
(Харків, Україна)

Резюме

У статті відображені аспекти дослідження сфер розвитку дітей раннього та дошкільного віку м. Харкова. Проводилося визначення моторного та адаптивного розвитку дітей раннього та дошкільного віку, які відвідували спортивну секцію за спеціальною методикою шляхом опитування 66 батьків та 60 дітей, які відвідували лише дитячі садочки. Середній час відвідувань спортивної секції в когорті був 110 годин, тому набуті навички визна-

РАЗВИТИЕ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ХАРЬКОВА. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.А. Рига, М.А. Гончарь, И.В. Пильгуй

Харьковский национальный медицинский университет
(Харьков, Украина)

Summary

В статье отражены аспекты исследования сфер развития детей раннего и дошкольного возраста г. Харькова. Проводилось определение моторного и адаптивного развития детей раннего и дошкольного возраста, посещающих спортивную секцию по специальной методике путем опроса 66 родителей и 60 родителей детей, которые посещали только детские сады. Среднее время посещения спортивной секции в когорте было 110 ча-

чали залежно від тривалості відвідувань за останні 1-1,5 роки - як менше 110 годин та понад 110 годин. Анкету було розроблено на основі рекомендацій Американської академії педіатрії «Council on Children with Disabilities». Встановлено, що діти, які відвідували спортивну секцію понад 110 годин, мали випередження з декількох позицій моторного розвитку та з усіх позицій адаптивного розвитку, тобто навичок самообслуговування. З урахуванням попереднього I етапу дослідження автори припускають, що активне залучення дитини до спортивної секції за спеціальною методикою призводить не лише до покращень моторних навичок, а й сприяє розумовому розвитку та розвитку навичок самообслуговування.

Ключові слова: діти раннього та дошкільного віку; розвиток.

сов, поэтому приобретенные навыки определяли в зависимости от продолжительности посещений за последние 1-1,5 года - как менее 110 часов и более 110 часов. Анкета была разработана на основе рекомендаций Американской академии педиатрии «Council on Children with Disabilities». Установлено, что дети, посещавшие спортивную секцию более 110 часов, имели опережение в нескольких позициях моторного развития и по всем позициям адаптивного развития, то есть навыков самообслуживания. С учетом предыдущего I этапа исследования авторы предполагают, что активное привлечение ребенка в спортивную секцию по специальной методике приводит не только к улучшению моторных навыков, но и способствует умственному развитию и развитию навыков самообслуживания.

Ключевые слова: дети раннего и дошкольного возраста, развитие.

Контактна інформація:

Рига Олена Олександрівна - д.мед.н., професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).
Контактна адреса: Бульвар С.Грицевця, буд. 11, кв.42, м. Харків, 61143, Україна.
Контактний телефон: +380662884409
e-mail: yeletskayaelena@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-3914>
Researcher ID: U-2881-2017

© О.О. Рига, М.О. Гончар, І. Пільгуй, 2018

Контактная информация:

Рига Елена Александровна - д.мед.н., профессор кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина).
Контактный адрес: Бульвар С.Грицевца, д. 11, кв.42., г. Харьков, 61143, Украина.
Контактный телефон: +380662884409
e-mail: yeletskayaelena@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-3914>
Researcher ID: U-2881-2017

© Olena Riga, Margaryta Gonchar, Inna Pilguy, 2018

Contact Information:

Olena Riga - MD, Professor of Department of Pediatrics №1 and Neonatology of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).
Contact address: boulevard S.Grytsevtsa, 11, apt. 42, Kharkiv, 61143, Ukraine.
Contact phone: +380662884409
e-mail: yeletskayaelena@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-3914>
Researcher ID: U-2881-2017

Надійшло до редакції 14.02.2018
Підписано до друку 15.06.2018

УДК: 616.12-008.28-073:612.22-073.763.5-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.4ЕЛЕКТРОННА АУСКУЛЬТАЦІЯ:
ПАРАМЕТРИ ФОНОКАРДІОГРАМИ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ РІЗНОГО
ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ**В.А Шелевицька**Державний заклад «Дніпропетровська медична
академія МОЗУ»
(м. Дніпро, Україна)

Резюме: Сучасні електронні стетоскопи дозволяють застосовувати аускультацию з одночасною реєстрацією фонокардіограми на записуючий пристрій у новонароджених дітей. Комп'ютерна обробка отриманої фонокардіограми розширює можливості діагностики хвороб серця та станів, пов'язаних із особливостями перехідної гемодинаміки новонароджених дітей. Електронна аускультация із подальшою комп'ютерною обробкою фонокардіограми дозволяє визначитись із її основними параметрами, збільшити кількість та точність їх розрахунку.

Мета. Визначення основних параметрів фонокардіограми та відмінностей між ними у новонароджених дітей різного гестаційного віку.

Матеріали і методи. Обстежено 343 новонароджені дитини з 26 по 41 тиждень гестації при народженні, у яких пренатально та після народження не було виявлено будь-яких структурних особливостей у серці та великих судинах. У групі обстежених дітей не визначалися будь-які патологічні зміни при традиційній аускультации. Електронна аускультация виконувалася цифровим стетоскопом Thinklabs Model ds32a+ у п'яти стандартних точках вислуховування. Запис звуку здійснювався на цифровий диктофон Sony-ICD-UX71. Доплерокардіографія виконувалась ультразвуковими сканерами Z.ONE.Ultra фірми ZONARE, MyLab 25 Esaote відразу після проведення електронної аускультации. Аналіз отриманих фонокардіограм здійснювався за допомогою розробленої комп'ютерної програми «Hearttone-D». Аналізувалися 9 основних параметрів I і II тону та 9 параметрів проміжків між тонами у п'яти стандартних точках вислуховування.

Результати дослідження. Отримані середні значення показників фонокардіограми 343 новонароджених дітей з 26 по 41 тиждень гестації при народженні та їх відмінності у суміжних за терміном гестації групах. Статистично значимі відмінності у параметрах фонокардіограми новонароджених гестаційним віком 26-28 та 29-31 тижні виявлені у 16 параметрах, 29-31 та 32-34 тижні - у 10 параметрах, 35-36 та 37 - 41 тижні виявлені у 36 параметрах.

Висновки. У параметрах фонокардіограми суміжних за терміном гестації груп недоношених дітей суттєвих відмінностей не виявлено. Виявлені суттєві відмінності між середніми показниками фонокардіограми новонароджених 35-36 тижні гестації та новонародженими 37- 41 тижні гестації (загалом по 36 параметрам).

Ключові слова: електронна аускультация; параметри фонокардіограми; новонароджені різного гестаційного віку.

Вступ

Аускультация, започаткована французьким лікарем Рене Лаенеком, засновником наукової діагностики захворювань пацієнтів («De l'auscultation médiate» 1819), залишається одним із основних методів у діагностиці хвороб серця. Перевагами аускультации є можливість її застосування та інтерпретації біля ліжка хворого. Однак результати значно залежать від професіоналізму та досвіду лікаря, можливостей стетоскопу, який постійно вдосконалювався з часів створення Лаенеком моноаурикулярного стетоскопу у 1816 році. Це і гнучкий біаурикулярний стетоскоп Джорджа Каммана (1835 р), удосконалений фонендоскоп А. Бьянші, Е. Баззі (1894 р), Спрега та Рапапорта (1940 рр).

Значно розширюють можливості аускультации сучасні електронні стетоскопи, у яких одночасно із вислуховуванням відбувається запис серцевих звуків на пристрій, який може візуалізувати звук, представивши його графічно у вигляді фонокардіограми [1]. Можливість проведення запису у місці постійного перебування пацієнту робить метод електронної аускультации особливо привабливим у обстеженні новонароджених дітей різного гестаційного віку.

Електронна аускультация із наступним комп'ютерним аналізом фонокардіограми може бути застосована для діагностики хвороб серця та станів,

пов'язаних із особливостями перехідної гемодинаміки новонароджених дітей [4,5,6,7]. Для об'єктивної оцінки фонокардіограми необхідно визначитись із її основними параметрами. Опубліковані параметри фонокардіограми доношених новонароджених отримані за допомогою традиційної фонокардіографії (фонокардіографом) характеризують частоту серцевих скорочень, тривалість першого та другого тонів, їх інтенсивність, розщеплення тонів, тривалість серцевого циклу, аналіз наявних систолічних, діастолічних шумів [8,9].

Електронна аускультация із подальшою комп'ютерною обробкою фонокардіограми дозволяє збільшити кількість та точність розрахунку параметрів.

Мета

Визначення основних параметрів фонокардіограми та відмінностей між ними у новонароджених дітей різного гестаційного віку.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 343 новонароджені дитини, у яких пренатально та після народження не було виявлено будь-яких структурних особливостей у серці та великих судинах. У групі обстежених дітей не визначалися будь-які патологічні зміни при традиційній аускультации.

За терміном гестації новонароджені розподілилися таким чином: з 26 по 28 тиждів - 15 новонароджених (8 дівчаток, 7 хлопчиків), мінімальна маса тіла у цій групі становила 470 г, максимальна -1300,0, середня маса 930,1;

з 29 по 31 тиждів - 18 дітей (12 дівчаток, 6 хлопчиків), із мінімальною масою 920,0, максимальною - 1930, середньою масою 1367,8;

з 32 по 34 тиждів 23 новонароджених (14 дівчаток, 9 хлопчиків) із мінімальною масою 1380,0, максимальною - 2600,0, середньою масою 2009,1;

з 35 по 36 тиждів - 33 дітей (22 дівчинки, 11 хлопчиків) з мінімальною масою 1900,0, максимальною - 3650,0 середньою масою 2529,4.

Доношені новонароджені з терміном гестації 37- 41 тиждів склали групу із 254 дітей (133 хлопчики, 121 дівчинка), із мінімальною масою 2250,0, максимальною - 5100, середньою масою 3421,0

Електронна аускультатія виконувалася цифровим стетоскопом Thinklabs Model ds32a+ у режимі максимального підсилення звуку та звуженого сектора вислуховування у п'яти стандартних точках вислуховування. Запис звуку здійснювався на цифровий диктофон Sony-ICD-UХ71. Процедура здійснювалася під час сну, або за умови відсутності крику та підвищеної рухливості дитини. Аускультатія проводилася у 5 стандартних точках: Тривалість запису у кожній точці становила біля 10-15 секунд, для отримання 20-30 серцевих циклів.

Доплерехокардіографія виконувалася ультразвуковими сканерами Z.ONE.Ultra фірми ZONARE, My Lab 25 Esaote, за уніфікованою методикою, відразу після проведення електронної аускультатії.

Аналіз отриманих фонокардіограм здійснювався за допомогою розробленої комп'ютерної програми «Hearttone-D» та включав виділення стабільних фрагментів в точках запису, автоматичне виявлення тонів серця у фрагментах, розрахунок і оцінка параметрів серцевих циклів після ідентифікації серцевих тонів [10]. За допомогою програми були розраховані 96 параметрів для одного серцевого циклу (26 параметрів для першого та другого тонів та 22 параметра

для проміжків між першим і другим та другим і першим тоном). Аналізувалися 9 основних параметрів I і II тону та 9 параметрів проміжків між тонами у п'яти стандартних точках вислуховування. Оцінювалися параметри I (s1) та II (s2) тонів: для тонів: ширина тону (width); енергія тону (energy); середні значення всіх максимумів (a_max), мінімумів тону (a_min); максимальне по модулю значення тону та його положення (max_a, max_t); асиметрія положення максимуму відносно ширини (skewnes), кількість перетинів нуля (n_zero). Такі ж параметри виділялись і для другого тону – s2 (Рис.1). Аналіз наявності чи відсутності шуму між тонами проводився по чотирьох рівних фрагментах, на які були поділені проміжки між першим і другим тонами – m1, між другим і першим - m2. Використовувалися такі параметри, як ширина проміжку: width; сумарна зважена енергія на проміжку energy; кількість нулів n_zero; частота нулів frq_zero; середні значення модуля амплітуд mean, mean_1/4, mean_1/4, mean_2/4, mean_3/4, mean 4/4 (Рис.2).

Усі новонароджені у терміні гестації до 28 тижнів були пацієнтами відділення інтенсивної терапії, 11 (73,3%) новонароджених під час проведення обстеження потребували проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). У 12 (80%) дітей функціонувала артеріальна протока. У трьох дітей гестаційного віку 28 тижнів протока не функціонувала (діти були обстежені на 5-ту, 6-ту та 10 добу).

Серед новонароджених з терміном гестації при народженні 29-31 тижнів 17 (94,4%) були пацієнтами відділення інтенсивної терапії, 7 (39%) під час обстеження потребували проведення ШВЛ, у 13 (72,2 %) функціонувала артеріальна протока, не функціонувала у п'яти новонароджених: однієї дитини гестаційного віку 31 тиждів (обстежена на 72 годині життя), однієї дитини у терміні гестації 30 тижнів (обстежена на сьому добу життя), двох дітей з терміном гестації 29 тижнів (обстежені на першій добі життя), однієї дитини у терміні гестації 30 тижнів (обстежена на сьому добу життя).

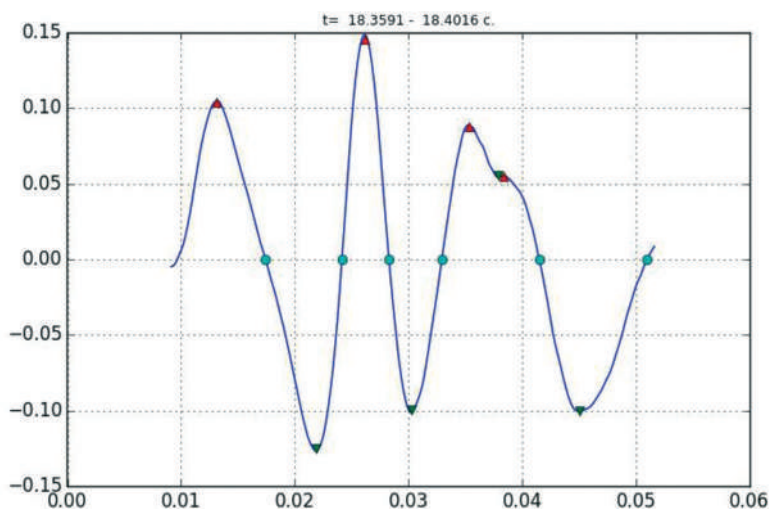


Рис.1 Особливі точки аналізу фонокардіограми тону серця: кружки - нулі, ромби - переломи, трикутник вгору - максимум, трикутник вниз - мінімум

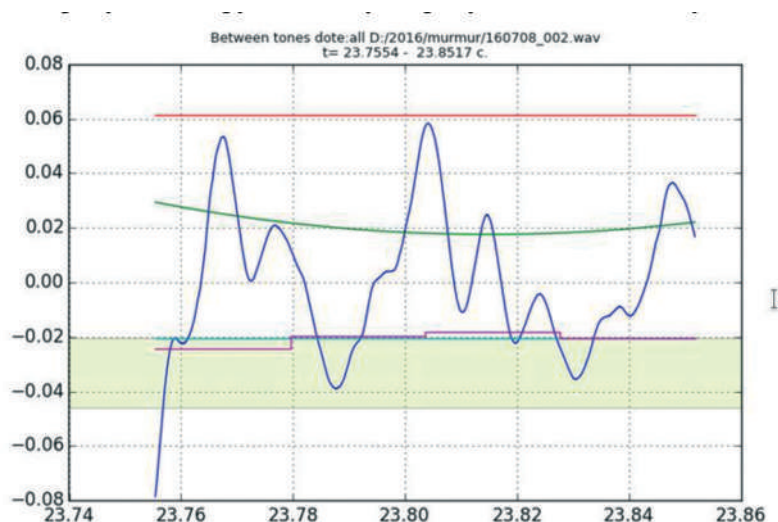


Рис.2 Параметри фонокардіограми проміжку між тонам

Серед новонароджених з терміном гестації при народженні 32-34 тижнів 11(47%) були пацієнтами відділення інтенсивної терапії, 4(17,4%) потребували проведення ШВЛ, у 17(73,9%) функціонувала артеріальна протока. Не функціонувала у 6 (26%) новонароджених: у 4(50%) дітей із терміном гестації 34 тижні (усі діти обстежені протягом перших трьох діб життя), у 2(33,3%) новонароджених з терміном гестації 33 тижні (обстежені на першій та четвертій добі життя).

Серед новонароджених з терміном гестації при народженні 35-36 тижнів 3(9%) були пацієнтами відділення інтенсивної терапії, 2(6%) під час обстеження потребували проведення ШВЛ, у 20(60%) функціонувала артеріальна протока (усі обстежені до четвертої доби життя), не функціонувала у 13 (40%) новонароджених (усі обстежені до четвертої доби життя).

Серед доношених новонароджених з терміном гестації при народженні 37-41 тиждень 2 (0,7%) новонароджених дітей були пацієнтами відділення інтенсивної терапії, 2 (0,7%) під час обстеження потребували проведення ШВЛ. Артеріальна протока функціонувала у 98 (38,5%) новонароджених (у 27 (27,5%) на першу добу життя, 42 (42,8%) на другу добу, 18 (18,3%) на третю добу, 7 (7,1%) на четверту добу, 2 (2%) на п'яту добу, 2 (2%) на шосту добу. У 156 (61,4%) новонароджених відбулося функціональне закриття протоки (на першу добу у 13 (8,3%), на другу добу у 69 (44,2%), на третю добу 56 (35,9%), на четверту добу 12 (7,7%), на п'яту- 6 (3,8%), В усіх 343 новонароджених функціонувало овальне вікно розміром від 2 до 4,5 мм.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані параметри фонокардіограми 343 новонароджених дітей з 26 по 41 тиждень гестації. Середні значення показників фонокардіограми новонароджених різного гестаційного віку

та їх відмінності у суміжних групах (виділено жирним курсивом) представлені у таблицях. У таблицях в непарних стовпчиках (під номером точки вислуховування) вказано середні значення параметрів фонокардіограми, у парних (під кількістю серцевих циклів) - середньоквадратичне відхилення параметрів. Позначка *m* праворуч назви параметра означає, що значення рядка помножені на 1000.

Для порівняння відмінностей між середніми параметрами фонокардіограми в сусідніх за терміном гестації групах новонароджених (26-28 та 29-31 тижні, 29-31 та 32-34 тижні, 32-34 та 35-36 тижні, 35-36 тижні та 37-41 тижні) застосовано двовибірковий t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Статистично значущими вважалися відмінності, для яких критерій Стьюдента перевищував значення 3,0 ($p < 0.001$ у таблицях виділені жирним курсивом).

Статистично значущі відмінності у параметрах фонокардіограми новонароджених гестаційним віком 26-28 та 29-31 тижні виявлені у 10 параметрах I тону, 3-х параметрах II тону, у 1-му параметру на проміжку між I та II тоном, та 2-х параметрах на проміжку між II та I тоном (загалом у 16 параметрах).

У новонароджених гестаційного віку 29-31 та 32-34 тижні виявлені - у 1-му параметру I тону, 3-х параметрах II тону, та 6-ти параметрах на проміжку між II та I тоном (загалом у 10 параметрах).

У новонароджених гестаційного віку 32-34 та 35-36 тижні виявлені 3-х параметрах II тону, у 4-ох параметрах на проміжку між I та II тоном, та 5-ти параметрах на проміжку між II та I тоном (загалом у 12 параметрах).

У новонароджених гестаційного віку 35-36 та 37 - 41 тиждень виявлені виявлені у 7 параметрах I тону, 16-ти параметрах II тону, у 3-ох параметрах на проміжку між I та II тоном, та 10-ти параметрах на проміжку між II та I тоном (загалом у 36 параметрах).

Таблиця 1

Середні параметри показників фонокардіограми новонароджених із гестаційним віком при народженні 26-28 тижнів

name	1	n= 64	2	n= 61	3	n= 57	4	n= 66	5	n= 57	
---s1---											
a_max		0.279	0.196	0.312	0.218	0.291	0.240	0.244	0.173	0.354	0.174
a_min		-0.268	0.175	-0.334	0.230	-0.282	0.208	-0.229	0.156	-0.391	0.189
energy	m	1.446	4.133	2.147	4.432	1.276	1.994	0.885	1.953	1.700	1.651
max_a		0.300	0.190	0.362	0.239	0.324	0.242	0.267	0.179	0.408	0.188
n_max		8.422	7.193	9.934	11.081	7.035	4.787	9.530	8.762	7.649	5.790
n_min		8.422	7.265	10.000	11.383	6.947	4.803	9.606	8.674	7.684	5.756
n_zero		10.422	7.554	11.197	11.058	8.140	4.950	11.227	9.319	9.649	6.086
skewnes		-0.043	0.163	-0.103	0.170	-0.069	0.160	-0.089	0.144	-0.080	0.155
width	mc	72.852	25.721	75.415	41.333	66.880	31.389	70.130	34.887	74.042	35.067
---m1---											
energy (m)		0.223	1.299	0.237	0.710	0.148	0.569	0.051	0.235	0.087	0.111
frq_zero		187.96	91.411	309.45	1227.2	224.11	584.67	300.38	274.38	184.40	114.54
mean	m	13.246	14.921	18.296	14.541	14.658	8.138	8.121	7.468	14.032	8.705
mean_1/4	m	18.237	36.855	20.365	16.715	19.360	14.802	9.198	9.496	14.672	10.545
mean_2/4	m	14.068	18.559	22.315	30.156	14.275	10.384	8.136	10.543	15.704	12.954
mean_3/4	m	10.825	8.538	16.106	13.133	12.923	9.997	7.898	11.499	12.850	9.139
mean_4/4	m	9.857	6.670	14.396	10.260	12.073	7.401	7.255	7.470	12.899	9.213
n_zero		27.281	18.324	54.475	188.40	53.123	229.58	42.879	38.915	30.947	26.286
width	mc	144	75	181	92	148	83	140	61	178	157
---s2---											
a_max		0.234	0.218	0.186	0.102	0.195	0.150	0.185	0.181	0.285	0.249
a_min		-0.238	0.225	-0.205	0.115	-0.237	0.210	-0.210	0.167	-0.323	0.266
energy	m	0.725	1.262	0.473	0.595	0.584	0.790	0.594	1.292	1.313	2.165
max_a		0.261	0.239	0.221	0.115	0.254	0.214	0.226	0.190	0.336	0.267
n_max		5.047	4.804	4.082	2.083	3.912	2.357	6.576	5.480	5.614	3.407
n_min		4.922	4.957	4.131	2.060	3.982	2.439	6.606	5.627	5.719	3.355
n_zero		6.469	5.679	5.361	1.984	5.491	2.951	7.591	5.170	7.281	4.016
skewnes		-0.031	0.126	-0.077	0.147	-0.072	0.131	-0.060	0.157	-0.064	0.159
width	mc	39.194	19.952	41.262	17.484	37.941	13.175	49.045	27.963	50.873	24.095
---m2---											
energy (m)		0.194	0.919	0.105	0.124	0.086	0.122	0.024	0.039	0.082	0.147
frq_zero		166.08	70.564	304.72	952.00	492.59	1547.0	295.15	289.59	172.13	116.41
mean	m	13.315	14.660	15.314	9.084	13.792	8.714	7.266	5.246	13.573	9.684
mean_1/4	m	12.585	8.363	15.541	9.636	16.377	11.094	7.761	5.893	15.700	13.464
mean_2/4	m	15.172	36.577	15.929	12.898	12.492	9.572	6.290	6.376	13.497	16.789
mean_3/4	m	12.151	10.308	14.668	11.578	12.867	12.423	6.906	6.102	13.220	10.118
mean_4/4	m	13.351	11.698	15.120	11.026	13.432	9.378	8.107	7.261	11.871	7.999
n_zero		32.188	20.384	53.689	147.80	83.000	251.63	53.909	58.378	30.702	25.716
width	mc	181	70	189	85	174	70	166	65	169	65

Таблиця 2

Середні параметри показників фонокардіограми новонароджених із гестаційним віком при народженні 29-31 тижнів

name	1	n= 73	2	n= 68	3	n= 77	4	n= 77	5	n= 73	
---s1---											
a_max		0.430	0.275	0.302	0.271	0.239	0.197	0.372	0.300	0.477	0.276
a_min		-0.440	0.295	-0.340	0.319	-0.278	0.244	-0.359	0.297	-0.518	0.264
energy	m	2.955	3.713	2.559	4.312	1.341	2.276	2.065	2.670	3.480	3.593
max_a		0.478	0.283	0.352	0.312	0.288	0.244	0.404	0.312	0.547	0.274
n_max		8.726	6.673	7.309	6.893	7.987	8.984	12.701	129.673	7.986	6.094
n_min		8.959	6.801	7.544	6.982	8.104	8.981	12.922	131.926	7.863	6.116
n_zero		8.301	2.636	8.426	5.211	9.571	8.607	11.000	11.553	8.589	3.440
skewnes		-0.111	0.132	-0.183	0.110	-0.079	0.178	-0.133	0.123	-0.116	0.116
width	mc	70.627	19.082	67.360	23.973	63.682	25.334	73.806	33.791	73.926	24.170

---m1---										
energy (m)	m	63.846 78.717	71.062 68.931	81.756 158.62	160.73 983.73	164.39 384.50				
frq_zero		176.89 167.22	297.44 1110.8	196.71 319.62	245.32 140.15	149.20 51.619				
mean	m	14.807 9.833	16.501 9.879	14.650 10.134	11.754 11.950	20.296 17.022				
mean_1/4	m	17.844 10.993	18.714 10.920	16.552 12.233	14.210 15.775	21.954 17.057				
mean_2/4	m	14.198 11.261	17.422 13.671	14.909 12.869	12.281 19.267	18.866 15.599				
mean_3/4	m	14.342 12.524	15.254 10.301	13.345 10.484	9.754 9.594	19.242 17.613				
mean_4/4	m	12.845 10.398	14.618 11.156	13.798 13.595	10.769 13.957	21.122 29.564				
n_zero		24.534 21.891	42.912 145.72	28.221 38.551	36.026 30.782	21.301 13.250				
width	mc	134 42	132 62	138 53	136 48	132 46				
---s2---										
a_max		0.269 0.231	0.253 0.205	0.199 0.181	0.236 0.212	0.301 0.235				
a_min		-0.283 0.252	-0.235 0.185	-0.207 0.208	-0.284 0.265	-0.341 0.265				
energy	m	1.005 1.700	0.798 1.048	0.697 1.301	1.033 2.117	1.400 2.159				
max_a		0.323 0.270	0.292 0.232	0.226 0.212	0.295 0.261	0.362 0.267				
n_max		5.329 3.804	4.088 2.559	5.429 4.924	6.688 6.142	4.055 1.805				
n_min		5.575 3.889	4.162 2.587	5.390 5.193	6.766 6.221	4.137 1.853				
n_zero		6.110 2.959	5.368 2.479	5.909 2.325	6.532 3.391	5.863 2.210				
skewnes		-0.093 0.135	-0.044 0.158	-0.069 0.136	-0.104 0.136	-0.032 0.136				
width	mc	39.101 13.295	38.432 15.814	41.265 18.418	43.142 19.761	39.761 15.814				
---m2---										
energy (m)		0.102 0.129	0.124 0.147	0.066 0.080	0.044 0.063	0.180 0.378				
frq_zero		157.89 85.753	148.98 72.112	184.09 182.35	215.96 110.35	138.22 54.479				
mean	m	16.601 10.782	18.976 12.192	14.058 8.498	10.703 8.508	19.151 12.419				
mean_1/4	m	17.734 14.433	21.635 15.900	15.541 10.695	12.909 10.835	21.667 18.275				
mean_2/4	m	14.355 11.438	16.930 12.890	12.025 6.659	9.462 9.670	17.174 14.694				
mean_3/4	m	16.673 13.523	19.462 15.641	13.821 10.521	9.979 9.276	18.320 12.937				
mean_4/4	m	17.641 11.917	17.876 11.494	14.843 11.052	10.459 8.379	19.443 13.944				
n_zero		26.781 16.240	26.485 15.773	29.156 29.049	33.870 18.931	24.712 15.098				
width	mc	161 43	168 57	156 40	151 34	166 54				

Таблиця 3

Середні параметри показників фонокардіограми новонароджених із гестаційним віком при народженні 32-34 тижнів

name		1 n= 99	2 n= 95	3 n= 95	4 n= 96	5 n= 93				
---s1---										
a_max		0.402 0.261	0.257 0.191	0.286 0.213	0.297 0.199	0.446 0.224				
a_min		-0.385 0.252	-0.292 0.233	-0.286 0.199	-0.335 0.240	-0.454 0.232				
energy	m	2.530 3.846	1.456 2.596	1.458 1.840	1.557 2.073	2.693 2.416				
max_a		0.440 0.257	0.304 0.231	0.319 0.226	0.346 0.241	0.496 0.238				
n_max		8.808 5.163	6.800 3.618	7.179 3.952	8.562 4.945	6.452 2.674				
n_min		8.889 5.071	6.863 3.681	7.316 4.037	8.729 5.225	6.312 2.644				
n_zero		10.101 6.258	8.663 3.171	8.653 3.178	8.917 2.846	8.194 2.397				
skewnes		-0.123 0.124	-0.157 0.139	-0.101 0.130	-0.125 0.144	-0.143 0.139				
width	mc	81.397 21.466	73.873 22.326	70.054 19.130	76.232 17.470	72.841 21.885				
---m1---										
energy (m)	m	99.656 435.40	86.071 143.95	107.26 206.03	99.370 483.86	98.879 120.82				
frq_zero		220.79 109.11	196.08 122.91	274.67 597.55	296.03 292.01	261.57 772.70				
mean	m	12.592 7.974	15.872 11.326	15.311 12.329	11.964 11.498	17.547 10.700				
mean_1/4	m	14.520 9.480	18.357 17.338	18.253 15.175	12.777 9.387	23.023 17.099				
mean_2/4	m	13.057 16.475	15.502 12.142	14.772 13.670	12.723 20.514	17.801 12.591				
mean_3/4	m	11.587 8.197	15.021 11.186	14.355 15.099	11.672 15.116	15.045 10.501				
mean_4/4	m	11.204 7.470	14.606 11.119	13.863 11.706	10.679 10.961	14.320 10.124				
n_zero		32.253 16.763	28.547 19.410	42.000 91.719	42.469 55.527	37.215 98.817				
width	mc	144 46	139 35	146 38	137 32	141 40				
---s2---										
a_max		0.227 0.136	0.238 0.187	0.202 0.133	0.289 0.202	0.335 0.190				
a_min		-0.260 0.174	-0.259 0.207	-0.245 0.193	-0.336 0.244	-0.429 0.257				
energy	m	0.823 1.319	1.476 6.988	0.682 0.976	1.273 1.585	1.902 4.241				
max_a		0.275 0.169	0.277 0.212	0.258 0.189	0.360 0.248	0.446 0.260				
n_max		5.253 3.217	4.526 2.200	5.116 2.835	5.740 3.748	5.151 3.019				
n_min		5.414 3.114	4.653 2.325	5.221 2.935	5.573 3.870	5.043 2.680				
n_zero		6.646 3.563	6.695 5.062	6.200 2.582	6.906 2.979	7.000 5.048				
skewnes		-0.082 0.148	-0.115 0.144	-0.092 0.162	-0.119 0.136	-0.125 0.146				
width	mc	44.549 14.893	46.693 18.085	45.321 14.921	49.158 17.020	48.520 18.939				
---m2---										
energy (m)	m	74.105 157.52	138.20 243.49	913.77 5488.3	81.904 210.33	111.74 130.83				

frq_zero		198.56 99.457	240.53 295.19	261.93 284.41	271.85 159.60	201.88 212.25
mean	m	13.540 10.573	16.769 11.938	18.804 30.466	11.663 9.765	17.681 10.652
mean_1/4	m	15.134 8.808	18.775 14.284	22.084 39.927	14.401 14.706	20.314 13.702
mean_2/4	m	11.104 8.890	15.431 12.650	17.916 36.625	11.121 10.966	17.283 13.322
mean_3/4	m	13.267 16.506	16.077 14.050	18.841 50.710	9.522 7.670	15.647 10.308
mean_4/4	m	14.655 14.387	16.790 13.004	16.368 15.352	11.608 10.297	17.477 11.040
n_zero		36.263 21.028	49.779 56.079	60.758 115.33	54.344 40.533	38.710 38.463
width	mc	177 41	195 53	197 73	188 58	180 43

Таблиця 4

**Середні параметри показників фонокардіограми новонароджених із
гестаційним віком при народженні 35-36 тижнів**

name	1 n= 131	2 n= 146	3 n= 133	4 n= 149	5 n= 146
---s1---					
a_max	0.368 0.247	0.290 0.225	0.270 0.229	0.260 0.206	0.481 0.278
a_min	-0.357 0.251	-0.334 0.239	-0.299 0.259	-0.249 0.206	-0.480 0.277
energy	m 2.231 2.767	2.326 5.519	1.558 2.606	1.163 2.034	3.486 3.608
max_a	0.399 0.270	0.352 0.246	0.313 0.261	0.283 0.214	0.528 0.283
n_max	8.206 5.951	7.014 6.702	6.617 4.482	7.705 3.426	6.363 3.192
n_min	8.267 6.020	7.281 6.457	6.654 4.410	7.765 3.398	6.253 3.249
n_zero	9.046 3.608	9.548 11.005	8.767 5.115	9.396 4.290	8.836 4.384
skewnes	-0.114 0.160	-0.156 0.149	-0.113 0.176	-0.156 0.135	-0.121 0.140
width	mc 73.911 20.828	72.121 29.775	63.275 24.857	75.560 20.127	75.482 21.325
---m1---					
energy (m)	0.118 0.267	0.625 3.011	0.322 1.413	0.073 0.229	0.196 0.611
frq_zero	171.375 76.98	163.41 71.589	281.50 1126.1	196.83 102.77	137.47 50.317
mean	m 15.597 12.990	21.698 41.286	17.451 22.651	11.775 15.543	19.850 18.792
mean_1/4	m 19.898 20.280	24.888 43.910	20.360 27.570	13.591 15.896	25.305 22.018
mean_2/4	m 16.398 17.643	22.329 48.958	19.951 30.704	11.818 15.999	18.532 18.540
mean_3/4	m 12.679 10.355	20.450 46.684	14.718 18.491	11.262 17.521	16.937 17.575
mean_4/4	m 13.414 11.873	19.125 37.059	14.774 22.163	10.425 16.554	18.623 23.632
n_zero	24.366 12.241	24.007 11.061	38.293 111.79	25.819 14.240	21.158 8.822
width	mc 138 47	143 46	147 46	128 27	146 40
---s2---					
a_max	0.329 0.189	0.306 0.211	0.260 0.205	0.251 0.158	0.414 0.232
a_min	-0.292 0.198	-0.312 0.207	-0.296 0.230	-0.314 0.188	-0.466 0.230
energy	m 1.061 1.167	1.413 2.786	1.299 3.158	0.852 0.972	2.000 1.881
max_a	0.366 0.220	0.353 0.227	0.313 0.232	0.319 0.191	0.489 0.245
n_max	5.779 2.994	4.815 3.878	5.203 2.512	5.268 2.401	4.856 1.771
n_min	5.962 3.063	4.815 3.931	5.248 2.535	5.329 2.440	4.747 1.816
n_zero	6.924 3.315	6.740 6.009	7.098 3.394	7.020 2.407	6.760 1.874
skewnes	-0.150 0.126	-0.133 0.125	-0.087 0.178	-0.144 0.147	-0.117 0.134
width	mc 49.960 14.864	47.272 19.343	46.396 16.715	49.042 13.830	47.758 13.354
---m2---					
energy (m)	0.109 0.211	0.888 4.321	0.435 2.401	0.073 0.187	0.413 2.242
frq_zero	169.97 71.372	165.903 82.68	175.67 77.028	209.78 100.47	141.11 52.238
mean	m 14.414 12.423	22.884 46.946	15.882 20.940	10.824 14.034	20.856 23.070
mean_1/4	m 16.597 14.964	25.238 46.223	17.057 20.374	11.410 14.566	23.219 23.016
mean_2/4	m 13.265 14.693	20.189 44.489	14.969 26.359	10.034 13.827	19.059 21.760
mean_3/4	m 12.931 12.343	22.842 56.336	14.292 21.360	10.098 15.334	19.136 28.530
mean_4/4	m 14.861 14.043	23.272 55.022	17.208 24.459	11.759 14.866	22.006 24.455
n_zero	32.817 15.194	33.973 17.943	36.323 22.862	40.242 19.882	28.959 15.553
width	mc 187 43	198 59	196 62	191 53	195 48

Таблиця 5

Середні параметри показників фонокардіограми новонароджених із гестаційним віком при народженні 37 та більше тижнів

name	1	n= 423	2	n= 433	3	n= 422	4	n= 427	5	n= 408	
---s1---											
a_max		0.352	0.238	0.260	0.213	0.282	0.184	0.354	0.256	0.496	0.273
a_min		-0.356	0.219	-0.264	0.211	-0.299	0.204	-0.353	0.251	-0.501	0.282
energy	m	1.851	2.197	1.314	2.179	1.412	1.921	2.081	2.762	3.654	3.622
max_a		0.397	0.247	0.288	0.224	0.320	0.211	0.392	0.270	0.550	0.289
n_max		9.210	6.751	7.420	5.671	7.040	3.730	8.382	5.886	7.314	3.659
n_min		9.182	6.827	7.550	5.704	7.024	3.753	8.473	6.053	7.282	3.632
n_zero		10.312	7.407	9.323	6.471	9.085	4.374	9.988	4.897	9.066	3.858
skewnes		-0.141	0.154	-0.113	0.153	-0.074	0.182	-0.118	0.142	-0.118	0.133
width	mc	79.745	24.225	71.888	24.862	67.596	21.446	77.750	20.700	74.313	20.332
---m1---											
energy (m)	m	64.895	134.99	128.88	551.14	134.03	576.56	83.930	268.95	143.64	399.19
frq_zero		183.10	72.086	193.71	224.39	182.78	63.473	187.44	81.163	175.62	235.71
mean	m	13.282	9.663	16.118	12.586	17.187	12.498	13.997	12.624	18.557	12.224
mean_1/4	m	16.189	12.483	19.041	19.634	19.454	15.340	17.498	16.741	21.926	17.109
mean_2/4	m	13.362	11.698	16.650	17.239	18.701	17.319	14.515	14.077	19.301	15.067
mean_3/4	m	11.982	9.151	14.806	12.640	16.240	12.349	12.491	12.358	17.105	11.734
mean_4/4	m	11.594	9.827	13.973	11.376	14.355	11.341	11.486	11.388	15.895	12.328
n_zero		26.551	10.780	30.499	38.093	29.152	12.888	28.143	16.545	28.208	48.631
width	mc	140	29	151	53	154	43	143	34	153	42
---s2---											
a_max		0.332	0.188	0.232	0.150	0.289	0.196	0.378	0.231	0.442	0.247
a_min		-0.317	0.194	-0.248	0.154	-0.290	0.196	-0.428	0.248	-0.509	0.259
energy	m	1.180	1.537	0.716	1.037	1.047	1.491	1.950	2.402	2.533	2.589
max_a		0.368	0.203	0.273	0.168	0.326	0.211	0.450	0.253	0.539	0.261
n_max		6.397	3.523	5.644	2.700	5.957	2.871	6.358	3.127	5.870	2.687
n_min		6.513	3.610	5.697	2.732	5.903	2.865	6.424	3.201	5.902	2.747
n_zero		7.981	3.991	6.898	2.951	7.673	3.179	8.126	2.787	7.696	3.058
skewnes		-0.113	0.138	-0.120	0.139	-0.036	0.164	-0.117	0.161	-0.103	0.144
width	mc	51.054	15.860	49.383	17.684	48.341	16.529	56.006	15.207	53.119	16.547
---m2---											
energy (m)	m	75.804	121.71	119.91	292.26	127.05	251.46	90.398	224.08	145.72	225.74
frq_zero		183.37	84.890	189.59	133.15	180.26	93.181	183.49	81.318	176.99	283.14
mean	m	12.744	9.555	14.765	10.045	15.525	11.262	12.503	11.124	17.707	11.288
mean_1/4	m	14.068	11.495	16.561	13.307	17.286	13.083	13.672	13.634	19.972	13.707
mean_2/4	m	11.201	9.332	14.118	10.801	14.197	10.989	11.385	11.909	15.777	11.267
mean_3/4	m	11.716	10.132	13.984	12.223	15.062	16.254	11.484	10.723	16.750	12.908
mean_4/4	m	13.989	11.610	14.398	10.640	15.555	11.567	13.471	12.652	18.326	12.733
n_zero		38.622	22.058	42.122	36.936	40.583	21.748	39.913	19.891	37.542	45.494
width	mc	202	49	215	71	220	70	211	56	212	59

Висновки

Комп'ютерна обробка фонокардіограми, отриманої шляхом електронної аускультативної новонароджених, дозволила визначитися з її параметрами у новонароджених різного гестаційного віку. Аналізувалися 9 основних параметрів I і II тону та 9 параметрів проміжків між тонами у п'яти стандартних точках вислуховування. Отримані середні параметри фонокардіограми для новонароджених 26-28, 29-31, 32-34, 35-36 та 37-41 тижні гестації при народженні.

У параметрах фонокардіограми недоношених дітей, суміжних за терміном гестації груп, суттєвих відмінностей не виявлено. Виявлені суттєві відмінності між середніми показниками фонокардіограми новонароджених 35-36 тижнів гестації та новонароджених 37-41 тижня гестації (загалом у 36 параметрах одного серцевого циклу у п'яти точках вислуховування). Зважаючи

на це, оцінка параметрів фонокардіографії у новонароджених дітей повинна відбуватися відповідно до гестаційного віку при народженні.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи різноманітність та велику кількість отриманих параметрів, їх застосування для оцінки стану серцевої діяльності новонародженої дитини можливе за умови використання статистичних методів обробки даних. Доцільним є застосування методів машинного навчання.

Джерело фінансування

Дослідження виконано за грантової підтримки Grand Challenges Canada.

Конфлікт інтересів

Автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Баранова П, Макарова ОС, Мартинюк ТВ, Нікітіна МВ. Дослідження асортименту та етапи товарознавчого аналізу діагностичних медичних приладів: стетоскопів. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації, 2017;3(51):61-7. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.17.26>
2. Yang X, Zeng W. A relative value method for measuring and evaluating neonatal cardiac reserve. Indian J Pediatr. 2010;77(6):661-4. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-010-0058-5>
3. Balogh AT, Kovács F. Application of phonocardiography on preterm infants with patent ductus arteriosus. Biomed Signal Proc and Control. 2011;6(4):337-45. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bspc.2011.05.009>
4. Sung PH, Wang JN, Chen BW, Jang LS, Wang JF. Auditory-inspired heart sound temporal analysis for patent ductus arteriosus. In: 2013 1st International Conference on Orange Technologies (ICOT); 2013 Mar 12-16; Tainan, Taiwan. Taiwan; 2013, p.231-4. doi: <https://doi.org/10.1109/ICOT.2013.6521199>
5. Lai LS, Redington AN, Reinisch AJ, Unterberger MJ, Schrieffl AJ. Computerized automatic diagnosis of innocent and pathologic murmurs in pediatrics: a pilot study. Congenit heart dis. 2016;11(5):386-95. doi: <https://doi.org/10.1111/chd.12328>
6. Ghaffari M, Ashourian M, Ince EA, Demirel H. Phonocardiography signal processing for automatic diagnosis of ventricular septal defect in newborns and children. In: 9th International Conference on Computational Intelligence and Communication Networks; 2017 Sep 16-17; Cyprus. Cyprus; 2017, p. 62-66. doi: <http://doi.org/10.1109/CICN.2017.8319357>
7. Raza A, Faiz SA, Faiz H, Hussain HK, Rizvi SFH. Prevalence of innocent murmur in rural communities of Pakistan. JSZMC. 2018;9(2):1400-1.
8. Arcilla RA, Lind J. Serial Phonocardiography During the Neonatal Period. Zeitschrift für Kinderheilkunde. 1965;93(4):354-74.
9. Vukadinović S, Wallgren CG. Evaluation of some electro- and phonocardiographic characteristics of the newborn infant. Biol Neonate. 1971;19(1):170-84. doi: <https://doi.org/10.1159/000240411>
10. Шелевицький ІВ, Шелевицька ВА, Семенов БС. Аналіз й класифікація серцевих шумів на основі сплайн-апроксимацій. В: Матеріали Міжн. наук. конф. Інтелектуальні системи прийняття рішень і проблеми обчислювального інтелекту; 2016 Тра 24 та 28; Херсон. Херсон: Железний Порт; 2016, с. 233-4

**ЭЛЕКТРОННАЯ АУСКУЛЬТАЦИЯ:
ПАРАМЕТРЫ ФОНОКАРДИОГРАММЫ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА**

V. A. Shelevytska

Государственное учреждение
«Днепропетровская медицинская академия
МЗ Украины
(г. Днепр, Украина)

Резюме. Современные электронные стетоскопы позволяют применять аускультацию с одновременной регистрацией фонокардиограммы на записывающее устройство у новорожденных детей. Компьютерная обработка полученной фонокардиограммы расширяет возможности диагностики болезней сердца и состояний, связанных с особенностями переходной гемодинамики новорожденных детей. Электронная аускультация с последующей компьютерной обработкой фонокардиограммы позволяет определиться с ее основными параметрами, увеличить количество и точность их расчета.

Цель. Определение основных параметров фонокардиограммы и различий между ними у новорожденных детей различного гестационного возраста.

Материалы и методы. Обследованы 343 новорожденных ребенка с 26 по 41 неделю гестации при рождении, у которых пренатально и после рождения не было выявлено каких-либо структурных особенностей в сердце и крупных сосудах. В группе обследованных детей не определялись какие-либо патологические изменения при традиционной аускультации. Электронная аускультация выполнялась цифровым стетоскопом Thinklabs Model DS32 + в пяти стандартных точках выслушивания. Запись звука производилась на цифровой диктофон Sony-ICD-UX71. Допплерокардиография выполнялась ультразвуковым сканером Z.ONE.Ultra фирмы ZONARE, My Lab 25 Esaote сразу после проведения электронной аускультации. Анализ полученных фонокардиограмм осуществлялся с помощью разработанной компьютерной программы «Hearttone-D». Анализировались 9 основных параметров I и II тона и 9 параметров промежутков между тонами в пяти стандартных точках выслушивания.

Результаты исследования. Получены средние значения показателей фонокардиограммы 343 новорожденных детей с 26 по 41 неделю гестации

**ELECTRONIC AUSCULTATION:
PARAMETERS OF THE PHONOCARDIOGRAPHY
OF NEWBORNS
OF DIFFERENT GESTATIONAL AGE**

V.A. Shelevytska

Dnipropetrovsk state medical academy
of Ministry of health
of Ukraine
(Dnipro, Ukraine)

Summary. Auscultation remains one of the main methods in heart disease diagnostics. An electronic auscultation with the subsequent computer analysis of the received phonocardiogram can be used to diagnose conditions associated with the peculiarities of transient hemodynamics of newborn, birth defects and other heart diseases in newborns. An electronic auscultation with further computer processing of the phonocardiograms can determine their main parameters, optimize their quantity and increase the accuracy of the computer analysis.

The aims. Determination of the basic parameters of the phonocardiogram and the differences between them in newborns of different gestational age.

Materials and methods of research. 343 newborn babies of gestational age 26 to 41 weeks were examined. In the group of examined children, no structural defects of the heart and large vessels were found prenatal or after birth as well as no pathological changes were detected using traditional auscultation. The following study using electronic auscultation was performed by the digital stethoscope Thinklabs Model ds32a + at five standard listening points. The sound recording was performed on the Sony-ICD-UX71 digital voice recorder. Doppler sonography was performed by ultrasound Z.ONE.Ultra ZONARE, My Lab 25 Esaote ultrasound scanners immediately after an electronic auscultation. The analysis of received phonocardiograms was carried out with the help of the developed computer program "Hearttone-D". 9 basic parameters of I and II tone and 9 parameters of intervals between tones at five standard listening points were analyzed.

Results of the research. The mean parameters of the phonocardiograms of 343 newborns of gestation age 26 to 41 weeks as well as differences in parameters between the adjacent gestational periods were obtained.

Statistically significant differences in the parameters of the neonatal phonocardiography in gestational age 26-28 and 29-31 weeks were detected in 16 parameters,

при народженні і їх відмінності в суміжних по терміну вагітності групах. Статистично значимі відмінності в параметрах фонокардіограми новонароджених вагітнісним віком 26-28 і 29-31 тижні виявлені по 16 параметрам, 29-31 і 32-34 тижні - по 10 параметрам, 35-36 і 37 - 41 тижні виявлені по 36 параметрам.

Висновки. В параметрах фонокардіограми суміжних по терміну вагітності груп недоношених дітей суттєвих відмінностей не виявлено. Виявлені суттєві відмінності між середніми показателями фонокардіограми новонароджених 35-36 тижнів вагітності і доношеними новонародженими 37- 41 тижнів вагітності (всього по 36 параметрам).

Ключові слова: електронна аускультация; параметри фонокардіограми; новонароджені різного вагітнісного віку.

29-31 and 32-34 weeks - in 10 parameters, 35-36 and 37-41 weeks were detected in 36 parameters.

Conclusions. There were no significant differences in the parameters of the phonocardiography of preterm infants of the contiguous gestational age groups. Significant differences were found between the average parameters of neonatal phonocardiograms 35-36 weeks of gestation and newborn infants 37-41 weeks of gestation (in total on 36 parameters).

Key words: Electronic Auscultation; Parameters of Phonocardiography; Newborns of Different Gestational Age.

Контактна інформація:

Шелевицька Вікторія Анатоліївна – асистент кафедри педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» (м. Дніпро, Україна)

Контактні дані: вул. С. Калачевського, 55, м.. Кривий Ріг, 50082, Україна.

Контактний телефон +38 (096) 515 40 62
e-mail: shelevika@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6941-6843>

Researcher ID (Web of Science) H-8133-2018

Контактная информация:

Шелевицкая Виктория Анатольевна – ассистент кафедры педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики факультета последиplomного образования Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины» (г. Днепро, Украина)

Контактные данные: ул. С Калачевского, 55, Кривой Рог, 50082, Украина.

Контактный телефон: +38 (096) 515 40 62
e-mail: shelevika@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6941-6843>
Researcher ID (Web of Science) H-8133-2018

Contact Information:

Shelevitska Victoria – MD, Assistant of Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics of faculty of postgraduate education of the State institution «Dnipropetrovsk medical academy of Ministry of health of Ukraine» (Dnipro, Ukraine).

Contact address: S. Kalachevsky st., 55, Kryvy Rih, 50082, Ukraine.

Contact phone +38 (096) 515 40 62

e-mail: shelevika@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6941-6843>

Researcher ID (Web of Science) H-8133-2018

УДК: 616.34-018:616.348-002-02-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.5

**Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова,
Т.М. Клименко***

**ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
УРАЖЕННЯ КИШЕЧНИКА
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ
ЕНТЕРОКОЛІТАХ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України"
(м.Київ, Україна)
Харківська медична академія післядипломної освіти*
(м.Харків, Україна)

Резюме: Патоморфологічно НЕК характеризується запаленням і значним пошкодженням тканини. Для повноти розуміння всіх патогенетичних механізмів в роботі проведено об'єктивний морфологічний аналіз стану міжтканинних відносин у стінці тонкої кишки з НЕК. З'ясування провідних патогенетичних механізмів, що визначають превалювання і прогресування деструкції при неефективності захисної запальної реакції як організму дитини в цілому, так і в стінці кишечника з НЕК дозволить розробити систему критеріїв ранньої діагностики і профілактики розвитку НЕК.

Мета роботи. Уточнити морфогенез НЕК, провести імуногістохімічне дослідження і морфологічний аналіз стану міжтканинних відносин у стінці тонкої кишки при НЕК у передчасно народжених дітей порівняно з бактеріальним ентероколітом.

Матеріали та методи дослідження. Морфологічному та імуногістохімічному дослідженню представлено матеріал тонкої кишки новонароджених, що загинули від ентероколіта (сепсиса) і НЕК -18 аутопсійних і 7 інтраопераційних матеріалів: 7 препаратів зі стадією предперфорації, 9 - зі стадією перфорації. Для об'єктивізації патоморфологічних змін у кишечнику проводили порівняння з інфекційним ентероколітом (5 аутопсій). Здійснювали оцінку стану стінки тонкої кишки, отриману під час операцій із приводу перфорації (крайова зона і сусідня ділянка органа). Контролем виступали зрізи здорового тонкого кишечника недоношених новонароджених, смерть яких наступила внаслідок причин, не пов'язаних з інфекцією та НЕК (4 випадка).

Результати дослідження. Патологічні зміни з НЕК торкаються всіх оболонок стінки тонкої кишки. Клінічно в недоношених новонароджених захворювання виявляється прогресуванням як генералізованих симптомів, так і гастроінтестинальних на тлі системної запальної відповіді. Провідним патоморфологічним процесом є зміна кількісних морфологічних параметрів судинного русла, розвиток вираженого набряку з дисоціацією міжтканинних відносин і вираженою деструкцією структурних елементів стінки кишки. При цьому запально-репаративний процес характеризується превалюванням альтерації при неадекватній реакції лейкоцитів на ступінь деструкції і зниженні репаративного потенціалу тканинних елементів слизової оболонки кишки. Це детермінує стійке порушення її бар'єрної функції, зниження резистентності до дії мікробних агентів і прогресуючі ушкодження. Провідні патогенетичні механізми визначають превалювання і прогресування деструкції при неефективності захисної запальної реакції як організму дитини, так і в стінці кишечника при НЕК.

Ключові слова: патоморфологія; некротизуючий ентероколіт; бактеріальна інфекція; передчасно народжені діти.

Вступ

Однією з найбільш важливих проблем сучасної неонатології, що істотно обумовлює захворюваність і летальність недоношених новонароджених, особливо в групі дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла, є некротизуючий ентероколіт (НЕК). Смертність (від 20 до 25%) та захворюваність, у дітей з більшою за II стадію НЕК, найчастіше пов'язані: 1) з тривалою госпіталізацією; 2) з виживанням з синдромом короткої кишки; 3) з тривалим періодом нейродефіцитних порушень, особливо у дітей з надзвичайно низькою масою при народженні, які потребують операції в подальшому. Смертність досягає майже 100% у дітей з обширним і повним некрозом кишечника [1].

Серед різноманітних теорій патогенезу НЕК більшість неонатологів, патофізіологів, патоморфологів вказують на провідну роль порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника в недоношених дітей. Патоморфологічно НЕК характеризується запаленням і великим пошкодженням тканини [3, 5]. Специфічними гістопатологічними змінами на початкових стадіях бувають набряк і відшарування епітелію ворсин. Потім з'являються ознаки деструкції ворсин, набряку підслизової обо-

лонки, після чого характерна поява в ній мікрогеморагій, мікротромбозів, стази крові в капілярах [2, 4]. Гістологічно у резектованих тканинах виявляються коагуляційний некроз у 90% випадків, виражене запалення - в 90%, 15% - еозинофілі в інфільтраті, в 75% - виразка, в 70% - геморагії. У великих мезентеріальних судинах тромби знаходять нечасто, а в дрібних - у 30% випадків [3, 7]. При тяжкому перебігу може відбутися повне зникнення структури ворсинок, виразка слизової оболонки; візуалізуються пухирці газу (пневматоз) у підслизовій оболонці і під серозною оболонкою. Пневматоз кишкової стінки при гістологічному дослідженні спостерігається у половині випадків, але це неспецифічний симптом, тому що спостерігається також як при інших патологіях так і у в більш старшому віці. Деякі автори розцінюють пневматоз шлунка як маркер фульмінантного перебігу НЕК. Серозна оболонка потовщується через набряк [8, 10].

У хворих з НЕК виявлені типові симптоми вторинної нейронної дисплазії. Виявляються дегенеративні зміни підслизового і міжм'язового сплетення нервової системи кишки. Сплетення втрачають гліальні клітини і нейрони, у гангліях виявляються

ділянки лізису в центрі, ганглії нагадують "порожні кошики". Виявляються ушкодження, що нагадують фокальний агангліоз [6, 9]. Знижується продукція інгібуючих м'язовий тонус нейромедіаторів (вазоактивного інтестинального пептиду й оксиду азоту). Зміни в підслизовому сплетенні домінують. Там вони є тим більш виражені, чим сильніше пошкодження слизової оболонки [11, 14]. Таким чином, при НЕК спостерігаються дегенеративні зміни нервових сплетень кишечника, можливо, вторинні стосовно гіпоксемії.

При прогресуванні процесу розвивається трансмуральний некроз кишкової стінки з наступною перфорацією. У деяких випадках численні некротичні сегменти кишки перемижуються з ураженими, але життєздатними тканинами [13, 15].

Найбільш часто уражаються дистальні відділи тонкої кишки, сліпа і висхідний відділ товстої кишки (в області ілеоцекального кута, селезінкового кута). В 50% дітей у процес залучається і тонка, і товста кишка (частіше ілеоцекальна область), у 25% - тільки товста кишка, в 25% - тільки клубова [12, 16]. Рідше спостерігається пошкодження тонкої кишки, шлунка, іноді процес захоплює весь кишечник - від зв'язки Трейца до прямої кишки, що звичайно закінчується фатально. Ураження кишечника може бути як безупинним, так і переривчастим. При сегментарному типі незмінні ділянки чергуються з зонами ураження різної довжини [6, 11].

Процеси репарації в кишкової стінці в період реконвалесценції відбуваються повільно. Деструктивні зміни слизової оболонки (набряк, відшарування епітелію ворсин) можуть зберігатися до місяця і більше. Репаративні процеси характеризуються регенерацією епітелію, утворенням грануляційної тканини і фіброзом. У результаті запалення в деяких фрагментах кишки можливе формування ділянок стенозу [2, 3].

Отже, з представлених літературних даних, трактування морфологічного стану кишечника як на макроскопічному, так і на гістологічному рівні носять мізерний описовий характер, що ускладнює оцінку й об'єктивізацію зареєстрованих змін [14, 16].

Інформація відносно патогенетичних механізмів НЕК, як правило, зводиться до аналізу ролі окремих регуляторів, без переломлення до морфогенетичних процесів, що мають місце в стінці кишечника при даній патології. Немає вичерпної інформації щодо виразності і характеру запалення в стінці кишки на різних стадіях НЕК, співвідношення між порушеннями мікроциркуляції, альтерації, ексудативними і репаративними явищами у тканинних елементах стінки кишечника. Але ж саме виразність структурних порушень визначає порушення цілісності гісто-гематичних бар'єрів кишки. Останні відіграють ключову роль у детермінації таких параметрів, як резистентності СО до дії що ушкоджують, у тому числі й інфекційних факторів, ступеня функціональної активності, а також можливості до репаративної регенерації й ін. [1, 8, 10].

Таким чином, для повноти розуміння всіх патогенетичних механізмів необхідно провести об'єктивний морфологічний аналіз стану міжтканинних відносин у стінці тонкої кишки з НЕК. З'ясування провідних патогенетичних механізмів, що визначають превалювання і прогресування деструкції при неефективності захисної запальної реакції як організму дитини в цілому, так і в стінці кишечника з НЕК дозволить розробити систему критеріїв ранньої діагностики і профілактики розвитку НЕК.

Мета роботи

Уточнити морфогенез НЕК, провести імуногістохімічне дослідження і морфологічний аналіз стану міжтканинних відносин у стінці тонкої кишки на II-й й III-й стадіях НЕК у передчасно народжених дітей порівняно з бактеріальним ентероколітом.

Матеріали та методи дослідження

Морфологічному дослідженню було представлено матеріал тонкої кишки новонароджених, що загинули від сепсису і НЕК - 18 аутопсійних і 7 інтраопераційних матеріалів. З них 7 препаратів зі стадією предперфорації, 9 - зі стадією перфорації, що включали стінку тонкої кишки в маргінальній зоні перфорації, сусідньої з нею ділянки і фрагмента макроскопічно інтактної кишки з вилучених від перфорації зон кишечника. Для об'єктивізації патоморфологічних змін у кишечнику проводили порівняння з інфекційним ентероколітом (5 аутопсійних матеріалів). Крім того, проводили оцінку стану стінки тонкої кишки, отриману під час операцій із приводу перфорації (крайова зона і сусідня ділянка органа). Контролем виступали зрізи здорового тонкого кишечника недоношених новонароджених, смерть яких наступила внаслідок причин, не пов'язаних з інфекцією та НЕК (4 випадка).

Матеріал фіксували у нейтральному 10% формаліні, згодом зневоднювали в спиртах висхідної щільності. Заливали в парафін. Виготовлені зрізи товщиною 5 + 1 мкм офарблювали гематоксиліном і еозином, толуїдиновим синім, за Браше, ставили ШИК-реакцію.

Крім описової морфології використовували метод кількісної оцінки стану оболонок тонкого кишечника. Для цього використовували комплекс морфометричних критеріїв. При збільшенні у 200 разів у слизовій оболонці (надалі СО) за допомогою квадратно-вузлової тест-системи оцінювали питому площу (ПП - ПО) ворсинок у стані деструкції і збережених структур за формулою: $ПП = (P_i/P_t) \times 100\%$, де P_i - кількість крапок, що потрапили на оцінювані структури, P_t - загальна кількість крапок у тест системі.

У збережених ворсинках проводили оцінку структурно-функціонального стану покривного епітелію і власної пластинки слизової. При аналізі епітелію аналогічним методом оцінювали ПП епітеліоцитів зі збереженою структурою, ознаками дистрофії і деструкції. У власній пластинці СО підраховували ПП клітин сполучної тканини (фібробластів, макрофагів), інтерстицію. За наявності набряку оцінювали ПП інтерстиціальної рідини. Запальну реакцію трактували за ПП лейкоцитів з урахуванням клітинного складу і характеру інфільтрації. Для цього оцінювали щільність розташування лейкоцитів (кількість клітин на одиницю площі препарату), ПП нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, макрофагів. Для оцінки стану мікроциркуляторного русла враховували ПП і діаметр судин, що вимірювався за допомогою окуляра-мікромметра. При аналізі крипти оцінювали ступінь деструкції та мітотичний індекс в епітелії. Вимірювали товщину м'язової пластинки.

Аналіз підслизової оболонки (ПСО) проводили з урахуванням морфологічної організації та локалізації судинного і нервового сплетень. При цьому враховували діаметр артерій і вен. Стан кожної оболонки, ступінь альтерації ендотелію й інтими в цілому, товщину середньої оболонки в ПП гладких м'язів з явищами деструкції. Про наявність і виразність набряку і запалення робили висновки за

ПП інтерстиціальної рідини і лейкоцитів. У м'язовій оболонці (МО) оцінювали товщину кожного шару, ПП гладких міоцитів і ендомізю, ПП збережених, дистрофічно і деструктивно змінених гладких міоцитів. При аналізі інтрамуральних гангліїв оцінювали діаметри нейронів, проводили каріометрію, підраховували ПП нейронів з нормальною архітектонікою й ознаками альтерації. Вимірювали товщину серозної оболонки, оцінювали ПП судин, клітин сполучної тканини, волокон, інтерстиціальної рідини, лейкоцитів, а також вимірювали діаметри судин.

Додатково було проведено дослідження гістологічних зрізів 17 хворих імуногістохімічним методом для виявлення маркерів макрофагів - CD68, ендотелію кровеносних судин - CD31, ендотелію лімфотичних судин - D2-40 системою візуалізації «LSAB 2», барвник DAB (усі реактиви фірми DAKO, Данія).

Отриманий гістологічний матеріал фіксували в 10% розчині забуференого нейтрального формаліну протягом 24 годин. Після дегідратації матеріал заливали у високоочищений парафін з полімерними добавками (Richard-Allan Scientific, США) при температурі не вище 60°C. З парафінових блоків на ротатійному мікротомі Microm HM325 із системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина) робили зрізи тканини товщиною 5 мкм. Мікроскопічне дослідження проводили з використанням методики серійних зрізів. Зрізи тканини поміщали на предметні стекла і потім пофарбовували згідно стандартних методик гематоксиліном і еозином. Для подальшого імуногістохімічного дослідження частину серійних парафінових зрізів поміщали на покриті адгезивом скла Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Дослідження проводили на депарафінованих і регідратованих зрізах. Для демаскування антигенності тканини використовували метод теплової обробки зрізів у буфері Target Retrieval Solution High p (DAKO, Данія) шляхом кип'ятіння протягом 15 - 20 хвилин у мікрохвильовій печі Samsung CE 118KFR з урахуванням рекомендацій фірми-виробника анти-тіл. Після блокування неспецифічного зв'язування білків протеїновим блоком (DAKO), а ендогенної пероксидазної активності - пероксидазним блоком (DAKO), наносили немічені первинні антитіла. Використовували мишачі моноклональні антитіла до Ki-67 (клон SP6, Neomarkers, США), до CD31 (клон JC70A, DAKO), до D2-40 (клон D2-40, DAKO), до CD68 (клон PG-M1, DAKO). Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою полімерної системи детекції з покоління DAKO Advance. Як субстрат для пероксидази хрому використовували DAB+ (DAKO). Для візуалізації гістологічної структури досліджуваної тканини оброблені імуногістохімічні препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Далі пофарбовані зрізи укладали в канадський бальзам. На зрізи, що використовувалися для негативного контролю, замість первинних антитіл наносили буфер для розведення антитіл (DAKO). Дослідження препаратів у минаючому світлі здійснювали на мікроскопі AxioStar (Carl Zeiss, Німеччина). Мікрофотографування проводили на дослідницькому мікроскопі Olympus AX 70 (Японія) з використанням програми AnalySi Pro 3.2 (фірма Softimaging, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника програмного забезпечення.

Дослідження стінки тонкої і товстої кишки було розділено на 2 етапи: 1 - оцінка структурно-функціонального стану ділянок інтактної кишки в контролі та при ентероколітах різної етіології, що дозволило встановити передіснуючі морфологічні детермінанти (фон) розвитку патологічного процесу різного характеру; 2 - дослідження стінки кишечника в *locus morbi*, що дозволило оцінити морфогенетичні механізми патологічного процесу при НЕК і бактеріальному ентероколіті (БЕК), а також прояснити деякі механізми і закономірності пошкодження гісто-гематичних бар'єрів при них.

Результати дослідження

Патоморфологічне дослідження макроскопічно інтактного кишечника у дітей з НЕК і БЕК дозволило виявити ряд розходжень у структурно-функціональній організації стінки тонкої кишки. Перше з них було очевидним і стосувалося товщини оболонок. Ключові відмінності були зареєстровані по відношенню слизової (СО) і м'язової (МО) оболонок.

У всіх новонароджених з НЕК III стадії мало місце порушення рел'єфу в тонкій кишці у вигляді відсутності складок СО на різних ділянках (рис. 1). У пацієнтів з НЕК IIБ стадії відсутність складок було зафіксовано не на всьому протязі, а чергувалася з ділянками типової складчастості СО і ПСО.

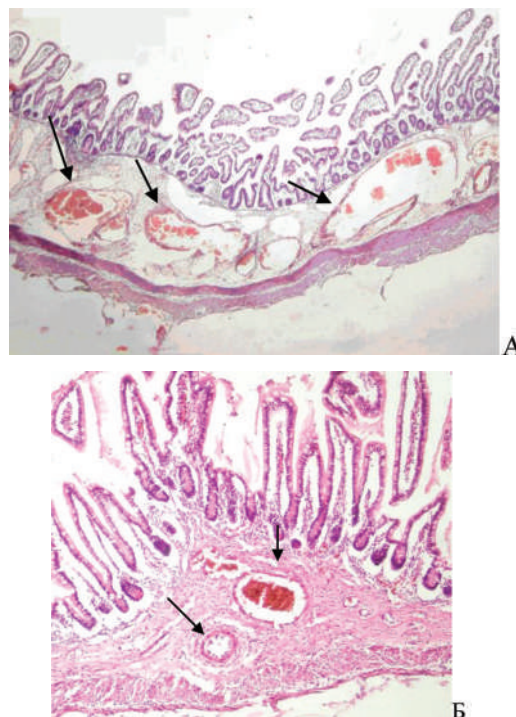


Рис. 1. Згладжений рел'єф інтактної тонкої кишки у хворого А. (вік 12 діб, Мт 1800 г, ГВ 31 тиж) з НЕК III (А), збереження складок у дитини С. (вік 16 діб, Мт 1630 г, ГВ 31 тиж) з БЕК (Б). Зниження висоти ворсинок СО з НЕК. Вазодилатація і набряк ПО з НЕК і БЕК (зазначено стрілками). Слабкий розвиток (гіпоплазія) МО з НЕК. Фарбування гематоксиліном і еозином. Ув. 100.

При НЕК відзначалося зниження висоти ворсин, що прямо корелювало з гестаційним віком і масою тіла ($r_1 = + 0,812$; $r_2 = + 0,781$, $p < 0,02$). Ці зміни особливо яскраво були виражені при зіставленні розмірів ворсин і крипт. Якщо в пацієнтів з БЕК даний показник складав 3:1, то з НЕК він наближався до 1:1 (див. рис. 1) віком і масою тіла відповідно ($r_1 = + 0,812$; $r_2 = + 0,781$, $p < 0,02$).

Морфометрична оцінка МО в стінці кишечника виявила зниження її товщини у пацієнтів з НЕК, що варіює в межах 21 - 38 % щодо групи порівняння. За рахунок цього змінилося пропорційне співвідношення товщини оболонок у структурі стінки кишки. У тканинах пацієнтів НЕК на тлі зниження відносної товщини СО і МО відзначене підвищення відносної частки ПСО і серозної (СерО) оболонок. Їхня товщина була в межах контролю або навіть ширше за рахунок вираженої вазодилатації і набряку сполучної тканини (див. рис. 2).

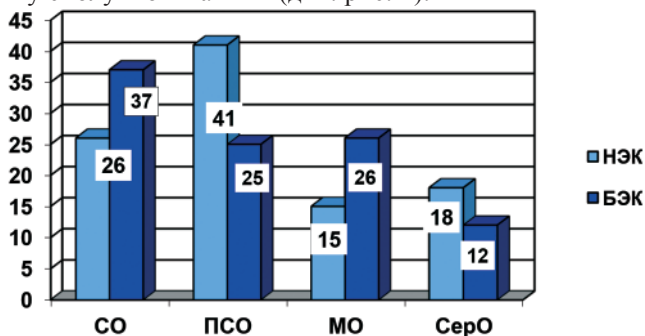


Рис. 2. Зміна співвідношення питомої товщини оболонок у структурі стінки тонкої кишки у хворих з НЕК і БЕК, %.

Примітки: 1. На осі абсцис - оболонки (СО - слизова, ПСО - подслизова, МО - м'язова, СерО - серозна).
2. На осі ординат - питома товщина, %.

Товщина одношарового призматичного каймистого епітелію на поверхні ворсин з НЕК була на 13,5% нижче, ніж з БЕК. Крім того, у складі епітеліального шару відзначений менший (в 5 раз) зміст бокалоподібних клітин, порівняно з таким при БЕК. Враховуючи роль бокалоподібних клітин у продукції слизу, при НЕК можна говорити про зниження ефективності слизово-бікарбонатного бар'єру на поверхні слизової оболонки, що забезпечує важливу захисну функцію в підтримці гемато-інтестинального бар'єра. На відміну від цього, кількість бокалоподібних клітин при БЕК було вище вікової норми практично в 3 рази (див. рис. 3).

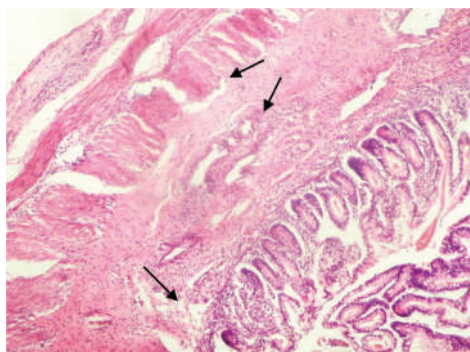


Рис.3. Стінка тонкої кишки пацієнта С. (вік 11 діб, Мт 2150, ГВ 33 тиж) з БЕК. Високий зміст бокалоподібних клітин у ворсинках і клітин Панета в криптах, набряк власної пластинки навколо дна крипт. Помірна вазодилатація в подслизовій і м'язовій оболонках (зазначено стрільцями). Фарбування гематоксиліном і еозином Ув. 200.

У сполучній тканині власної пластинки і ПСО в стінці кишки звертала на себе увага ступінь зрілості і питомий об'єм (ПО) колагенових волокон. При БЕК у ПСО визначалася зріла сполучна тканина з достатньою кількістю оксифільно пофарбованих

колагенових волокон. При НЕК мало місце превалювання незрілих колагенових і ретикулярних волокон і зниження їх ПО. Останнє було пов'язано зі збільшенням ПО основної аморфної речовини, а точніше інтерстиціальної рідини. Важливо відзначити, що при цьому ПО клітин у сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки при НЕК також був знижений. Це було пов'язано, у першу чергу з низьким змістом лейкоцитів. Якщо при БЕК у пухкій волокнистій сполучній тканині інтактної зони кишки визначалося багато еозинофілів, макрофагів, плазмочитів і лімфоцитів, то при НЕК лейкоцити були в 2,5 - 3 рази менш численними і представлені поодинокими макрофагами і лімфоцитами.

Наведені дані про структурно-функціональний стан інтактних ділянок тонкої кишки з НЕК і БЕК дозволяють виділити декілька патогенетично важливих морфологічних детермінант розвитку патологічного процесу з НЕК. До них відносяться: недорозвинення м'язової і слизової оболонок у стінці кишечника, функціональна неспроможність покривного епітелію, зниження локальної системи протимікробного захисту в стінці кишки.

У крайовій зоні перфоративного дефекту з НЕК визначаються виражені деструктивні зміни всіх оболонок кишечника: повна деструкція і десквамація слизової на тлі набряку і пневматоза підслизової, м'язової і серозної оболонок (див. рис. 4). В оголеній власній пластинці слизової оболонки на тлі набряку пухкої волокнистої сполучної тканини визначалися лише одиничні моноцити і лімфоцити при слабко вираженій проліферації фібробластів (див. рис. 5).

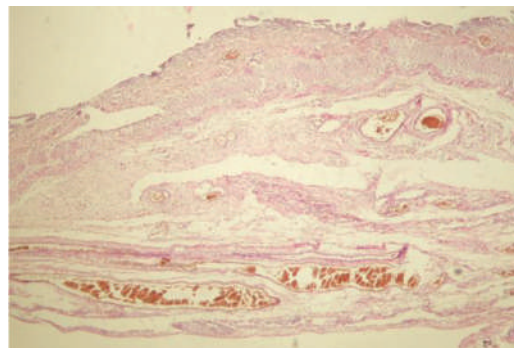


Рис. 4. Деструкція слизової оболонки, венозне повнокров'я, виражений набряк ПСО і СерО, дисоціація гладких міоцитів, набряк і атрофія МО у дитини Ч. (вік 7 діб, Мт 1950 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІБ. Фарбування гематоксиліном і еозином. 3б. 100.

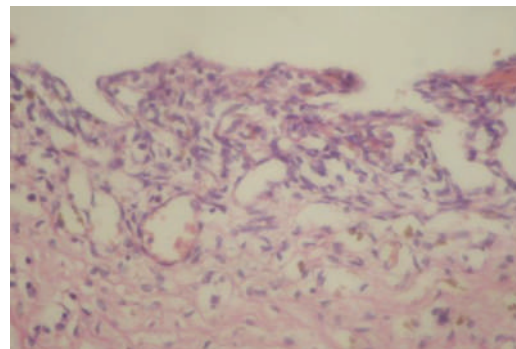


Рис. 5. Поверхня СО кишки в маргінальній зоні перфорації, слабка інфільтрація, набряк, проліферація фібробластів у дитини Ч. (вік 7 діб, Мт 1950 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІБ. Фарбування гематоксиліном і еозином. 3б. 200.

За аналізом судинного сплетення в ПСО і МО при НЕК реєструються ознаки венозного повнокров'я. В артеріях відзначається деструкція інтими, виражена вакуолізація гладких міоцитів, розширення міжклітинних просторів, набряк адвентицію. У венах 78% поверхні ендотеліальної вистілки з явищами деструкції клітин. Збережений ендотелій характеризувався набряком ядра і цитоплазми, у ряді клітин відзначалися картини каріопікнозу. В просвітах вен мало місце складжування еритроцитів, тромбоутворення, місцями відзначалися розриви стінки і екстравазація формених елементів (див. рис. 6).

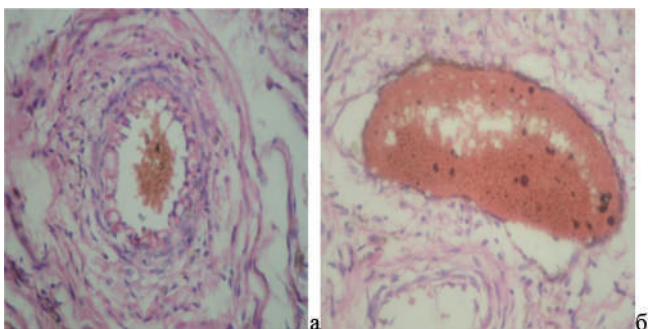


Рис. 6. Стан артеріальних (а) і венозних (б) судин підслизової оболонки тонкої кишки в маргінальній зоні перфорації у новонародженого Т. (вік 9 діб, Мт 1700 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІІ. Деструкція інтими, вакуолізація гладких міоцитів, набряк адвентицію. Фарбування гематоксиліном і еозином. 36. 200.

Периваскулярна сполучна тканина власної пластинки СО і ПСО - з ознаками некрозу й апоптозу клітин, деструкції волокон, їхнього роз'єднання за рахунок нагромадження інтерстиціальної рідини. МО кишки - з явищами вираженого набряку, тканинної дисоціації і деструкції гладких міоцитів. СерО стовщена, набрякла, з розширеними судинами, місцями відшаровувалася від МО (див. рис. 7). Характерно венозне повнокров'я судин серози, що свідчить про генералізовану реакцію мезентеріальних судин.

У деяких хворих з НЕК ІІІ була зафіксовано також ураження товстої кишки. На ділянках деструкції слизової оболонки зберігалися лише окремі частки крипт, багаті бокалоподібними клітинами і тонка, місцями фрагментована, м'язова пластинка СО.

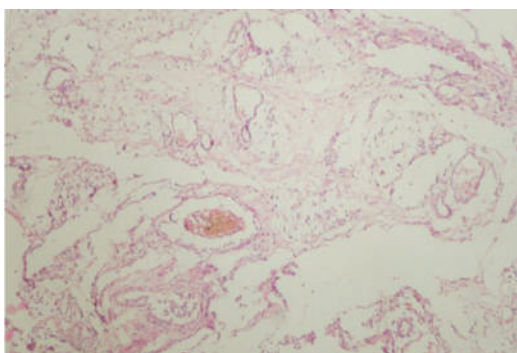


Рис. 7. Згладжений набряк при відсутності інфільтрації серозної оболонки стінки тонкої кишки в крайовій зоні перфорації у новонародженого Т. (вік 9 діб, Мт 1700 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІІ. Фарбування гематоксиліном і еозином. 36.100.

Тут частіше визначалися ділянки інфільтрації лейкоцитами, що поширюються і на підслизову оболонку (див. рис. 8). При аналізі інфільтрації дивним виявився факт слабкої виразності реакції лейкоци-

тів на ушкодження. При аналізі клітинного складу інфільтрату відзначені поодинокі макрофаги і нейтрофіли з превалюванням лімфоцитів. Інфільтрація носила дифузний характер і поширювалася лише на поверхневі шари підслизової оболонки. У широких венозних судинах останньої на тлі деструкції ендотелію часто відзначалося крайове стояння лімфоцитів і моноцитів. Не спостерігалася їх трансміграція через судинну стінку в набряклу периваскулярну сполучну тканину - тут лейкоцити були відсутні (див. рис. 9).

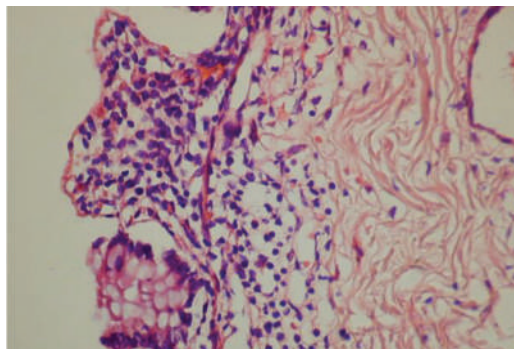


Рис. 8. Деструкція СО товстої кишки у хворого А. (вік 6 діб, Мт 2100 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІІ. Набряк і слабка дифузна інфільтрація залишків власної пластинки і зовнішньої частини підслизової основи. Фарбування гематоксиліном і еозином. 36.400.

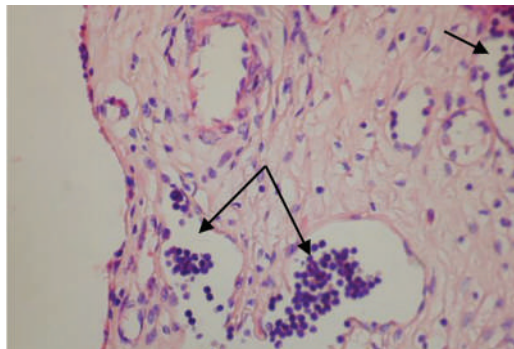


Рис. 9. Крайове стояння лімфоцитів і моноцитів у дилатованих судинах ПСО кишки і відсутність лейкоцитів у периваскулярній сполучній тканині (зазначено стрілками) у хворого А. (вік 6 діб, Мт 2100 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІІ. Фарбування гематоксиліном і еозином. 36.400.

Аналіз причинно-наслідкових відносин, проведений на підставі імуноцитохімічного дослідження, дозволив встановити ряд цікавих фактів. Вивчення судинного русла в маргінальній зоні перфоративного дефекту показало зниження кількості функціонуючих гемокапілярів при вираженому розширенні лімфатичних капілярів у деструктивно зміненій слизовій оболонці (див. рис. 10).

Ряд гемокапілярів деструктивно зміненої слизової оболонки характеризувався переривчастою вистілкою CD31+ позитивними клітинами, що підтверджує деструкцію ендотелію і свідчить про порушення проникності судинної стінки при НЕК. Характерно, що при цьому в підслизовій оболонці реакція на CD31+ була набагато більш вираженою (у 3,7 раза вище). Крім інтими великих судин тут CD31+ клітки виявлялися й у периваскулярному просторі, ймовірно відображаючи процес ангіогенезу, спрямованого на відновлення мікроциркуляторного русла в слизовій оболонці кишки.

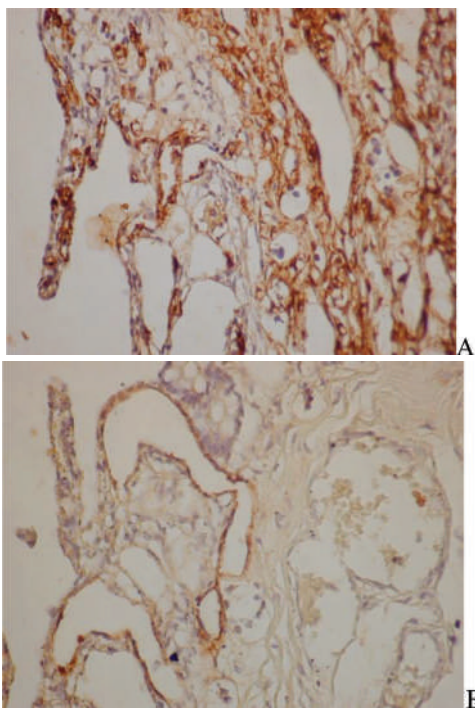


Рис. 10. Імуноцитохімічне дослідження ендотелію кровоносних (А - CD31+) і лімфатичних судин (Б - CD2/40+) в стінці кишки у новонародженого Т. (вік 9 дб, Мт 1700 г, ГВ 32 тиж) з НЕК III. 36. 400.

При аналізі лімфатичного руслу кишечника деструкція слизової зафіксована на тлі вираженої дилатації лімфатичних судин при зниженні їхньої щільності, що може свідчити про порушення дренажу кишки по системі лімфатичних колекторів, що може бути причиною вираженого набряку.

Зіставлення цих даних з параметрами інфільтрації макрофагами стінки кишечника виявило парадоксальний факт. На тлі максимальної деструкції і вираженого порушення судинної проникності відзначена не виправдано слабка інфільтрація CD68+ позитивними клітинами.

Щільність їхнього розташування була максимальною в підслизовій та серозній оболонках і мінімальною - у СО і МО органа. При цьому розташування CD68+ позитивних клітин у всіх оболонках носило дифузний характер, і не було асоційовано ні з лімфоцитами, ні з нейтрофілами (див. рис. 11). Виявлена особливість має найважливіше значення, з огляду на регуляторну роль макрофагів у пліні запально-репаративного процесу й ініціації захисних імунних реакцій, що може свідчити про зниження ефективності як неспецифічної, так і специфічної ланок імунітету.

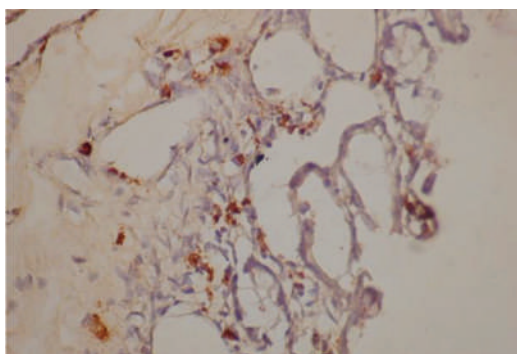


Рис. 11. Незначна кількість CD68+ клітин у СО кишки в дитини М. (вік 7 дб, Мт 1700 г, ГВ 32 тиж) з НЕК III. Імуноцитохімічне дослідження. 36. 400.

Порівняння отриманих показників з такими при БЕК продемонструвало специфіку описаних змін. При БЕК у стінці кишки також мали місце ділянки повної деструкції слизової оболонки, що супроводжувалася специфічним характером реакції з боку судин і лейкоцитів (див. рис. 12), в підслизовій основі визначалася зріла сполучна тканина з достатньою кількістю оксифільно пофарбованих колагенових волокон, у пухкій волокнистій сполучній тканині інтактної зони кишки визначалося багато еозинофілів, макрофагів, плазмоцитів і лімфоцитів, то з НЕК лейкоцити були в 2,5 - 3 рази менш численними і представлені поодинокими макрофагами і лімфоцитами.

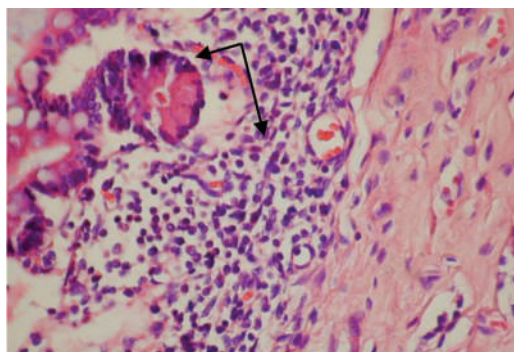


Рис. 12. Інфільтрація власної пластинки СО в зоні деструкції, велика кількість клітин Панета на дні крипт. Помірна вазодилатація в СО і МО оболонках кишки в дитини К. (вік 18 дб, Мт 1460 г, ГВ 31 тиж) з БЕК. Фарбування гематоксиліном і еозином. 36.400.

Відзначено велика кількість лейкоцитів у зоні десквамованої слизової оболонки. Серед них переважали лімфоцити і макрофаги, а також визначалася значна кількість нейтрофілів, еозинофілів, плазмоцитів. Інфільтрація носила осередковий характер і супроводжувалася проліферацією ендотелію і фіброblastів (див. рис. 13). Це супроводжувалося вираженою реакцією з боку макрофагів: при БЕК зафіксована величезна кількість CD68+ позитивних клітин у зоні запалення (див. рис. 14), що формують у ряді випадків скупчення, плазмоцитів.

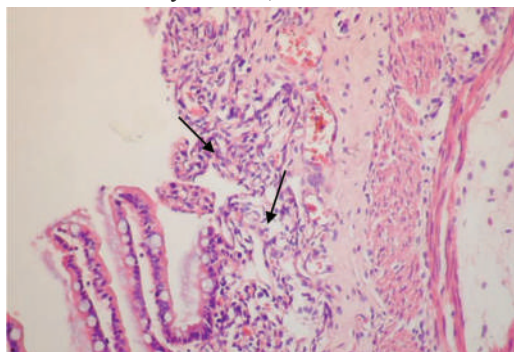


Рис. 13. Проліферація фіброblastів у зоні ушкодженої СО кишки на тлі інфільтрації, що зберігається (зазначено стрілками) у дитини К. (вік 18 дб, Мт 1460 г, ГВ 31 тиж) з БЕК. Фарбування гематоксиліном і еозином. 36.200.

По відношенню до судин зафіксоване менш виражене порушення мікроциркуляції зі збереженням великої поверхні гемокапілярів (див. рис. 15 (А)), хоча іноді відзначалося порушення ендотеліальної вистілки. Менш вираженою виявилася деструкція і дилатація лімфатичних судин (див. рис. 16 (Б)). Характерно, що в окремих ділянках кишки запалення носило характер гіперергічного, супроводжувачись формуванням великих агрегатів лімфоцитів і навіть макроскопічно по-

мітних лімфоїдних фолікулів. У таких ділянках мало місце виражене порушення кровотоку, у ряді випадків - крововиливи в підслизову і м'язову оболонки з розвитком фокального некрозу (див. рис. 16).

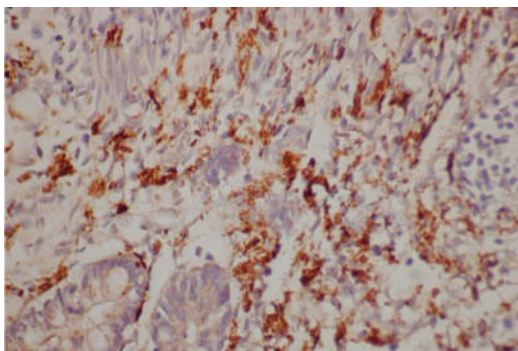


Рис. 14. Велика кількість макрофагів у СОтонкої кишки у дитини К. (вік 18 діб, Мт 1460 г, ГВ 31 тиж) з БЕК. Імуноцитохімічне дослідження на CD68+ позитивні клітини. Зб. 400.

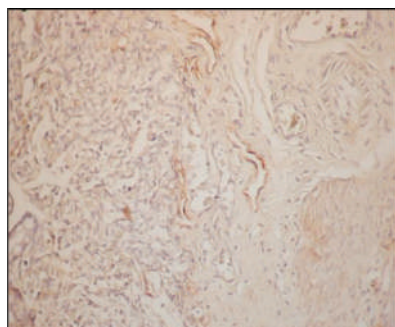
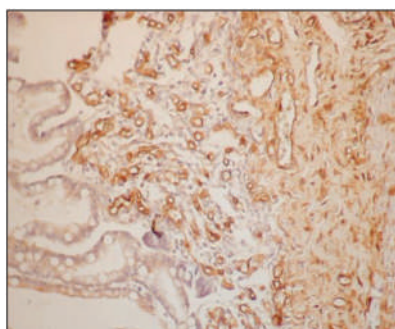
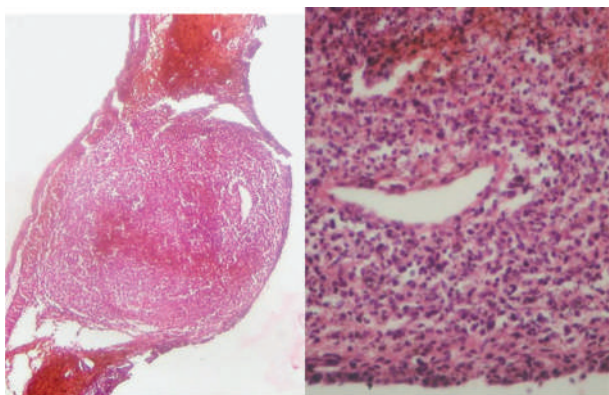


Рис. 15. Імуноцитохімічне дослідження судинного русла (А – CD31+) і лімфатичних судин (Б – CD2/40+) СО і ПСО тонкої кишки у дитини К. (вік 18 діб, Мт 1460 г, ГВ 31 тиж) з БЕК. Зб. А- 400, Б – 200.



А

Б

Рис. 16. Скупчення лимфоїдної тканини в стінці тонкої кишки при БЕК. Деструкція СО, крововиливи в ПСО у дитини К. (вік 18 діб, Мт 1460 г, ГВ 31 тиж) з БЕК. Фарбування гематоксиліном і еозиним. Зб. А – 100, Б – 400.

Труднощі своєчасної діагностики НЕК на початковій стадії його розвитку більшою мірою полягає в

суб'єктивній оцінці неспецифічних клінічних даних і залежить від індивідуального досвіду лікарів, а також можливостей впровадження новітніх технологій лікування і виходжування недоношених дітей з порушеннями толерантності до ентерального харчування. Зазвичай НЕК діагностують пізніше, ніж на доклінічній стадії захворювання, у зв'язку з неспецифічністю ранніх критеріїв, які супроводжують синдроми системної запальної відповіді, поліорганної недостатності, кишкову непрохідність тощо, коли "катастрофа" в кишечнику морфологічно, з часом, здобуває незворотнього характеру. Тому надзвичайно важливо при наявності перинатальних факторів ризику запідозрити реалізацію НЕК і своєчасно запобігти морфологічній катастрофі в кишечнику.

За даними наукових досліджень, на провідні патогенетичні ланки розвитку НЕК, у тому числі і на стан кишечника, впливає своєчасне призначення на доклінічній стадії захворювання новонародженим групи ризику пробіотиків. Саме вони сприяють колонізації здоровою мікробіотою кишечника, поліпшуючи зрілість і функцію слизової оболонки кишечника та модулюючи фізіологічний патерн становлення імунної системи (наприклад, TLR4 рецептор, ядерний фактор-В, запальні цитокіни) [2, 17-20].

Доведено, що пробіотики («живі» мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях покращують стан здоров'я організму) ефективно зменшують захворюваність передчасно народжених дітей [17-20]. Тому, новонароджені групи ризику з терміном гестації ≤ 32 тиж. і/або масою тіла при народженні ≤ 1500 г слід профілактично призначати пробіотики з доведеною ефективністю і безпекою після підтвердження толерантності до мінімального ентерального харчування в об'ємі щонайменше 1 мл молока/суміші 6 разів на добу та до моменту виписки зі стаціонару за умов адекватної харчової переносимості [21-23]. Короткий курс пробіотиків (10-14 днів на початку життя з повторними курсами після введення антибіотиків) такий же корисний для профілактики НЕК, як більш тривалий курс (особливо у дітей на грудному вигодовуванні) [21-23].

Міжнародні рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей та умов їх застосування визначені ВОЗ. Саме їм повністю відповідає *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), який є природним мешканцем кишечника дитини з першого дня життя, фізіологічно присутній в молоці матері, а також має важливі характеристики для розвитку і підтримки балансу кишкової мікрофлори дитини [24-26]. Потенційними механізмами, за допомогою яких забезпечується захисний ефект *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*, є інгібування росту патогенних бактерій шляхом зниження рівня рН в кишковому тракті, вироблення метаболітів, токсичних для патогенних бактерій (продукція H_2O_2), антибактеріальних речовин, конкуренція з патогенними бактеріями за поживні речовини, блокування адгезивних рецепторів та, таким чином, інгібування колонізації інших потенційно небезпечних мікроорганізмів та стимуляція імунної системи. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*; (BB-12) використовується протягом багатьох років і при цьому не має повідомлень про побічні ефекти [27].

Bifidobacterium animalis subsp. lactis входить до складу Лінекс® Дитячі краплі у флаконі та Лінекс® Бебі. Доведена ефективність та зручність застосування дозволяє використовувати пробіотики Лінекс® Бебі немовлятам з першого дня народження та дітям віком до 12 років:

- для стабілізації та підтримки балансу та функ-

ції мікрофлори кишечника;

- як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї, метеоризму та інших порушень, викликаних вірусними та бактеріальними інфекціями шлунково-кишкового тракту (наприклад ротавірусними інфекціями), а також, лікуванням із застосуванням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів).

Лінекс® Дитячі краплі корисні для підтримки фізіологічного балансу мікрофлори кишечника, а також відновлення її природного балансу.

Таким чином, патологічні зміни з НЕК торкаються усіх оболонок стінки тонкої кишки. Клінічно в недоношених новонароджених захворювання виявляється прогресуванням як генералізованих симптомів, так і гастроінтестинальних на тлі системної запальної відповіді. Провідним патоморфологічним процесом є зміна кількісних морфологічних параметрів судинного русла, розвиток вираженого набряку з дисоціацією міжклеточних відносин і вираженою деструкцією структур-

них елементів стінки кишки. При цьому запально-репаративний процес характеризується превалюванням альтерації при неадекватній реакції лейкоцитів на ступінь деструкції і зниженні репаративного потенціалу тканевих елементів слизової оболонки кишки. Це детермінує стійке порушення її бар'єрної функції, зниження резистентності до дії мікробних агентів і прогресуючі ушкодження. Тому діагностика НЕК на доклінічній (хірургічній) стадії розвитку захворювання, своєчасне проведення профілактичних та лікувальних заходів дітям групи ризику у неонатальному періоді життя, безумовно, знизить показники захворюваності та летальності від некротизуючого ентероколіту.

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

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

Література

1. Воробьева ОВ. Сравнительная патоморфология тонкой кишки при бактериальном и некротизирующем энтероколитах недоношенных новорожденных. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008;9(4):536-9.
2. Воробьева ОВ. Современные аспекты патогенеза некротизирующего энтероколита. Здоровье ребенка. 2008;4(13):110-7.
3. Абдуллин РФ, Воробьева ОВ, Клименко ТМ, Сулаева ОН. Патоморфоз тонкой кишки при некротизирующем энтероколите. Проблемы современной медицинской науки та освіти. 2008;2:35-8.
4. Adesanya OA, O'Shea TM, Turner CS, Amoroso RM, Morgan TM, Aschner JL. Intestinal perforation in very low birth weight infants: Growth and Neurodevelopment at 1 Year of Age. J Perinatol. 2005;25(8):583-9. doi: 10.1038/sj.jp.7211360
5. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months of adjusted age. Pediatrics [Internet]. 2006 [cited 2018 Apr 6];117(4):e680-7. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/117/4/e680>. doi: 10.1542/peds.2005-1273
6. Caplan MS, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg. 2005;14(3):145-51 doi: 10.1053/j.sempedsurg.2005.05.002
7. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2015;42(1):133-54. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.012.
8. Chwals WJ, Blakely ML, Cheng A, Neville HL, Jaksic T, Cox Jr CS, et al. Surgery-associated complications in necrotizing enterocolitis: a multiinstitutional study. J Pediatr Surg. 2001;36(11):1722-4 doi: <https://doi.org/10.1053/jpsu.2001.27975>
9. Henry MC, Lawrence Moss R. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis: bringing evidence to the bedside. Semin Pediatr Surg. 2005;14(3):181-90 doi: 10.1053/j.sempedsurg.2005.05.007
10. Hwang H, Murphy JJ, Gow KW, Magee JF, Bekhit E, Jamieson D. Are localized intestinal perforations distinct from necrotizing enterocolitis? J Pediatr Surg. 2003;38(5):763-7 doi: 10.1016/jpsu.2003.50162.
11. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. Semin Neonatol. 2003;8(6):449-59 doi: 10.1016/S1084-2756(03)00123-4.
12. Piaro A, Hall N. Surgical treatments of infants with necrotizing enterocolitis. Semin Neonatol. 2003;8(3):223-32 doi: [https://doi.org/10.1016/S1084-2756\(03\)00025-3](https://doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00025-3).
13. Swanson JR. Surgical necrotizing enterocolitis defined. J Perinatol. 2014;34(10):731. doi: 10.1038/jp.2014.166.
14. Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. J Pediatr Surg. 2002;37(12):1688-91. doi: 10.1053/jpsu.2002.36696.
15. Vieten D, Corfield A, Carroll D, Ramani P, Spicer R. Impaired mucosal regeneration in neonatal necrotizing enterocolitis. Pediatr Surg Int. 2005;21(3):153-60. doi: 10.1007/s00383-004-1312-6
16. Vieten D, Corfield A, Ramani P, Spicer R. Proliferative response in necrotizing enterocolitis is insufficient to prevent disease progression. Pediatr Surg Int. 2006;22(2):50-6. doi: 10.1007/s00383-005-1588-1
17. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;45(5):569-76.
18. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2008[update 2011; cited 2018 Aug 15];1:CD005496. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub2/full>. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub2.
19. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. The Lancet. 2007;369(9573):1614-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60748-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60748-X)
20. Torrazza RM, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2013;40(1):93-108. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.009.
21. Viswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. Standardized Slow Enteral Feeding Protocol and the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birth Weight Infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39(6):644-54. doi: 10.1177/0148607114552848.
22. Parker LA, Neu J, Torrazza RM, Li Y. Scientifically Based Strategies for Enteral Feeding in Premature Infants. NeoReviews [Internet]. 2013[cited 2018 May 4];14(7):e350-e9. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/content/14/7/e350.short>
23. Salas AA, Cuna A, Bhat R, McGwin G Jr, Carlo WA, Ambalavanan N. A randomised trial of re-feeding gastric residuals in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2015[cited 2018 May 14];100(3):F224-F8. Available from: <https://fn.bmj.com/content/100/3/F224>. doi: 10.1136/archdischild-2014-307067
24. Mshvildadze M, Neu J. Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev [Internet]. 2009[updated 2014 Apr: cited 2018 May 9];85(10):S71-4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378209001492?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.021
25. Michail S, Sherman MC, editors. Nutrition and Health, Probiotics in Pediatric Medicine. Edited by: Humana Press NJ USA; 2009. Rautava S, Walker WA. Probiotics; p. 41-52.
26. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. Microorganisms. 2014;2(2):92-110. doi: 10.3390/microorganisms2020092.
27. Роль пробиотиков в питании детей грудного возраста. Перинатология и педиатрия. 2009;2:80-1.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ЭНТЕРОКОЛИТЕ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Т.К. Знаменская, А.В. Воробьева, Т.М. Клименко *

ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А.Н. Лукьяновой НАМН Украины" (г. Киев, Украина)

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

Резюме

Патоморфологически НЭК характеризуется воспалением и значительным повреждением ткани. Для полноты понимания

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DETECTOR DAMAGE IN NEWBORNS WITH ENTEROCOLITES OF DIFFERENT ETIOLOGIES

T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova, T.M. Klimenko *

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kiev, Ukraine),

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv, Ukraine)

Summary

Pathomorphologically NEC is characterized by inflammation and severe tissue damage. To complete the understanding of all

всех патогенетичних механізмів в роботі проведено об'єктивний морфологічний аналіз міжтканевих відносин в стенці тонкої кишки с НЭК. Вияснені ведучі патогенетичні механізми, визначають переважання і прогресування деструкції при неефективності захисної запальної реакції як організму дитини в цілому, так і в стенці кишечника с НЭК, дозволить розробити систему критеріїв ранньої діагностики і профілактики розвитку НЭК.

Цель работы. Уточнить морфогенез НЭК, провести иммуногистохимические исследования и морфологический анализ межтканевых отношений в стенке тонкой кишки при НЭК у недоношенных детей по сравнению с бактериальным энтероколитом.

Материалы и методы исследования. Морфологическим и иммуногистохимическим исследованиям представлен материал тонкой кишки новорожденных, погибших от энтероколита (сепсиса) и НЭК - 18 аутопсийного и 7 интраоперационных материалов: 7 препаратов со стадией предперфорации, 9 - со стадией перфорации. Для объективизации патоморфологических изменений в кишечнике проводили сравнение с инфекционным энтероколитом (5 вскрытий). Осуществляли оценку состояния стенки тонкой кишки, полученной во время операций по поводу перфорации (краевая зона и соседний участок органа). Контролем выступали срезы здорового тонкого кишечника недоношенных новорожденных, смерть которых наступила вследствие причин, не связанных с инфекцией и НЭК (4 случая).

Результаты исследования. Патологические изменения при НЭК касаются всех оболочек стенки тонкой кишки. Клинические у недоношенных новорожденных заболевание проявляется прогрессирующим как генерализованным симптомам, так и гастроинтестинальным на фоне системного воспалительного ответа. Ведущим патоморфологическим процессом является изменение количественных морфологических параметров сосудистого русла, развитие выраженного отека с диссоциацией межтканевых отношений и выраженной деструкцией структурных элементов стенки кишки. При этом воспалительно-репаративный процесс характеризуется преобладанием альтерации при неадекватной реакции лейкоцитов на степень деструкции и снижении репаративного потенциала тканевых элементов слизистой оболочки кишки. Это детерминирует стойкое нарушение ее барьерной функции, снижение резистентности к действию микробных агентов и прогрессирующие повреждения. Ведущие патогенетические механизмы определяют преобладание и прогрессирующее деструкции при неефективности защитной воспалительной реакции как организма ребенка, так и в стенке кишечника при НЭК.

Ключевые слова: патоморфология; некротизирующий энтероколит; бактериальная инфекция; преждевременно рожденные дети.

pathogenic mechanisms in the work, an objective morphological analysis of the state of inter-tissue relations in the small intestine wall with the NEC was conducted. The elucidation of the leading pathogenetic mechanisms that determine the prevalence and progression of degradation in the ineffectiveness of protective inflammatory response both to the child's body as a whole and to the intestinal wall of the NEC will allow the development of a system of criteria for early diagnosis and prevention of NEC development.

The aims. Clarify the morphogenesis of the NEC, conduct an immunohistochemical study and morphological analysis of the state of inter-tissue relations in the small intestine wall at the NEC in premature infants compared with bacterial enterocolitis.

Materials and methods of research. Morphological and immunohistochemical research presents the material of the small intestine of infants born from enterocolitis (sepsis) and NEC - 18 autopsy and 7 intraoperative materials: 7 preparations with a stage of preperforation, 9 with a stage of perforation. To objectivize pathomorphological changes in the intestine, a comparison was made with infectious enterocolitis (5 autopsies). An assessment was made of the condition of the small intestine wall obtained during perforation operations (border zone and adjacent organ region). Controls were cuttings of the healthy small intestine of preterm infants whose death came from non-infection-related causes and NECs (4 cases).

Results of the research. Pathological changes in the NEC affect all the walls of the small intestine. Clinically in preterm newborns the disease is characterized by progression of both generalized symptoms and gastrointestinal ones against the background of the systemic inflammatory response. The leading pathomorphological process is the change in the quantitative morphological parameters of the vascular bed, the development of severe edema with the dissociation of inter-tissue relations and the marked destruction of structural elements of the intestinal wall. In this case, the inflammatory-reparative process is characterized by the prevalence of alteration in the inadequate response of leukocytes to the degree of destruction and reduction of the reparative potential of tissue elements of the gut mucosa. This determines the persistent violation of its barrier function, reducing the resistance to action of microbial agents and progressive damage. The leading pathogenetic mechanisms determine the prevalence and progression of degradation in the ineffectiveness of protective inflammatory response both in the child's body and in the intestinal wall at the NEC.

Key words: Pathomorphology; Necrotizing Enterocolitis; Bacterial Infection; Premature Newborns.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
Спеціальність: Неонатологія. Педіатрія. Науковий напрямок: Фізіологія та патологія дітей неонатального періоду та перших років життя.

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

Контактна адреса: вул. Рибальська, буд. 11, кв. 44, м.Київ/, 01011, Україна
Контактний телефон: +380674038120
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробйова Ольга Володимирівна - д.мед.н., провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України"
Контактна адреса: 04050, Україна, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8
Контактний телефон: (044) 483-80-67
E-mail: ipag@amnu.gov.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
Специальность: Неонатология. Педиатрия. Научное направление: Физиология и патология детей неонатального периода и первых лет жизни.

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

Контактный адрес: ул. Рибальская, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.
Контактный телефон: +380674038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробьева Ольга Владимировна - д.мед.н., ведущий научный сотрудник отделения неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины"
Контактный адрес: 04050, Украина, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8
Контактный телефон: (044) 483-80-67
E-mail: ipag@amnu.gov.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Contact Information:

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

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Contact address: Rybalskaya st., 11/ 44, Kiev, 01011, Ukraine.

Contact phone: +380674038120
E-mail: tkznamenska@gmail.com

Vorobiova Olga - MhD, leading scientific specialist Department of Neonatology
Contact address: 04050, Ukraine, Kyiv, P. Mayborody str., 8
Contact phone: (044) 483-80-67

e-mail: ipag@amnu.gov.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

УДК: 616.381-053.3-089.
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.6

*К. Т. Берцун, О. М. Горбатюк**

Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
(м. Вінниця, Україна)
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика*
(м. Київ, Україна)

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ УСКЛАДЕННЯ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ПЕРЕДНЬОЇ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Резюме: Післяопераційний період у дітей з гастрошизісом і омфалоцеле нерідко супроводжуються низкою негативних чинників, що може призвести до розвитку значної кількості ускладнень і підвищення рівня летальності. Важливим етапом успішного лікування даного контингенту новонароджених є профілактика можливих післяопераційних ускладнень.

Мета дослідження. Вивчення і аналіз ранніх післяопераційних ускладнень і рівня летальності після хірургічної корекції гастрошизісу і омфалоцеле у новонароджених.

Матеріал і методи дослідження. У дослідження включені 70 новонароджених з гастрошизісом і омфалоцеле, серед яких 36 дітей основної групи дослідження, 34 новонароджених групи порівняння.

Результати та їх обговорення. У новонароджених із вродженими вадами розвитку передньої черевної стінки найчастішими ранніми післяопераційними ускладненнями є некротичний ентероколіт, кишкова евентрація, рання злукова кишкова непрохідність, респіраторний дистрес-синдром та ураження нирок.

Висновки. Основними заходами зниження післяопераційних ускладнень і летальності у новонароджених з вродженими вадами передньої черевної стінки є адекватна передопераційна підготовка та анестезіологічне забезпечення, застосування оптимальних, патогенетично обґрунтованих, хірургічних методик корекції вади і післяопераційне ведення, що спрямовано на зниження рівня внутрішньочеревного тиску і профілактику абдомінального компартмент-синдрому.

Ключові слова: гастрошизіс; омфалоцеле; новонароджені; ранні післяопераційні ускладнення.

Вступ

У лікуванні вроджених вад розвитку передньої черевної стінки (ВВР ПЧС) у новонароджених на сьогоднішній день досягнуті значні успіхи, однак залишається багато не вирішених проблем. Це, насамперед, стосується істотної кількості ранніх післяопераційних ускладнень, які негативно впливають на результати лікування дітей і суттєво підвищують летальність. Смертність новонароджених з гастрошизісом (ГШ) і омфалоцеле (ОЦ) складає біля 45%, що зумовлено не тільки тяжкістю самої патології, але й значною кількістю післяопераційних ускладнень [1, 2, 5, 6].

Проблема успішного лікування новонароджених з ВВР ПЧС – це проблема збереження не тільки життя, але й подальшого здоров'я дитини. Особливу увагу при вирішенні цієї проблеми слід приділити вивченню причин, виду і кількості післяопераційних ускладнень, оскільки їх ретельний аналіз дозволить розробити заходи своєчасного лікування та профілактики можливих негативних наслідків хірургічного втручання у даного контингенту пацієнтів [3,4,7]. Про необхідність хірургічного втручання при ГШ і ОЦ не існує заперечень, але в тактиці лікування, включаючи передопераційну підготовку, анестезіологічне забезпечення, післяопераційне ведення пацієнтів та вибір хірургічної методики, є розбіжності.

Актуальність теми зумовлена наявністю та поширенням післяопераційних ускладнень при ВВР ПЧС, що призводять до негативних результатів хірургічної корекції і нерідко – до летальних наслідків. В основу даної роботи покладений досвід лікування та спостереження за 70 новонародженими після хірургічної корекції ГШ та ОЦ.

Мета роботи

Метою даного дослідження є покращення результатів хірургічного лікування новонароджених

шляхом вивчення та аналізу основних причин ранніх післяопераційних ускладнень та рівня летальності після хірургічної корекції ГШ та ОЦ.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження було включено 36 новонароджених основної групи: з ГШ - 26 дітей і з ОЦ - 10 новонароджених, які лікувались у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні в період 2005 – 2017 рр.. Всі діти були обстежені з метою підготовки до хірургічної корекції вади і прооперовані. Комплексне дослідження включало клініко-лабораторне обстеження та інструментальні методи, включаючи вимірювання внутрішньочеревного тиску (ВЧТ). У залежності від його рівня визначалась хірургічна тактика, що була направлена на зниження високого рівня ВЧТ. Традиційні хірургічні втручання були доповнені застосуванням методу багатовекторної тракції передньої черевної стінки, що передбачає пролонговане занурення евентрованих органів у черевну порожнину.

З метою порівняння даних щодо післяопераційних ускладнень був проведений ретроспективний аналіз ускладнень і летальності за даними медичної документації 34 новонароджених, які лікувались у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні у 1993 – 2004 рр. (група порівняння). З них, новонароджених з ГШ було 25 ос., з ОЦ – 9 ос.. Всі діти були прооперовані шляхом застосування загальноприйнятого обстеження і традиційних методів хірургічної корекції вади.

Результати дослідження та їх обговорення

Діагностика ГШ і ОЦ у новонароджених не викликає труднощів. Комплексне діагностичне обстеження, що проводиться з метою оцінки загального стану новонародженого, преморбідного фону, виявлення супутньої патології, включає традиційні рентгенологічні, ендоскопічні методики та УЗД. Останні роки

до діагностичного пошуку було введено обов'язкове вимірювання ВЧТ і власну бальну систему оцінки

ризиків оперативного втручання, який може бути 1,2 і 3 ступеня.

Таблиця 1

КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВВР ПЧС

Ознака, що оцінюється	Бали	Ознака, що оцінюється	Бали
Преморбідний фон		Стан метаболізму	
Оцінка шкалою Апгар		Кислотно-лужний стан	
≥7 балів	0	pH=7,33-7,47	0
5-6 балів	14	pH=7,25-7,32 і pH=7,48-7,54	31
≤4 бали	28	pH=<7,25 і pH =>7,55	64
Маса тіла при народженні		Парціальний тиск вуглекислого газу в	
>3 кг	0	венозній крові	
2.5-3 кг	19	pCO (мм. рт. ст)	0
<2.5 кг	28	37-43	8
Ступінь недостатності		44-47	15
мітрального клапану		29 <pCO > 48	
1 ст.	10	Надлишок, дефіцит основ (BE)	0
2 ст.	20	Від -4 до+4	11
3 ст.		Від -5 до -8 і від +5 до +8	21
Комбіновані вади життєво		<-9 і>+9	
важливих органів	0	Стан гемодинаміки і дихання	
Немає	7	ЧСС (ударів на хвилину)	0
Ще одна	14	120-150	26
Множинні		>150	55
Пневмонія, респіраторний	0	<120	
дистрес-синдром	10	Частота дихання на хвилину	
Немає		≥53	0
Легкий, середній ступінь проявів	20	54-67	22
Важка		≤68	45

Таблиця 2

БАЛЬНА ОЦІНКА СТУПЕНЮ РИЗИКУ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ

Ступінь ризику	Преморбідний фон, бали	Стан метаболізму, бали	Стан гемодинаміки і дихання, бали
Ризик 0	0-20	0-30	0-30
Ризик 1	0-20	31 і більше 0-30	0-30 31 і більше
Ризик 2	21-44	31 і більше 0-30	31-59 0-30
Ризик 3	21-44	31 і більше 0-30	0-30 31 і більше
Інкурабельні	45 і більше	Більше 1	Більше 1

Таблиця 3

ОЦІНКА ОПЕРАЦІЙНОГО РИЗИКУ В ГРУПАХ ДОСЛІДЖУВАНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Ступінь ризику	Преморбідний фон, бали	Стан метаболізму, бали	Стан гемодинаміки і дихання, бали
ГРУПА ПОРІВНЯННЯ (n = 34)			
Ризик 2 (n -14)	24,4± 2,3	33,4± 1,8	32,5± 1,4
Ризик 3 (n -20)	41,4± 4,3	39,4± 2,9	40,7± 3,3
ГРУПА ДОСЛІДЖЕННЯ (n = 36)			
Ризик 2 (n -17)	26,5± 4,3	36,5± 4,3	37,5± 1,6
Ризик 3 (n -19)	42,5± 4,4	38,6± 4,0	41,4± 4,4

Статистично достовірної різниці в обох групах виявлено не було.

У залежності від стану новонародженого, виду

ВВР ПЧС, рівня внутрішньочеревної гіпертензії та стану дихальної функції новонароджених була оцінена ступінь ризику оперативного втручання та засто-

совані наступні хірургічні методики корекції вади:

1. первинна радикальна пластика передньої черевної стінки;

2. етапні хірургічні втручання з пролонгованим зануренням внутрішніх органів у черевну порожнину (операція Гроса, операція Шустера, операція Аллена-Вренна, використання біоімплантів, багатовекторна тракція передньої черевної стінки);

3. процедура Бьянкі.

Хірургічне втручання дозволяє провести корекцію вади, але не відразу усуває комплекс патофізіологічних змін, пов'язаних з основною та супутньою патологією, преморбідним фоном, внаслідок чого нерідко виникають післяопераційні ускладнення. Більшість хірургічних втручань при ВВР ПЧС здійснюються за ургентними показами, навіть в перші години життя, при наявності тяжких преморбідних станів. На важкість стану цих новонароджених негативно впливає

синдром дихальних розладів, переохолодження дитини, гіпоксія при пологах тощо. Аналіз кількості, якості та причин розвитку ранніх післяопераційних ускладнень показав, що вони найчастіше мали місце у групі передчасно народжених дітей з малою масою тіла при народженні та недоношених за терміном гестації. Серед досліджуваних нами новонароджених 56 дітей були недоношеними і незрілими, що склало 80% від загальної кількості пацієнтів основної групи і групи порівняння (всього 70 новонароджених).

До ранніх післяопераційних ускладнень віднесли некротичний ентероколіт (НЕК), кишкові евентрації (повні і підшкірні), ранню кишкову непрохідність, респіраторний дистрес-синдром, ураження нирок. Всього ускладнень післяопераційного періоду виникло у 10 (27,78%) новонароджених основної групи дослідження і 18 (52,94%) новонароджених групи порівняння.

Таблиця 4

**ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ГАСТРОШИЗИСІ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ОСНОВНОЇ ГРУПИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ГРУПИ ПОРІВНЯННЯ**

Вид ускладнення	Основна група (n=26)	Група порівняння (n=25)
Некротичний ентероколіт	3	3
Кишкова евентрація	1	2
Рання злукова кишкова непрохідність	1	2
Респіраторний дистрес-синдром	1	2
Ураження нирок	-	2
Всього	6 (23,08%)	11(44,0%)

Таблиця 5

**ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ОМФАЛОЦЕЛЕ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ОСНОВНОЇ ГРУПИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ГРУПИ ПОРІВНЯННЯ**

Вид ускладнення	Основна група (n=26)	Група порівняння (n=9)
Кишкова евентрація	-	1
Рання злукова кишкова непрохідність	2	2
Кишкові нориці, перитоніт	-	1
Респіраторний дистрес-синдром	1	2
Ураження нирок	1	2
Всього	4(40,0%)	7 (77,78%)

Найбільш серйозним раннім ускладненням після операційного періоду у дітей з ГШ був НЕК. При ГШ НЕК виник у 3 прооперованих дітей основної групи дослідження і 3 новонароджених групи порівняння, що склало відповідно 14,28% і 11,54%. Недоношених дітей було 5 ос.. Найважливішим пусковим механізмом патофізіологічних процесів НЕК при ГШ є селективна циркулярна ішемія кишечника, що виникла перинатально на тлі стресу. Іншим компонентом, що відіграє роль у розвитку НЕК при ГШ, є інфекційний агент. Викликаючи ураження слизової оболонки, інфекційний агент порушує його бар'єрну функцію, яка у дітей з ГШ і так є недосконалою. Крім того, у дітей з ГШ має місце гіперперистальтика кишечника, яка в свою чергу стимулює ріст бактерій і додаткове ураження слизової оболонки. Таким чином, із сучасної точки зору НЕК при ГШ є поліетіологічною патологією. Ішемія і циркулярні розлади в кишечнику

на тлі стресу викликають розлади мезентеріального кровообігу, внаслідок чого порушується бар'єрна функція слизової оболонки, відбувається транслокація мікроорганізмів у кров'яне русло. Для дітей з ГШ найбільш характерною є блискавична форма НЕК з ранніми симптомами захворювання. Здуття живота, неспокій, різке погіршення лабораторних показників, що свідчать про наявність запального процесу, мають навести на думку про можливий НЕК. Симптоми виникають зазвичай на 4 – 5 добу життя. У 2 дітей спостерігався підгострий перебіг НЕК з періодами відносної стабілізації стану і епізодами загострення патології. В одному випадку під час зняття системи багатовекторної тракції передньої черевної стінки було виявлено некроз термінального відділу тонкої кишки. Було проведене хірургічне втручання - видалення некротизованої ділянки з накладанням ентеростоми, а в подальшому, через три тижні, був

накладений тонко-тонко-кишковий анастомоз. Результат хірургічного лікування – позитивний.

Кишкова евентрація у ранньому післяопераційному періоді виникла у 3 новонароджених з ГШ і 1 новонародженого з ОЦ. У 1-ї дитини основної групи дослідження причиною виникнення повної кишкової евентрації ми вважаємо виснажливий стан і незрілість зі зниженням регенераторних можливостей ішемізованих тканин передньої черевної стінки. У 3 новонароджених групи порівняння основною причиною виникнення кишкових евентрацій, найбільш імовірно, була внутрішньочеревна гіпертензія і ранева інфекція на тлі недоношеності, що призвели до розходження операційної рани.

Рання злукова кишкова непрохідність виникла у 3 дітей після хірургічної корекції ГШ і 4 дітей після хірургічної корекції ОЦ. Причиною цього ускладнення

є характерна для ВВР ПЧС гіпоперистальтика. Утворення внутрішньочеревних спайок може бути також наслідком безпосередньо хірургічного втручання.

Такі післяопераційні ускладнення, як респіраторний дистрес-синдром (6 дітей) та післяопераційне ураження нирок (5 дітей) виникли на тлі внутрішньочеревної гіпертензії і компартмент - синдрому.

Летальність в основній досліджуваній групі новонароджених з ГШ склала 19,23% (померло 5 новонароджених із 26 прооперованих), у групі порівняння померло 14 дітей із 26 прооперованих, що склало 56,0%.

Щодо ОЦ, то летальність при цій патології у основній групі дітей і в групі порівняння склала 20,0% і 44,44% відповідно (померло 2 новонароджених із 10 в основній групі дослідження - один із них не був оперований, та 4 із 9 новонароджених - у групі порівняння).

Таблиця 6

РІВЕНЬ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ЛЕТАЛЬНОСТІ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВВР ПЧС

Показники	Гастрошизис		Омфалоцеле	
	Основна група (n=26)	Група порівняння (n=25)	Основна група (n=10)	Група порівняння (n=9)
Кількість померлих (n)	5	14	2	4
Летальність (%)	19,23%	56,0%	20,0%	44,44%

Таким чином, проведений аналіз ранніх післяопераційних ускладнень і летальності у новонароджених з ВВР ПЧС показав, що в основній групі досліджуваних дітей вдалося знизити рівень ускладнень майже вдвічі, а рівень летальності - з 56% до 19,23% у новонароджених з ГШ та з 44,44% до 20,0% - у дітей з ОЦ, завдяки впровадженню в практичну неонатальну хірургію оптимального комплексу передопераційної підготовки з обов'язковим вимірюванням рівня ВЧТ та вибору адекватного хірургічного втручання з урахуванням ступеня вісцеро-абдомінальної диспропорції. Застосування відстроченої пластики передньої черевної стінки шляхом пролонгованого занурення евентрованих органів не викликає посилення дихальної недостатності, змін артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і діурезу у пацієнтів з вісцеро-абдомінальною диспропорцією.

Висновки

1. Діти з ГШ і ОЦ відносяться до групи ризику щодо розвитку в ранньому післяопераційному періоді таких ускладнень як НЕК, рання злукова кишкова непрохідність, ранева інфекція, респіраторний дистрес-синдром і ураження нирок. Природа цих ускладнень є мультифакторною. За даними наших спостережень ранні післяопераційні ускладнення виникли у 23,08% новонароджених з ГШ і у 40% дітей з ОЦ - в основній групі досліджуваних пацієнтів.

2. На виникнення післяопераційних ускладнень і

тяжкість їх перебігу у новонароджених з ГШ і ОЦ негативно впливають передчасна народжуваність і функціональна незрілість дітей. Серед досліджуваних нами дітей післяопераційні ускладнення мали місце у 80% недоношених і незрілих новонароджених.

3. За власною бальною оцінкою ризику оперативного втручання, що враховує такі критерії передопераційного стану новонародженого, як преморбідний фон, стан метаболізму, гемодинаміки і дихання, всі пацієнти з ВВР ПЧС мали високий і дуже високий ризик хірургічного втручання 2 і 3 ступеня.

4. Післяопераційна внутрішньочеревна гіпертензія у новонароджених з ГШ і ОЦ є одним із основних чинників, що призводять до виникнення післяопераційних ускладнень у даного контингенту дітей і тяжкості їх перебігу. Метою адекватної передопераційної підготовки, хірургічної корекції вади і післяопераційного ведення пацієнта з ВВР ПЧС є насамперед зниження високого рівня ВЧТ і усунення явищ абдомінального компартмент-синдрому.

5. Застосування поетапного занурення евентрованих органів у черевну порожнину, включаючи метод багатовекторної тракції передньої черевної стінки, у новонароджених з ВВР ПЧС на тлі внутрішньочеревної гіпертензії і вісцеро - абдомінальної диспропорції дозволило знизити летальність з 56,0% до 19,23% у дітей з ГШ і з 44,44% до 20,0% - у новонароджених з ОЦ завдяки усуненню негативного впливу абдомінального компартмент-синдрому.

Література

1. Москаленко ВЗ, Веселий СВ, Сопов ГО, Перунський ВП. Лікування та реабілітація дітей з природженими дефектами передньої черевної стінки. Львівський медичний часопис. 2003;9(4):77-81.
2. Щитинин ВЕ, Арапова АВ, Карцева ЕВ. Гастрошизис и грыжа пупочного канатика у новорожденных: учебное пособие. Москва, 2002. 32с.
3. Eggink ВН, Richardson CJ, Malloy МН, Anqel СА. Outcome of gastroschisis: a 20-year case review of infants with gastroschisis born in Galveston, Texas. J Pediatr Surg. 2006;41(6):1103-8. doi:10.1016/j.jpedsurg.2006.02.008
4. Khalil ВА, Baath ME, Baillie CT, Turnock RR, Taylor N, Van Saene HF, et al. Infections in gastroschisis: organisms and factors. Pediatr Surg Int. 2008;24(9):1031-5. doi: 10.1007/s00383-008-2210-0.
5. Rygl M, Kalousova J, Pycha K, Styblova J, Snajdauf J. Current results in treatment of omphalocele and gastroschisis. Ceska Gynekol. 2004;69(1):55-9.

6. Singh SJ, Fraser A, Leditschke JF, Spence K, Kimble R, Dalby-Payne J, et al. Gastroschisis: determinants of neonatal outcome. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(4):260-5. doi: 10.1007/s00383-002-0886-0

7. Socorro Mendez-Martinez, Mario Garcia-Carrasco, Claudia Mendoza-Pinto, Eugenio Garcia-Cano, Alvaro Jose Montiel-Jarquín. Surgical complications of simple and complex gastroschisis in newborn. *Eur J Gen Med.* 2016;13(2):88-93. doi: https://doi.org/10.15197/ejgm.1495

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ
ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ**

*К.Т. Берцун, О.М. Горбатюк**

**Винницкая областная детская клиническая
больница (г.Винница, Украина)
Национальная медицинская академия
последипломного образования имени
П.Л.Шупика* (г. Киев, Украина)**

Резюме. Послеоперационный период у детей с гастрошизисом и омфалоцеле может сопровождаться рядом негативных факторов, приводящих к развитию большого количества осложнений и повышению уровня летальности. Важным этапом успешного лечения данного контингента новорожденных является профилактика возможных послеоперационных осложнений.

Цель исследования. Изучение и анализ ранних послеоперационных осложнений после хирургической коррекции гастрошизиса и омфалоцеле у новорожденных и уровня летальности.

Материал и методы исследования. В исследовании включены 70 новорожденных с гастрошизисом и омфалоцеле, среди которых 36 детей основной группы исследования, 34 - новорожденные группы сравнения.

Результаты и их обсуждение. У новорожденных с врожденными пороками развития передней брюшной стенки частыми ранними послеоперационными осложнениями являются некротический энтероколит, эвентрация кишечника, ранняя спаечная кишечная непроходимость, респираторный дистресс-синдром и поражение почек.

Выводы. Основными мерами снижения послеоперационных осложнений и летальности у новорожденных с врожденными пороками передней брюшной стенки является адекватная предоперационная подготовка, анестезиологическое обеспечение, применение патогенетических хирургических методик коррекции порока и послеоперационное ведение, направленные на снижение внутрибрюшного давления и профилактику компартмент-синдрома.

Ключевые слова: гастрошизис; омфалоцеле; новорожденные; послеоперационные осложнения.

Контактна інформація:

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

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

Контактний телефон: +38(050)3820641

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

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

© К.Т. Берцун, О.М. Горбатюк, 2018

**POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF
THE SURGICAL CORRECTION OF ANTERIOR
ABDOMINAL WALL ANOMALIES IN
NEWBORNS**

*K.T. Bertsun, O.M. Gorbatyuk**

**National Medical Academy of Postgraduate
Education named after P.L.Shupik
(Kyiv, Ukraine)
Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital*
(Vinnytsia, Ukraine)**

Summary. The postoperative period in children with gastroschisis and omphalocele may be accompanied by a number of negative factors leading to the development of a large number of complications and an increase in the level of mortality. An important stage in the successful treatment of this contingent of newborns is the prevention of possible postoperative complications.

The aim of this study was to study and analyze early postoperative complications after surgical correction of gastroschisis and omphaloceles in newborns and the level of mortality.

Material and methods. The study included 70 newborns with gastroschisis and omphalocele, among them 36 children of the main study group, 34 - newborns of the comparison group. Results and its discussion. In newborns with congenital malformations of the anterior abdominal wall, frequent early postoperative complications are necrotic enterocolitis, intestinal infection, early commissural intestinal obstruction, respiratory distress syndrome and kidney failure.

Conclusions. The main measures to reduce postoperative complications and mortality in newborns with gastroschisis and omphalocele is adequate preoperative preparation, anesthesia, the use of pathogenetic surgical methods of correction of blemish and postoperative management aimed at reducing intra-abdominal pressure and prevention of compartmental syndrome.

Key words: Gastroschisis; Omphalocele; Newborns; Postoperative Complications.

Contact Information:

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

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

Phone: +38(050)3820641.

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

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

© K.T. Bertsun, O.M. Gorbatyuk, 2018

Надійшло до редакції 14.02.2018
Підписано до друку 15.06.2018

УДК: 616.89-02-089.(616.831-002.951.21)
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.7

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

**Ф.Г. Назыров¹, А.М. Шамсиев²,
О.Дж. Эшонходжаев¹,
К.Э. Рахманов², С.С. Давлатов²**

Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр хирургии
им. акад. В.Вахидова¹
(г. Ташкент, Узбекистан)
Самаркандский государственный медицинский институт²
(г. Самарканд, Узбекистан)

Резюме: Анализ научно-медицинской и патентной документации свидетельствует о том, что в доступной нам литературе отсутствует определение показаний к использованию того или иного способа операции с учетом различных факторов, влияющих на результаты лечения.

Цель исследования. Повысить эффективность хирургического лечения пациентов с эхинококкозом печени на основе оценки состояния печени и выбора оптимального оперативного вмешательства.

Материал исследования. В основу работы положен опыт хирургического лечения 240 больных эхинококкозом печени различной локализации, оперированных в клинике СамМИ с 2009 по 2017 гг. В контрольную группу включены 117 (48,7%) больных, оперированных в 2009-2012 гг. В основную группу вошли 123 (51,3%) больных, оперированных в 2013-2017 гг.

Результаты исследования. В контрольной группе больных отмечали интраоперационные осложнения такие как, анафилактический шок (0,8%) и кровотечения (1,7%). По сравнению с 2009-2012 гг., частота послеоперационных осложнений снизилась с 13,7 до 4,1%. В основной группе больных летальный исход не отмечен, в контрольной группе больных умерло 2 (1,7%) больных. Из 209 больных, обследованных в отдаленные сроки, рецидив эхинококкоза отмечен у 11 (5,3%).

Выводы. Балльная оценка факторов, влияющих на выбор операции у больных эхинококкозом печени, позволяет выбрать оптимальный способ эхинококкэктомии с учетом индивидуальных особенностей организма и улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: эхинококкоз печени; хирургическое лечение; балльная система.

Введение

«Научные достижения последних лет кардинально изменили подходы к диагностике и выбору метода лечения больных эхинококкозом. В настоящее время хирургия эхинококкоза включает в себя традиционные, видеоэндоскопические и чрескожные минимально инвазивные оперативные вмешательства» [1]. Этот тезис Резолюции XXII Международного Конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ, прошедшего в сентябре 2015 года в Ташкенте, подтверждает большое количество работ, посвященных хирургическому лечению эхинококкоза. Несмотря на это, на сегодняшний день не решены вопросы выбора оптимальной тактики хирургического лечения, снижения его травматичности, что, безусловно, подтверждает актуальность настоящего исследования.

Результаты хирургического лечения эхинококкоза печени во многом зависят от локализации, размера кисты и наличия осложнений, что требует выбор адекватного доступа и капитонаж остаточной полости [4]. При этом перед хирургом стоит сложная задача в определении показаний к использованию того или иного способа операции с учетом различных факторов. Как правило, при выборе того или иного способа операции хирург учитывает возможность возникновения послеоперационных осложнений и риск развития рецидива эхинококкоза [2, 3]. Для решения поставленных задач каждый хирург руководствуется своими критериями.

Анализ научно-медицинской и патентной документации свидетельствует о том, что в доступной нам ли-

тературе отсутствует определение показаний к использованию того или иного способа операции с учетом различных факторов влияющих на результаты лечения.

Материал и методы исследования

В основу работы положен опыт хирургического лечения 240 больных эхинококкозом печени различной локализации, оперированных в клинике СамМИ с 2009 по 2017 гг. В контрольную группу включены 117 (48,7%) больных, оперированных в 2009-2012 гг. В основную группу вошли 123 (51,3%) больных, оперированных в 2013-2017 гг.

Успешная радикальная эхинококкэктомия (ЭЭ) во многом зависит от правильно выбранного хирургического доступа, который существенно влияет на ход операции, имеет определенное значение в исходе хирургического лечения, отражается на течении реабилитационного периода. При выборе доступа мы ориентировались на результаты дооперационной топической диагностики. Мультиспиральную компьютерную томографию сочетали с данными УЗИ. Учитывали количество кист, их размеры, а также характер и тяжесть осложнений.

Для решения поставленных задач использовалась балльная система (табл. 1).

На основании полученных данных индивидуально каждого больного основной группы исследования оценивали по балльной системе (рис. 1). Оценивая по балльной системе нами было оперировано 139 больных. Все больные были разделены на 3 основные группы.

Таблица 2

Бальная система показаний к использованию разных способов эхинококкэктомии

№	Факторы влияющие на выбор операции	Характеристика факторов		Баллы
1	Характер ларвоцисты	Однокамерная		0
		Многокамерная		1
2	По количеству кист	Одиночная		0
		Множественная	С поражением одной доли	1
			С поражением обеих долей	2
3	По диаметру кисты	Малые (до 5см)		0
		Средние (6-10 см)		1
		Большие (11-20 см)		2
		Гигантские (больше 20 см)		3
4	По локализации кисты	Краевая локализация		0
		Киста диафрагмальной поверхности печени		1
		Киста висцеральной поверхности печени		2
		Внутрипаренхиматозная киста		3
		Киста в области ворот печени		4
Киста занимающая всю долю		5		
5	По наличию осложнений	Осложнений нет		0
		Есть осложнения	Обызвествление	1
			Нагноение кисты	2
			Сдавление желчных путей	3
			Портальная гипертензия	4
			прорыв в билиарный тракт	5
			Прорыв в полость	6
Сочетанные осложнения	7			
6	По происхождению	Первичный эхинококкоз		0
		Рецидивный эхинококкоз	Спаек нет	1
			Выраженные спайки	2

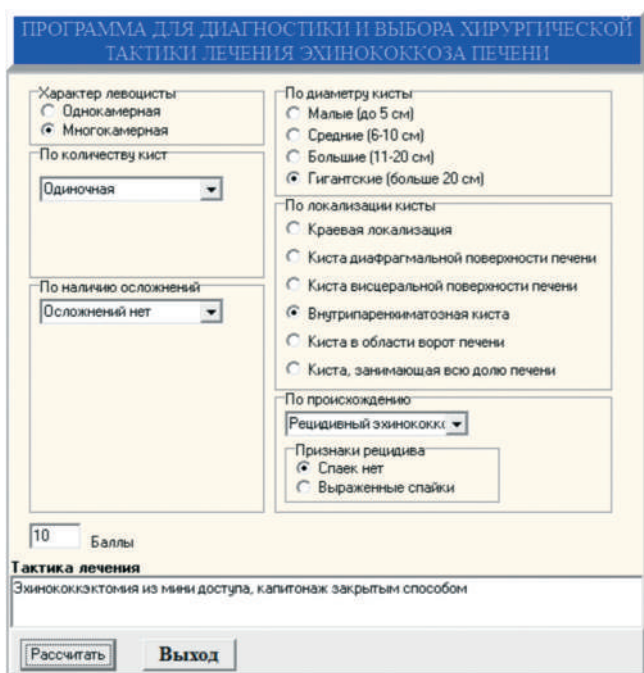


Рис. 1. Внешний вид интерфейса программы для диагностики и хирургической тактики лечения эхинококкоза печени (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № DGU 03904).

Пациентам 1-й группы с суммарным количеством набранных баллов до 5 выполняли лапароскопическую эхинококкэктомию (ЛЭЭ).

Эту группу составили больные, у которых, как правило, имелись небольшие, не осложненные кисты с краевым расположением и не отмечалось выраженных спаек брюшной полости, отсутствовали сопутствующие заболевания. Таким больным производили абдоминализацию или только дренирование остаточной полости после обработки горячим глицерином, подогретым до 700С.

Во 2-й группе с количеством баллов от 6 до 10 мы выполняли эхинококкэктомию из мини доступа. В частности, при поражении печени в зависимости от локализации кист мы использовали топические минидоступы в правом подреберье, в левом подреберье и срединный минидоступ. Так, показанием к правостороннему минидоступу являлось поражение сегментов правой доли и IV сегмента левой доли печени. Этот разрез использован у 74 (87,0%) больных. У 9 (10,6%) пациентов с поражением левой доли и V сегмент правой доли печени эхинококкэктомию выполнили через срединный минидоступ. В одном (1,2%) случае нам пришлось прибегнуть к левостороннему подреберному мини разрезу при локализации кисты во II сегменте печени. В другом случае, когда мы имели дело с сочетанным эхинококкозом VII сегмента печени и селезенки, поэтапно выполнили минилапаротомию в обеих подреберьях.

При рецидивных, больших эхинококковых кистах, расположенных в труднодоступных сегментах печени (VIII, VII, I), применяли широкую

лапаротомію із срединного або косо́го подреберного доступу. Ці больні з набраним кількістю балів від 11 до 20 увійшли в 3-ю групу.

Для порівняння отриманих результатів нами в якості контрольної групи взяті 117 больних, котрих оперували по поводі ехінококкоза печінки в плановому порядку без урахування балльної оцінки. Використовували ті ж методи, що і в основних групах.

Результати дослідження

В контрольній групі больних відзначали інтраопераційні ускладнення, такі як анафілактичний шок ($n=1$) і кровотечі ($n=2$). У 1 больного в час ЛЕЗ відкритим способом відзначили анафілактичний шок, із-за чого не була виконана радикальна операція. Больний був успішно прооперований через рік по поводі резидуального ехінококкоза печінки. 2-м больним потребувалося конверсія із-за внутрішнього кровотечі після спроби ехінококкэктомії лапароскопічним доступом при розташуванні кисти всередині паренхіми печінки в III і IV сегментах.

Совершенствование вибору тактики хірургічного лікування ехінококкоза печінки, зниження травматичності хірургічного доступу і інші новшества не могли не відобразитися на безпосередніх результатах ведення цієї категорії пацієнтів. Так, порівняючи з 2009-2012 гг. частота післяопераційних ускладнень знизилася з 13,7 до 4,1%, т.е. в 3 рази. Значно рідше стали зустрічатися такі ускладнення, як нагноєння остаточної порожнини (в 4 рази), нагноєння лапаротомної рани (в 3 рази), утворення жовчних свищів (в 2 рази), не було піддіафрагмальних абсцесів.

В основній групі больних летальний вихід не був відзначений, в контрольній групі померло 2 (1,7%) больних. В одному випадку смерть настала від тромбоемболії легочної артерії. В другому випадку через 3 місяці після операції смерть настала в результаті важкого ендотоксикоза на фоні нагноєння остаточної порожнини і сепсису.

Нами були проаналізовані віддаленні результати у 209 (87,1%) із 240 оперованих больних по поводі ехінококкоза печінки. Для оцінки віддалених результатів больні підвергалися ретельному анкетуванню, амбулаторному і стаціонарному обстеженню. Віддаленні результати вивчалися в строки від 1 року до 7 років.

Одним із головних показувачів, характеризуючих ефективність оперативного втручання при ехінококкозі, є частота рецидивів захворювання. При вивченні характеру рецидива (істинний рецидив, резидуальна киста або реінвазія) нами порівнювалися локалізація первічно оперованої і повторно виявленої кист, строки появи рецидива, особливості раніше застосованих методів хірургічного втручання, кількість, розміри і ускладненість первічних кист.

Із 209 больних, обстежених в віддаленні строки, рецидив ехінококкоза був відзначений в 11 випадках (5,3%). Благодаря застосуванню

вищеперелічених інновацій і заходів профілактики захворювання частота рецидивів вдалося знизити з 10,1% до 0,9%. Відзначено з 2013 року різке зменшення кількості рецидивів захворювання ми пов'язуємо з переходом на метод обробки остаточної порожнини глицерином кімнатної температури, а в наступному – гарячим глицерином. Ще більшому зменшенню кількості рецидивів, на наш погляд, сприяло обов'язкове призначення всім больним післяопераційної хіміотерапії починаючи з 2010 року.

Аналіз світової літератури показує, що в наше час немає точних критеріїв, що дозволяють класифікувати знову виявлені паразитарні кисти як реінвазивні, резидуальні, імплантаційні або метастатичні. Щоб приблизително орієнтуватися в природі знову виявлених в віддаленому періоді кист, ми вивчили взаємозв'язок локалізації рецидивних і первічно видалених кист. Те рецидивні кисти, котрі розвивалися в зоні попереднього втручання, умовно можна зв'язати з недоліками апаразитарної і антипаразитарної техніки первічного втручання. Якщо рецидив виникає в іншій частині оперованого органу або в іншому органі, то такі кисти, ймовірно, прогресують із мікроскопічних ларвоцист (рис. 2).

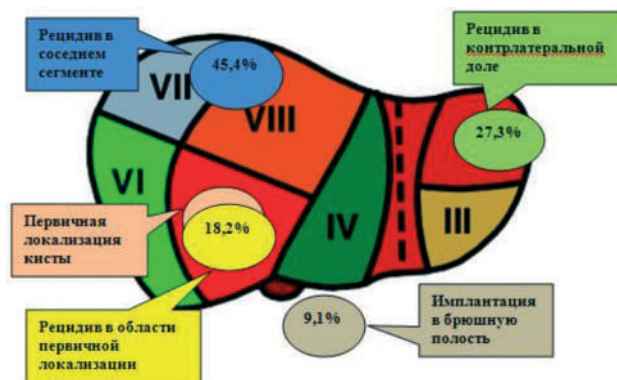


Рис. 2. Локалізація рецидивних кисту больних первічним ехінококкозом

В наших спостереженнях 63,6% рецидивів виникли в тій же частині органу, звідки була видалена первічна киста. При цьому локалізація рецидивної кисти лише у 18,2% больних збіглася з сегментарною локалізацією первічної кисти, що дозволило виключити абсолютне домінування ролі фіброзної капсули в генезі рецидивного течення захворювання. Ймовірно, розвиток рецидива при цьому, можливо, пов'язаний з тим, що первічне ураження печінки на початку могло бути множинним, а розвиток тільки однієї паразитарної кисти пов'язаний з її домінуванням, конкурентно подавляючим ріст інших кист.

Висновки

Таким чином, балльна оцінка факторів, що впливають на вибір операції у больних ехінококкозом печінки, дозволяє вибрати оптимальний спосіб ЕЗ з урахуванням індивідуальних особливостей організму і

улучшить результаты лечения.

Применение предложенного комплекса способствует снижению частоты послеоперационных осложнений с 13,7 до 4,1%, сокращению продолжительности хирургического вмешательства, уменьшению сроков стационарного лечения в два раза.

Рецидивный эхинококкоз печени, строго связанный с областью первичной локализации паразитарной кисты, составил 18,2% от всех рецидивных форм. Большая доля рецидивных эхинококковых кист в удаленных от первичного очага сегментах (45,4%) и даже поражение

другой доли (27,3%) ставят под сомнение роль фиброзной капсулы первичной кисты как основного фактора рецидива заболевания, а значит, и целесообразность перцистэктомии и широкого использования резекционных технологий.

Перспективы дальнейших исследований

Будут продолжены исследования в выбранном научном направлении.

Конфликт интересов: Авторы не заявляли какого-либо конфликта интересов.

Література

1. Резолюция XXII Международного конгресса Ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ Актуальные проблемы гепатобилиарной хирургии; 2015 Сен 7-9; Ташкент, Узбекистан. Анналы хирургической гепатологии. 2015;20 (4):128-31.
2. Назыров ФГ, Девятков АВ, Акбаров ММ, Махмудов УМ, Бабаджанов АХ. Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени. Анналы хирургической гепатологии. 2011;16(4):19-24.
3. Худайбергенов ШН, Абролов ХК, Ибадов РА, Ирисов ОТ, Эшонходжаев ОД, Турсунов НТ, и др. Эхинококкоз грудной полости, осложненный аррозийным кровотечением из крупных сосудов. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016;11(Вып 2):46-51.
4. Шамсиев ЖА, Рахманов КЭ, Давлатов СС, Жураева ФФ. Результаты хирургического лечения эхинококкоза печени. European Science. 2017;7:49-54.

ШЛЯХИ ПОКРАЩЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЕХІНОКОККОЗА ПЕЧІНКИ

*Ф.Г. Назыров¹, А.М. Шамсиев², О.Дж. Эшонходжаев¹,
К.Е. Рахманов², С.С. Давлатов²*

Республіканський спеціалізований науково-практичний
медичний центр хірургії ім. акад. В.Вахідова¹
(м Ташкент, Узбекистан)
Самаркандський державний медичний інститут²
(м Самарканд, Узбекистан)

Резюме

Аналіз науково-медичної та патентної документації свідчить про те, що в доступній нам літературі відсутнє визначення показань до використання того чи іншого способу операції з урахуванням різних факторів, що впливають на результати лікування.

Мета дослідження. Підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів з ехінококкозом печінки на основі оцінки стану печінки і вибору оптимального оперативного втручання.

Матеріал дослідження. В основу роботи покладено досвід хірургічного лікування 240 хворих на ехінококкоз печінки різної локалізації, оперованих в клініці СамМІ з 2009 по 2017 рр. До контрольної групи включені 117 (48,7%) хворих, оперованих в 2009-2012 рр. До основної групи увійшли 123 (51,3%) хворих, оперованих в 2013-2017 рр.

Результати дослідження. У контрольній групі хворих відзначали інтраопераційні ускладнення такі як, анафілактичний шок (0,8%) і кровотечі (1,7%). У порівнянні з 2009-2012 рр., частота післяопераційних ускладнень знизилася з 13,7 до 4,1%. В основній групі хворих летального виходу не було, у контрольній групі померло 2 (1,7%) хворих. З 209 хворих, обстежених у віддалені терміни, рецидив ехінококкозу відзначений у 11 (5,3%).

Висновки. Бальна оцінка факторів, що впливають на вибір операції у хворих на ехінококкоз печінки, дозволяє вибрати оптимальний спосіб ехінококкэктомія з урахуванням індивідуальних особливостей організму і поліпшити результати лікування.

Ключові слова: ехінококкоз печінки; хірургічне лікування; бальна система.

WAYS TO IMPROVE THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF LIVER ECHINOCOCCOSIS

*F.G. Nazyrov¹, A.M. Shamsiev², O.D. Eshonhodjaev¹,
K.E. Rakhmanov², S.S. Davlatov¹*

¹Republican Specialized Center of Surgery named after
academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan)
²Samarkand State Medical Institute² (Samarkand,
Uzbekistan)

Summary

Analysis of scientific and medical and patent documentation indicates that in the literature available to us there is no definition of indications for the use of a particular method of surgery, taking into account various factors affecting the results of treatment.

Aim of the study - to improve the efficacy of the surgical treatment of patients with the liver echinococcosis on the basis of assessment of the liver condition and choice of the optimal surgical operation.

Material of the study. The work is based on the experience of surgical treatment of 240 patients with echinococcosis of the liver of various locations operated in the SamMI clinic from 2009 to 2017. The control group included 117 (48.7%) patients operated in 2009-2012. The main group included 123 (51.3%) patients operated in 2013-2017.

Results of the study. In the control group of patients, intraoperative complications such as anaphylactic shock (0.8%) and bleeding (1.7%) were noted. Compared with 2009-2012. the incidence of postoperative complications decreased from 13.7 to 4.1%. In the main group of patients, the lethal outcome was not noted, in the control group of the patients 2 (1.7%) patients died. Of the 209 patients who were examined at a later date, relapse of echinococcosis was noted in 11 (5.3%).

Conclusions. Score assessment of factors affecting the choice of surgery in patients with liver echinococcosis allows you to choose the optimal method of EE taking into account the individual characteristics of the organism and improve the results of treatment.

Key words: Liver Echinococcosis; Surgical Treatment; Point System.

Контактна інформація:

Назиров Ф.Г., д.м.н., професор, директор Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру хірургії ім. акад. В.Вахідова. - Академік АН РУз (г. Ташкент, Узбекистан)

Шамсієв А.М., д.м.н., професор кафедри дитячої хірургії, ректор Самаркандського державного медичного інституту (г. Самарканд, Узбекистан)

Ешонходжаєв О.Д., д.м.н., перший заступник директора Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру хірургії ім. акад. В.Вахідова (г. Ташкент, Узбекистан)

Рахманов К.Е., асистент кафедри хірургічних хвороб №1 Самаркандського державного медичного інституту (г. Самарканд, Узбекистан)

Давлатов С.С., старший викладач кафедри хірургічних хвороб №1, вчений секретар Самаркандського державного медичного інституту (г. Самарканд, Узбекистан)

[Davlatov Salim Sulaymonovich]

e-mail: sammi-xirurgiya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

eLibrary SPIN-код: 1738-3390

Контактная информация:

Назыров Ф.Г., д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. акад. В.Вахидова. – Академик АН РУз (г. Ташкент, Узбекистан)

Шамсиев А.М., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, ректор Самаркандского государственного медицинского института (г. Самарканд, Узбекистан)

Эшонходжаев О.Д., д.м.н., первый заместитель директора Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. акад. В.Вахидова (г. Ташкент, Узбекистан)

Рахманов К.Э., ассистент кафедры хирургических болезней №1 Самаркандского государственного медицинского института (г. Самарканд, Узбекистан)

Давлатов С.С., старший преподаватель кафедры хирургических болезней №1, ученый секретарь Самаркандского государственного медицинского института (г. Самарканд, Узбекистан)

[Davlatov Salim Sulaymonovich]

e-mail: sammi-xirurgiya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

eLibrary SPIN-код: 1738-3390

Contact Information:

Nazirov F.G., Doctor of Medical Sciences, professor, director of the Republican specialized scientific and practical medical center of surgery named after academician V. Vakhidov. Academician of the Academy of Sciences of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Shamsiev A.M., Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Pediatric Surgery, rector of the Samarkand State Medical Institute (Samarkand, Uzbekistan)

Eshonhodzhaev O.D., Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan)

Rakhmanov K.E., - assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1 of the Samarkand State Medical Institute (Samarkand, Uzbekistan)

Davlatov S.S., Senior teacher of the Department Surgical Diseases No. 1, Scientific Secretary of the Samarkand State Medical Institute (Samarkand, Uzbekistan)

[Davlatov Salim Sulaymonovich]

e-mail: sammi-xirurgiya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

eLibrary SPIN-код: 1738-3390

© Ф.Г. Назыров, А.М. Шамсиев, О.Дж. Эшонходжаев, К.Э. Рахманов, С.С. Давлатов, 2018

© F.G. Nazirov, A.M. Shamsiev, O.D. Eshonhodjaev, K.E. Rakhmanov, S.S. Davlatov, 2018

Надійшло до редакції 14.04.2018
Підписано до друку 15.06.2018

УДК: 616.316-008.8-02:616.441-006.5]-036.1-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.8**О.І. Годованець, Т.С. Кіцак,
О.О. Вітковський, Ю.О. Павлов****ХАРАКТЕРИСТИКА МІСЦЕВИХ ЗАХИСНИХ
МЕХАНІЗМІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ДІТЕЙ ЗА
УМОВ ДИФУЗНОГО НЕТОКСИЧНОГО ЗОБУ**Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)**Резюме**

Імунопатогенез запальних і дистрофічних захворювань тканин ротової порожнини реалізується через клітинні та гуморальні чинники специфічної та неспецифічної резистентності, функціонування яких визначається загальносоматичним станом організму дитини.

Метою роботи було вивчення особливостей місцевих захисних механізмів ротової порожнини за умов патології тканин пародонта та одонтогенного запального процесу в дітей, хворих на дифузний нетоксичний зуб.

Матеріали та методи. Обстежено 65 дітей, хворих на дифузний нетоксичний зуб, віком 12-15 років із різним стоматологічним статусом: здорові; хворі на хронічний катаральний гінгівіт; хворі на одонтогенні запальні процеси. Контрольні групи склали соматично здорові діти з аналогічними стоматологічними захворюваннями того ж віку. Оцінку місцевого імунітету ротової порожнини здійснювали шляхом визначення вмісту sIgA, IgA, IgG методом простої радіальної дифузії в агарі за G. Manchini (1963) із використанням моноспецифічних стандартних атисироваток проти досліджуваних класів імуноглобулінів, активності лізоциму методом Г. Горіна (1971) у модифікації А.П. Левицького та О.О. Жигіної (1974) та рівнів IL-1 β , IL-4 методом імуноферментного аналізу.

Результати дослідження. Проведені імунологічні дослідження показали, що в дітей, хворих на дифузний нетоксичний зуб, спостерігається зниження активності лізоциму в ротовій рідині як при досліджуваній стоматологічній патології, так і за умов здорових тканин ротової порожнини. Рівень sIgA також знижується приблизно на 20 %. Відзначається збільшення вмісту IgG і тенденція до підвищення рівня IgA, що свідчить про наростання напруженості місцевого імунітету ротової порожнини у дітей за умов дифузного нетоксичного зобу. Вміст IL-1 β та IL-4 у таких дітей коливається більше, аніж у соматично здорових дітей.

Висновки. 1. У дітей, хворих на дифузний нетоксичний зуб, спостерігається порушення місцевих захисних механізмів ротової порожнини, що характеризуються зниженням рівня sIgA, підвищенням вмісту IgA та IgG, падінням активності лізоциму та дисбалансом про- та протизапальних цитокінів. 2. Збільшення ступеня тяжкості стоматологічної патології призводить до посилення напруження місцевих захисно-компенсаторних реакцій.

Ключові слова: діти; дифузний нетоксичний зуб; стоматологічна патологія; місцеві захисні механізми.

Вступ

Як відомо, місцеві захисні механізми ротової порожнини відіграють важливу роль у розвитку стоматологічних захворювань [1-4]. Водночас вони є чутливими маркерами загального стану організму дитини, через які реалізується патологічний вплив соматичних захворювань на тверді та м'які тканини зубощелепної ділянки. Формування місцевого захисного бар'єру базується на взаємодії слизово-секреторної, фагоцитарно-клітинної, гуморальної та імунорегуляторної систем [5]. Секрет, що виділяють слинні залози, діє як захисний бар'єр, перешкоджаючи прикріпленню бактерій до епітеліальних клітин. Він не лише змиває мікроорганізми, але й діє бактеріцидно завдяки наявності у ньому біологічно активних речовин.

До гуморальних чинників природного захисту відноситься муколітичний фермент лізоцим. Лізоцим як гідролітичний фермент здатний розщеплювати специфічні полісахариди клітинних стінок бактерій, а як катіонний білок, який має спорідненість до негативно заряджених ділянок клітинних мембран тканин, володіє широким спектром фізіологічної дії - бактеріолітичної, бактеріостатичної, імуномодулюючої, регуляторної тощо [6].

Функцію специфічного гуморального імунітету в захисті від позаклітинних збудників здійснюють антигенспецифічні антитіла, що синтезуються плазматичними клітинами та потрапляють у ротову порожнину через секрет слинних залоз та зубоясенне

сполучення. Найбільшим є вміст секреторного імуноглобуліну (sIgA), достатньо високими є також рівні IgA, IgG. Участь антитіл в імунному захисті реалізується в таких напрямках: нейтралізація збудника та його токсинів (реакція антитілозалежної цитотоксичності), активація комплементу й опсонізація. Головними ефекторами виступають нейтрофіли, які забезпечують фагоцитоз мікроорганізмів. Поглинальна та бактеріцидна здатність їх різко посилюється в присутності комплементу і IgG [7].

Ключовою ланкою у розвитку патологічного процесу за участю імунокомпетентних клітин є медіатори запалення. Ініціатором запуску цитокінового каскаду є інтерлейкін 1 β (IL-1 β), що продукується клітинами організму у відповідь на дію мікробів та їхніх токсинів, запальних агентів, активованих компонентів комплементу. Він має здатність стимулювати Т- і В-лімфоцити, підвищувати продукцію інших цитокінів, посилювати хемотаксис, фагоцитоз, гемопоез, проникність судинної стінки, цитотоксичну і бактеріцидну активність [8].

У відповідь на посилену продукцію прозапальних цитокінів Т-клітинами і моноцитами виробляються цитокіни з вираженим протизапальним ефектом, типовим представником яких є IL-4. Він здатний пригнічувати окремі ланки запальної реакції, бере участь у гуморальному компоненті імунної відповіді, стимулює секрецію імуноглобулінів лімфоцитами.

Таким чином, імунопатогенез запальних і дистрофічних захворювань тканин ротової порожнини

реалізується через клітинні та гуморальні чинники специфічної та неспецифічної резистентності, функціонування яких визначається загальносоматичним станом організму дитини.

Мета роботи

Вивчення особливостей місцевих захисних механізмів ротової порожнини за умов патології тканин пародонта та одонтогенного запального процесу у дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ).

Матеріали та методи

Для вирішення поставленої мети було обстежено 65 дітей, хворих на ДНЗ, віком 12-15 років. Групи спостереження формувалися таким чином: I група – стоматологічно здорові діти (n=25); II група – діти з хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) (n=25); III група – діти з одонтогенними запальними процесами (n=15). Контрольні групи склали соматично здорові діти з аналогічними стоматологічними захворюваннями того ж віку (n=25).

Оцінку місцевого імунітету ротової порожнини здійснювали шляхом визначення вмісту sIgA, IgA, IgG методом простої радіальної дифузії в агарі за G. Manchini (1963) з використанням моноспецифічних стандартних атисироваток проти досліджуваних класів імуноглобу-

лінів, активності лізоциму методом Г. Горіна (1971) у модифікації А.П. Левицького та О.О. Жигіної (1974) та рівнів IL-1 β , IL-4 методом імуноферментного аналізу.

Ротову рідину збирали вранці після полоскання ротової порожнини дистильованою водою шляхом спльовування у пробірки. Зразки ротової рідини центрифугували при 3000 об./хв упродовж 15 хв. і використовували надосадову рідину. Проби зберігали в замороженому вигляді при -20°C . Для розрахунку отриманої концентрації цитокінів будували калібрувальну криву на підставі оптичної щільності стандартів.

Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерія Стьюдента. Результати та їх обговорення

Проведені імунологічні дослідження показали, що у дітей, хворих на ДНЗ, спостерігається зниження активності лізоциму в ротовій рідині як при досліджуваній стоматологічній патології, так і за умов здорових тканин ротової порожнини (рис. 1). Найвищий рівень лізоциму в ротовій рідині дітей на тлі ДНЗ є при легкому ступені тяжкості ХКГ ($30,27 \pm 1,84$) од/л. При посиленні патологічного процесу в яснах відзначається достовірне зниження рівня лізоциму в ротовій рідині. Найнижча активність ферменту зафіксована в дітей із одонтогенними запальними процесами – ($18,45 \pm 1,07$) од/л.

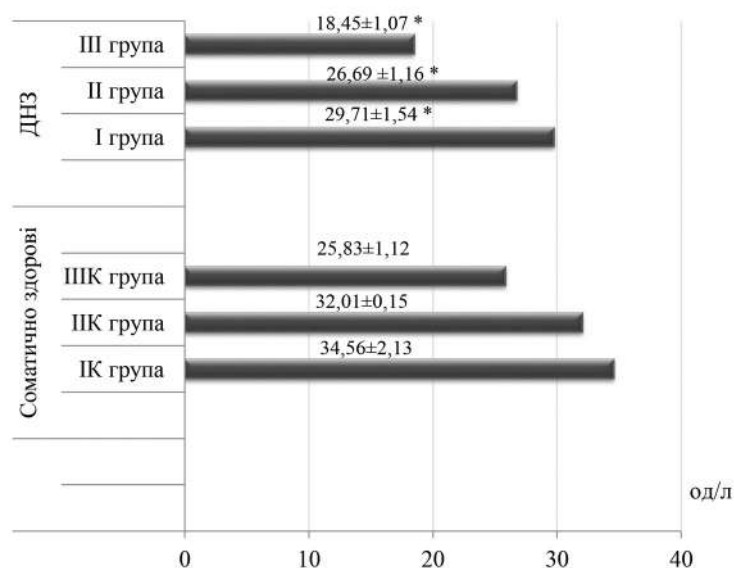


Рис. 1. Рівень активності лізоциму в ротовій рідині дітей груп спостереження залежно від соматичного та стоматологічного стану.

Примітка. * – вірогідна відмінність від показників у дітей груп контролю, $p < 0,05$.

Щодо вмісту імуноглобулінів, то нами констатована чітка закономірність зниження рівня sIgA та підвищення рівнів IgA й IgG при погіршенні стоматологічного статусу дітей (табл. 1). Особливо яскраво це відбувалося за умов ДНЗ, що свідчить про вплив соматичної патології на функціонування захисних механізмів ротової порожнини.

Зокрема, у дітей I групи вміст sIgA в ротовій рідині був на 18,9 % меншим порівняно з показником групи контролю; у II та III групах – приблизно на 20 %. Нами встановлено збільшення рівня sIgA в дітей, хворих

на ХКГ легкого та середнього ступенів тяжкості, що можна пояснити захисно-компенсаторним механізмом специфічної імунної відповіді. Збільшення вмісту IgG ($p < 0,05$) і тенденція до підвищення рівня IgA свідчить про наростання напруженості місцевого імунітету ротової порожнини у дітей за умов ДНЗ.

Визначення цитокінів у ротовій рідині дітей груп спостереження засвідчило протилежну динаміку змін для обох медіаторів. Вміст IL-1 β та IL-4 у дітей, хворих на ДНЗ, коливався більше, аніж у соматично здорових дітей (табл. 2).

Таблиця 1

Рівні імуноглобулінів у ротовій рідині дітей груп спостереження залежно від соматичного та стоматологічного стану (M±m)

Групи	Імуноглобуліни (г/л)			
	slgA	IgA	IgG	
дифузний нетоксичний зоб	I	0,30±0,03 *	0,20±0,01	0,35±0,03
	II	0,28±0,02 *	0,21±0,02*	0,38±0,02*
	III	0,19±0,02 *	0,24±0,02	0,46±0,04*
соматично здорові	IK	0,37±0,02	0,20±0,01	0,32±0,02
	IIK	0,35±0,03	0,23±0,01	0,33±0,03
	IIIK	0,24±0,02	0,24±0,02	0,37±0,03

Таблиця 2

Рівні цитокінів у ротовій рідині дітей груп спостереження залежно від соматичного та стоматологічного стану (M±m)

Групи	Цитокіни(пг/мл)		
	IL-1β	IL-4	
дифузний нетоксичний зоб	I	66,91±4,02 *	10,27±0,84 *
	II	86,30±5,17 *	7,31±0,42*
	III	119,26±9,04 *	5,24±0,51*
соматично здорові	IK	57,28±4,02	12,45±1,01
	IIK	71,32±3,19	11,39±1,26
	IIIK	94,81±8,15	9,22±0,78

Висновки

1. У дітей, хворих на ДНЗ, спостерігається порушення місцевих захисних механізмів ротової порожнини, що характеризується зниженням рівня slgA, підвищенням вмісту IgA та IgG, падінням активності лізоциму та дисбалансом про- та протизапальних цитокінів.

2. Збільшення ступеня тяжкості стоматологічної патології призводить до посилення напруження місцевих захисно-компенсаторних реакцій.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є проведення цілеспрямованої, патогенетичнообґрунтованої корекції виявлених порушень місцевого імунітету у дітей під час стоматологічного лікування.

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

Література

1. Хоменко ЛО, Остапко ОІ, Біденко НВ, Голубева ІМ, Восвода ОО, Дуда ОВ. Вплив стану організму на стоматологічні захворювання у дітей та підлітків. Медична наука України. 2016;12(1-2):58-63.
2. Mejare IA, Klingberg G, Mowafi FK, Stercksen-Blicks C, Twetman SH, Traneus SH. A systematic map of systematic reviews in pediatric dentistry – what do we really know. PLoS One [Internet]. 2015[cited 2018 May 30];10(2):e0117537. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0117537> doi: 10.1371/journal.pone.0117537.
3. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. Int J Health Sci (Qassim). 2017;11(2):72-80.
4. Winning L, Linder GJ. Periodontitis and systemic disease: association or causality? Current Oral Health Reports. 2017;4(1):1-7.
5. Ламонт РДж, Лантц МС, Берне РА, Лебланк ДДж, редактор. Микробиология и иммунология для стоматологов. Москва: Практическая медицина; 2010. 504 с.
6. Левицкий АП, Макаренко ОА, Селиванская ИА, Россаканова ЛН, Деньга ОВ, Почтарь ВН, и др. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. реком. Киев:ГФЦ; 2007. 26 с.
7. Кузнецова ЛВ, Бабаджан ВД, Фролов ВМ, Кравчун ПГ, Кузнецов ГВ, Прилуцкий ОС, та ін. Клінічна та лабораторна імунологія. Київ: ООО «Поліграф плюс»; 2012. 922 с.
8. Хоменко ЛО, Гавриленко ТІ, Остапко ОІ, Московенко ОД, Дуда ОВ. Особливості цитокінового статусу у дітей з хронічним катаральним гінгівітом на фоні соматичної патології. Вісник проблем біології і медицини. 2013;1(4):352-6.

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНЫХ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ДЕТЕЙ ПРИ ДИФFUЗНОМ НЕТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

*О.И. Годованец, Т.С. Кіцак,
А.А. Вітковський, Ю.О. Павлов*

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

Резюме

Аналіз науково-медичної та патентної документації свідомо-іммунопатогенез воспалительных и дистрофических заболеваний тканей ротовой полости реализуется через клеточные и гуморальные факторы специфической и неспецифической резистентности, функционирование которых определяется общесоматическим состоянием организма ребенка.

Целью работы было изучение особенностей местных защитных механизмов ротовой полости при патологии тканей пародонта и одонтогенном воспалительном процессе у детей, больных диффузным нетоксическим зобом.

Материалы и методы. Обследовано 65 детей с диффузным нетоксическим зобом в возрасте 12-15 лет с различным стоматологическим статусом: здоровые; больные хроническим катаральным гингивитом; больные одонтогенными воспалительными процессами. Контрольные группы составили соматически здоровые дети с аналогичными стоматологическими заболеваниями того же возраста. Оценку местного иммунитета полости рта осуществляли путем определения содержания sIgA, IgA, IgG методом простой радиальной диффузии в агаре по G. Manchini (1963) с использованием моноспецифических стандартных антисывороток против исследуемых классов иммуноглобулинов, активности лизоцима методом Г. Горина (1971) в модификации А. П. Левицкого и А.А. Жигиной (1974) и уровней IL-1 β , IL-4 методом иммуноферментного анализа.

Результаты исследования. Проведенные иммунологические исследования показали, что у детей с диффузным нетоксическим зобом наблюдается снижение активности лизоцима в ротовой жидкости как при исследуемой стоматологической патологии, так и при здоровых тканях ротовой полости. Уровень sIgA также снижается примерно на 20%. Отмечается увеличение содержания IgG и тенденция к повышению уровня IgA, что свидетельствует о нарастании напряжения местного иммунитета полости рта у детей при диффузном нетоксическом зобе. Содержание IL-1 β и IL-4 у таких детей колеблется больше, чем у соматически здоровых детей.

Выводы. 1. У детей с диффузным нетоксическим зобом наблюдается нарушение местных защитных механизмов ротовой полости, которые характеризуются снижением уровня sIgA, повышением содержания IgA и IgG, падением активности лизоцима и дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. 2. Увеличение степени тяжести стоматологической патологии приводит к усилению напряжения местных защитно-компенсаторных реакций.

Ключевые слова: дети; диффузный нетоксический зоб; стоматологическая патология; местные защитные механизмы.

Контактна інформація:

Годованець Оксана Іванівна - доктор медичних наук, завідувач кафедри стоматології дитячого віку Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 6508446.

e-mail: godovanec.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Resercher ID: B-7111-2017

Контактная информация:

Годованец Оксана Ивановна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г.Черновцы, 58000, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 6508446.

e-mail: godovanec.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Resercher ID: B-7111-2017

CHARACTERISTICS OF LOCAL PROTECTIVE MECHANISMS OF THE ORAL LIQUID OF CHILDREN WITH DIFFUSIVE NON-TOXIC DAMAGE

*O.I. Godovanets', T.S. Kitsak,
O.O. Vitkovskiy, J.O. Pavlov*

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

Summary

Immunopathogenesis of inflammatory and dystrophic diseases of oral tissue is realized through cellular and humoral factors of specific and nonspecific resistance, the functioning of which is determined by the overall somatic state of the child's body.

Aim of study. Study the features of local defense mechanisms of the oral cavity in the pathology of periodontal tissues and the odontogenic inflammatory process in children with diffuse non-toxic goiter.

Materials and methods. 65 children with a diffuse non-toxic goiter aged 12-15 years with different dental status were examined: healthy; patients with chronic catarrhal gingivitis; patients with odontogenic inflammatory processes. Control group consisted of somatically healthy children with similar dental diseases of the same age. Local oral immunity was evaluated by determining the content of sIgA, IgA, IgG by simple radial diffusion in agar according to G. Manchini (1963) using monospecific standard antisera against the immunoglobulin classes studied, lysozyme activity by G. Gorin (1971) in modification A. P. Levitsky and A.A. Zhiginoi (1974) and levels of IL-1 β , IL-4 by the method of enzyme immunoassay.

Results. Immunological studies have shown that in children with diffuse nontoxic goiter, a decrease in lysozyme activity in the oral fluid is observed both in the studied dental pathology and in healthy oral tissues. The level of sIgA also decreases by about 20%. There is an increase in the IgG content and a tendency toward an increase in the IgA level, which indicates an increase in the local immunity of the oral cavity in children with diffuse non-toxic goiter. The content of IL-1 β and IL-4 in these children varies more than in somatically healthy children.

Conclusion. 1. In children with diffuse non-toxic goiter, there is a violation of local oral defense mechanisms, which are characterized by a decrease in sIgA, an increase in IgA and IgG, a decrease in lysozyme activity and an imbalance in pro- and anti-inflammatory cytokines. 2. An increase in the severity of dental pathology leads to an increase in the tension of local defense-compensatory reactions.

Keywords: Children; Diffuse Non-toxic Goiter; Dental Pathology; Local Protective Mechanisms.

Contact Information:

Godovanets Oksana – MD, Doctor of Medicine, Department of Pediatric Dentistry Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Phone: +38 (050) 6508446.

e-mail: godovanec.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Resercher ID: B-7111-2017

УДК: 616.36+616-053.1:616.98-071.1:612.017.1
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.9

**Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова,
Т.В. Дзядик, Л.І. Нікуліна**

ДУ “Іститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України”
м. Київ

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУР

ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО БАР’ЄРУ В ЖІНОК З ПЕРЕНЕСЕНИМИ TORCH – ІНФЕКЦІЯМИ В АНАМНЕЗІ

Резюме: Формування хронічної плацентарної недостатності в стадії декомпенсації у вагітних сприяє внутрішньоутробному інфікуванню дитини. На сьогодні недостатньо вивчені гістологічні, морфологічні та імуногістохімічні зміни в плаценті у жінок з перенесеними TORCH-інфекціями в анамнезі. При TORCH-інфекціях відбуваються значні порушення механізмів функціонування фето-плацентарного бар’єру. Виявлення цих особливостей має бути додатковим критерієм ранньої діагностики перинатального інфікування новонароджених груп ризику.

Мета роботи. Оцінити макроскопічні, гістологічні, морфологічні та імуногістохімічні зміни плацент та довести порушення фето-плацентарного бар’єру в жінок з перенесеними TORCH – інфекціями в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження. Досліджено 40 плацент жінок. I група – 20 плацент жінок з перенесеними TORCH-інфекціями в анамнезі (підтверджено імунологічно протягом вагітності перенесені в анамнезі ЦМВ, герпес-вірусні та токсоплазмені інфекції); II група контролю – 20 плацент здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності. У дослідженні плацент були використані органометричний, макроскопічний, загальногістологічний методи. Імуногістохімічний - непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії маркера проліферації і регенерації Ki-67. Гістохімічний метод - ДНК за Фельгеном з наступним визначенням індексу апоптозу.

Результати дослідження. При мікро- та макроскопічному дослідженні плацент від матерів з перенесеними TORCH – інфекціями виявлені значні зміни: збільшення маси плаценти (50 %), потовщення пуповини (75 %), помірний набряк вартонових драглів (75 %), васкуліти (30 %), набряк амніотичних оболонок (30 %), запальна інфільтрація в децидуальній оболонці (25 %), хоріонічній пластинці (35 %), міжворсинчатому просторі (30 %), стромі ворсин (25 %), судинах (30 %); порушенні кровообігу та дистрофічні зміни в децидуальній оболонці (50 %); розповсюдження кальцифікатів (30 %) в крайовій і парацентральної зонах плаценти. Отримана нерівномірна інтенсивність реакції ДНК в структурах плацентарного бар’єра і достовірне збільшення апоптозного індексу вказують на ушкодження і порушення їх розвитку. Імуногістохімічно доведено збільшення рівнів експресії проліферативного маркера Ki-67 і показника проліферативного індексу.

Висновки. Виявлені макроскопічні та гістологічні зміни стану структур фето-плацентарного бар’єру у жінок з перенесеними TORCH-інфекціями в анамнезі свідчать про те, що плацентарна недостатність у них, обумовлена продуктивними судинно-клітинними реакціями в стромі ворсин та децидуальній оболонці та, можливо, є результатом дії вірусів та токсоплазм. Отримані дані слід враховувати лікарям неонатологам для більш ретельного спостереження за новонародженими групи ризику з перинатального інфікування від матерів з перенесеними TORCH – інфекціями в анамнезі.

Ключові слова: жінки; TORCH-інфекції; плацента; фето-плацентарний бар’єр.

Вступ

Однією з найбільш вагомих проблем сучасної неонатології є інфекційна патологія плоду та новонародженого, частота якої збільшилась, що зумовлено порушенням репродуктивного здоров’я жінок фертильного віку, підвищенням їх інфікованості збудниками, здатними викликати внутрішньоутробне інфікування та ураження плоду [1, 2, 3]. В структурі неонатальної смертності в акушерських стаціонарах України за 2016 рік інфекції, специфічні для перинатального періоду, займали третє місце - 11,38 % [4]. Ризик інфікування плода напряму залежить від стану маточно – плацентарної системи. Формування хронічної плацентарної недостатності в стадії декомпенсації сприяє внутрішньоутробному інфікуванню дитини [2, 5, 6].

На сьогодні недостатньо вивчені гістологічні, морфологічні та імуногістохімічні зміни в плаценті у жінок з перенесеними TORCH-інфекціями в анамнезі, у той час як при TORCH-інфекціях відбуваються значні порушення механізмів функціонування фето-плацентарного бар’єру [2, 6, 7]. Виявлення цих особливостей має бути додат-

ковим критерієм ранньої діагностики перинатального інфікування новонароджених груп ризику.

Мета роботи

Оцінити макроскопічні, гістологічні, морфологічні та імуногістохімічні зміни плацент та довести порушення стану фето-плацентарного бар’єру у жінок з перенесеними TORCH – інфекціями в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні проведено макроскопічне, гістологічне, морфологічне та імуногістохімічне дослідження 40 плацент жінок. Протягом виконання роботи сформовані наступні групи: I група – 20 плацент жінок з перенесеними TORCH-інфекціями в анамнезі (підтверджено імунологічно протягом вагітності перенесені в анамнезі ЦМВ, герпес-вірусні та токсоплазмені інфекції); II група контролю – 20 плацент здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності без наявності хронічної TORCH-інфекції в анамнезі.

У дослідженні плацент були використані

органометричний, макроскопічний, загальногістологічний методи. Матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином за Ван - Гізон (О. В. Волкова, 1985). Імуногістохімічний - непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії маркера проліферації і регенерації Ki-67 (фірма ДАКО, Данія). Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3% розчином пероксиду водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1% BSA, промивка в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до антигену Ki-67 на одну годину. Промивка в PBS - буфері і наносять вторинні антитіла. Промивка в PBS-буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин - пероксидази та інкубація на протязі 30 хв., промивка і нанесення АЕС – хромоген - розчину - інкубація від 5 до 20 хвилин, до появи забарвлення, яке потрібне; розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів. Гістохімічний метод - ДНК за Фельгеном з наступним визначенням індексу апоптозу, який характеризує відносну кількість клітин з ознаками апоптозу; Шик-реакція, рас-реакція - (periodacid – Shiff (PAS) reaction) – тест, який дозволяє виявити наявність глікопротеїнів, деяких полісахаридів, глікопротеїдів та ряду жирних кислот.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням комп'ютерних програм Statistica 6 та Microsoft Excel 2010. Всі обчислювальні критерії вважались статистично вірогідними при значенні рівні значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження

Макроскопічне дослідження визначило, що маса 10 плацент жінок I групи мала тенденцію до збільшення і складала в середньому $530,0 \pm 15,9$ г, у 5 випадках спостерігалось зменшення маси, а ще в 5 - не відрізнялась від аналогічного показника групи контролю, в середньому – $450,0 \pm 13,5$ г. Усі плаценти були переважно овальної та округлої форми, у 3 спостереженнях вони мали додаткові долі. Плодова поверхня в 10 досліджених плацентах жінок II групи - гладенька, блискуча, сіруватого кольору, з добре оконтурованим малюнком судин пуповини.

У 60 % плацент жінок II групи плодової оболонки тонкі, містять кров, набряк відсутній, а у 40 % - зеленуватого кольору, містять кров і меконій, відмічено помірний набряк. У 25 % плацент виявлено обідок шириною від 1,0 до 1,2 см. Вогнищеві ущільнення, кісти і пухлини не виявлялися.

Плодові оболонки у 75 % спостережень жінок I групи були тонкими, сірувато - білими, у 25 % - з помірно виразним набряком та дрібними, вогнищевими ущільненнями (amnion nodosum), які являють собою дифузні білі вузлики.

У 50% усіх плацент прикріплення пуповини парацентральне, у 25 % - центральне, у 25 % - крайове. У частини спостережень (75 %) пуповина була потовщена за рахунок помірного набряку, у 25% набряк був різко вираженим. У 40 % спостережень відмічалися несправжні вузли

пуповини та варикозне розширення судин, а в 20 % випадків виявлено несправжні однобічні кісти пуповини. Ушкоджень не виявлено.

Материнська поверхня плацент жінок I групи була губчастої консистенції, середньодольчаста. Борозни переважно різні за глибиною, у більшості плацент відмічалось повнокров'я (75 %). Майже в усіх плацентах виявлялися 2-3 ішемічні інфаркти, які розташовані в парацентральної та крайовій зонах, консистенція їх еластична. У 30 % випадків, в парацентральної та центральної зонах - невеликі кісти, заповнені кров'ю, розміром $0,5 \times 0,5$ см та $1,5 \times 1,5$ см.

При гістологічному дослідженні у 50 % спостережень жінок I групи в децидуальному шарі вогнища набряку з ділянками інфільтрації лімфоцитами, нейтрофілами та макрофагами, що свідчить про вогнищевий децидуїт (рис. 1). Встановлено збільшення кількості багатоядерних децидуальних клітин та клітин з ознаками некрозу, апоптозу та апонекрозу, що є характерним для вірусного інфікування. Судини децидуальної оболонки розширені, повнокровні, місцями з тромбами та периваскулярними крововиливами в підлеглі тканини.

У пуповині 75 % плацент жінок I групи відмічено помірний набряк вартонових драглів, в 25 % набряк виразний, а також крововиливи периваскулярні та в стінку судин. В частині спостережень (30 %) в судинах артеріального типу виявлено нерівномірну навколо та в стінці судини - лімфо-плазмоцитарну інфільтрацію с поодинокими нейтрофілами, тобто відмічається васкуліт (рис. 2).

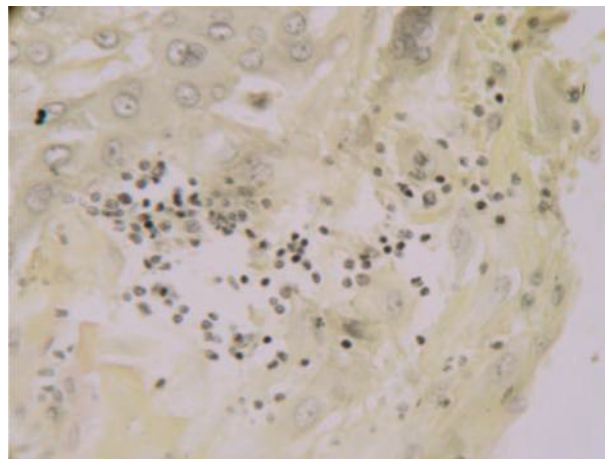


Рис. 1. Плацента жінки I групи. Децидуальна оболонка, вогнища набряку та ділянки інфільтрації лімфоцитами, макрофагами багатоядерними децидуальними клітинами, апоптоз, апонекроз і некроз окремих клітин. Забарвлення гематоксилін еозином. Мікрофотографія. Ок.10; Об.20.

Амніотичне покриття представлене переважно одношаровим кубічним або циліндричним епітелієм з вогнищевими ознаками дистрофії і десквамації, а в парацентральної ділянках з вогнищевою проліферацією. Амніотичні оболонки в 30% плацент жінок I групи з вогнищевим набряком та поодинокими лімфоцитами в компактному та децидуальному шарі. Сполучно-ткани-

ні волокна хоріанічної пластинки нерівномірної щільності та неоднорідної орієнтації. Просвіти судин пластинки нерівномірної ширини та кровонаповнення. Стінки більшості вен нерівномірно потовщені, просвіти їх розширені, повнокровні.

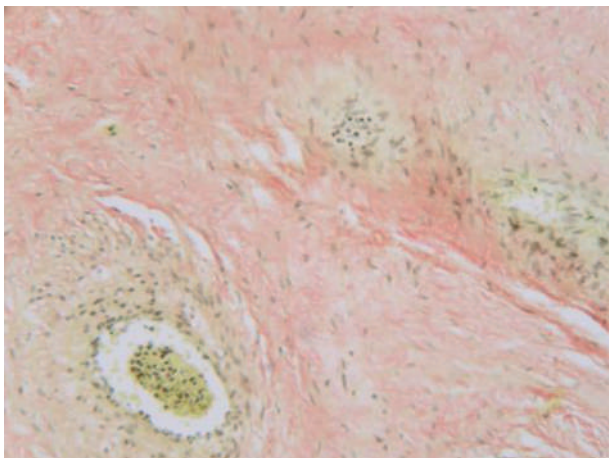


Рис. 2. I група. Лімфо-плазмоцитарно, нейтрофільно, макрофагальна пристіночна інфільтрація в судині пуповини. Забарвлення гематоксилін-еозіном. Мікрофотографія. Ок.10; Об.10.

Амніотичне покриття представлене переважно одношаровим кубічним або циліндричним епітелієм з вогнищевими ознаками дистрофії і десквамації, а в парацентральных ділянках з вогнищевою проліферацією. Амніотичні оболонки в 30% плацент жінок I групи з вогнищевим набряком та поодинокими лімфоцитами в компактному та децидуальному шарі. Сполучно-тканинні волокна хоріанічної пластинки нерівномірної щільності та неоднорідної орієнтації. Просвіти судин пластинки нерівномірної ширини та кровонаповнення. Стінки більшості вен нерівномірно потовщені, просвіти їх розширені, повнокровні.

Зрілість ворсинчастого дерева плацент була неоднаковою: в 25 % - вона не відрізнялась від групи контролю. В 50 % усіх випадків на фоні ворсин, які відповідали терміну гестації, відмічаються вогнища незрілості за типом дисоційованого розвитку котиледонів, для якого характерним є нерівномірне дозрівання ворсин, поряд з нормальними термінальними ворсинами зустрічаються зони проміжних диференційованих чи незрілих ворсин, з переважанням ворсин, які відповідають терміну гестації (рис. 3).

В окремих опорних ворсинах другого і третього порядку, відмічалась часткова або повна облітерація артерій та артеріол з порушенням їх архітектоники. Зустрічаються ділянки ворсин, які повністю замуrowані у фібриноїд.

В 25 % плацент жінок I групи переважав патологічний варіант незрілості за типом проміжних диференційованих ворсин - при цьому в субхоріальній і центральній зонах плаценти домінували розташовані вздовж ворсини з поодинокими термінальними гілками. Епітелій в них представлений синцитіотрофобластом, незначна кількість вузьких капілярів, розташованих здебільше центрально, що призводить до зменшення кількості

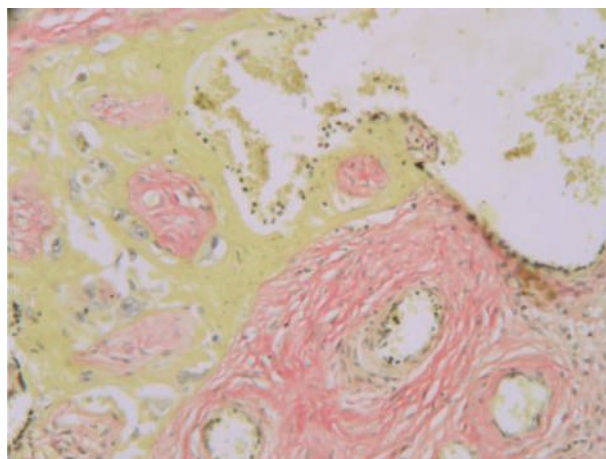


Рис. 3. I група. Ділянка замуrowаних фібриноїдом ворсин плаценти з вогнищами лімфо-нейтрофільної інфільтрації. Забарвлення гематоксилін-еозіном. Мікрофотографія. Ок.10; Об.20.

синцитіокапілярних мембран. У частині плацент переважають ворсини з потоншеним епітелієм, або він відсутній зовсім в зонах зближених ворсин зі збереженим епітелієм які з'єднуються між собою синцитіальними містками. Оскільки ці ворсини не омиваються материнською кров'ю, вони отримали назву «афункціональних зон» (рис. 4).

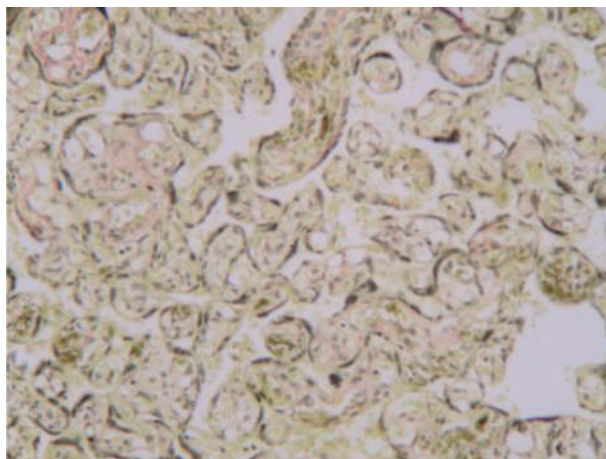


Рис. 4. I група. Вогнище склеєних ворсин («афункціональна зона»). Забарвлення гематоксилін-еозіном. Мікрофотографія. Ок.10; Об.10.

В частині ворсин усіх калібрів виявлено вогнища лімфо-плазмоцитарних інфільтратів, які розташовані у стінці судин або пристіночно (рис. 5), а також відмічається виразне повнокров'я судин. В стромі деяких ворсин середнього калібру і термінальних спостерігається набряк стромы та вогнища лімфоцитарно-плазмоцитарно-нейтрофільних інфільтратів, переважно навколо судин, тобто відмічається вілузіт.

В міжворсинчастому просторі, в 30 % досліджених плацент жінок з перенесеними TORCH – інфекціями в анамнезі, мають місце порушення кровообігу у вигляді крововиливів, вогнища інфільтратів, які складаються з лімфоцитів, плазмоцитів, нейтрофілів та макрофагів, що вказує

на інтервілузіт, а також відмічається збільшення фібриноїдних мас (рис. 6).

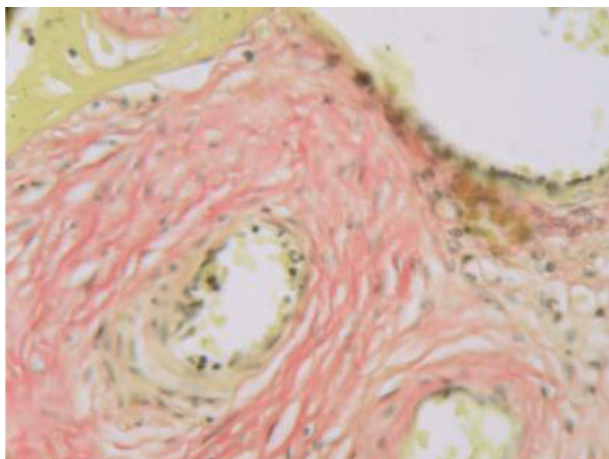


Рис. 5. I група. Лімфо-плазмоцитарно-нейтрофільна інфільтрація в судині ворсини середнього калібру. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Ок.10; Об.40.

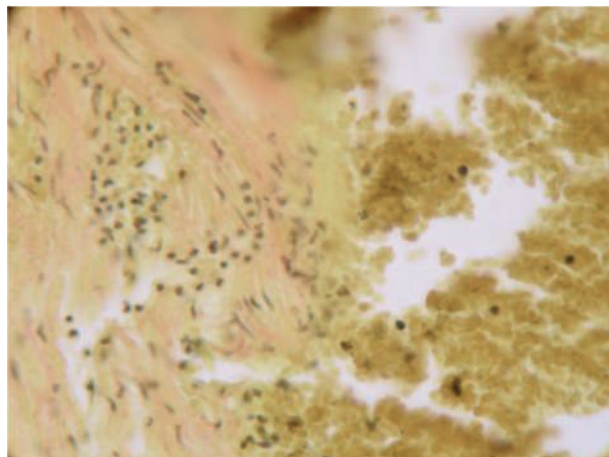


Рис. 6. I група. Вогнище крововиливу у міжворсинчастий простір з лімфо-нейтрофільною інфільтрацією. Забарвлення пікрофуксином по Ван-Гізон. Мікрофотографія. Ок.10; Об.20.

Слід відмітити наявність в 30 % плацент жінок I групи розповсюджених кальцифікатів, які локалізувалися не тільки в крайовій зоні плаценти, а і в парацентральной. Вони виявлялися у складі міжворсинчастого фібриноїду, ділянок склеєних фібриноїдом ворсин та базальній оболонці. Утворення кальцифікатів в міжворсинчастому фібриноїді може бути обумовлене альтернативними змінами епітелію ворсин і разом із збільшеним обсягом замуrowаних у фібриноїд ворсин є морфологічним відображенням прискорення інволютивних процесів в плаценті.

Поряд із виявленими вогнищевими змінами структур плаценти в 50 % спостережень відмічалися вогнищеві, компенсаторні реакції на тканинному та клітинному рівнях у вигляді ангіоматозу судин термінальних ворсин, збільшення кількості синцитіальних вузликів та термінальних спеціалізованих ворсин. Рівень виразності компенсаторних реакцій був, переважно, середній, тільки в 25 % плацент – дещо нижче середнього рівня.

Таким чином, в плацентах жінок з TORCH-інфекціями в анамнезі в 50% (10) спостережень, відмічалися зміни запального характеру, які проявлялися вогнищевими: васкулітом пуповини, парієтальним мембранітом, базальним децидуїтом, васкулітом судин ворсин усіх калібрів, інтервілузітом та вілузітом, а також незрілістю ворсинчастого хоріона у вигляді дисоційованого розвитку котиледонів, порушенням кровообігу на фоні зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій, що призвело до розвитку плацентарної недостатності. В 25 % плацент макроскопічні, органометричні та більшість гістологічно виявлених змін в ворсинчастому хоріоні, оболонках і пуповині відповідали терміну гестації. Ще в 25 % плацент зміни запального характеру не виявлялися. Більшість змін в ворсинчастому хоріоні відповідала терміну гестації на фоні вогнищевих проявів порушення кровообігу вогнищевого характеру.

При гістохімічному дослідженні структур плацентарного бар'єру в 50 % спостережень виявлена нерівномірна інтенсивність реакції ДНК в ядрах синцитіотрофобласта, клітинах строми та децидуальної оболонки, індекс апоптозу в цих структурах був достовірно збільшений. Дані представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Особливості імуногістохімічного маркера проліферації і показників апоптозного індексу в децидуальній оболонці і ворсинах хоріона у групах порівняння, %

Групи	Апоптозний індекс			Кі-67		
	ворсини	Епітелій ворсин	Децидуальна оболонка	Строма ворсин	Епітелій ворсин	Децидуальна оболонка
I (n = 20)	10-15*	10-15*	8-10*	10-20*	20-25*	8-10
II (n = 20)	2-3	4-8	6-7	5-8	5-10	4-5

Примітка. * Порівняння I групи з групою контролю, $p < 0,05$.

У плацентах матерів з TORCH – інфекціями імуногістохімічно доведене підвищення рівня експресії проліферативного маркера Кі-67, виявило позитивну експресію в ядрах синцитія, клітин строми та децидуальної оболонки, достовірне збільшення показника проліферативного індексу в 4 та 5 разів

відповідно. Тільки в 25 % спостережень експресія була помірною 1-2 бали, а в 35 % - виразною 3 бали. У 60 % плацент відмічено достовірне збільшення індексу проліферації в синцитії, децидуальній оболонці і стромі ворсин, у порівнянні з групою контролю – в 2 рази (табл. 1, рис. 7, 8).

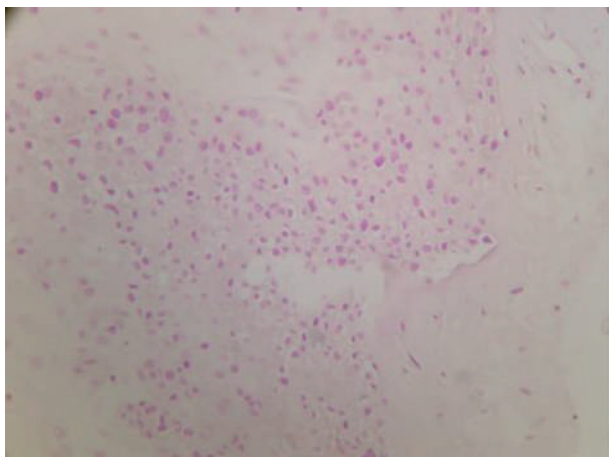


Рис. 7. Плацента жінки I групи. Нерівномірна, позитивна реакція на ДНК по Фельгену в ядрах клітин децидуальної оболонки (гістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10; Об.20.

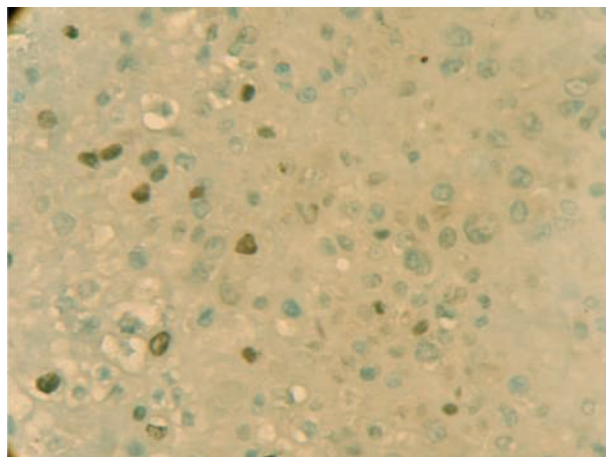


Рис. 8. Плацента жінки I групи. Виразна, нерівномірна експресія МКАТ Ki-67 в клітинах децидуальної оболонки. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до Ki-67. Мікрофотографія. Ок.10; Об.20.

Висновки

При мікро- та макроскопічному дослідженні плацент від матерів з перенесеними TORCH – інфекціями виявлені значні зміни: збільшення маси плаценти (50 %), потовщення пуповини (75 %), помірний набряк вартонових драглів (75 %), васкуліти (30 %), набряк амніотичних оболонок (30 %), запальна інфільтрація в децидуальній оболонці (25 %), хоріонічні пластинці (35 %), міжворсинчатому просторі (30 %), стромі ворсин (25 %), судинах (30 %); порушенн кровообігу та дистрофічні зміни в децидуальній оболонці (50 %); розповсюдження кальцифікатів (30 %) в крайовій і парацентральної зонах плаценти.

Результати імунологічного дослідження підтвердили, що нерівномірна інтенсивність реакції ДНК в структурах плацентарного бар'єра і достовірне збільшення апоптозного індексу вказують

на ушкодження і порушення їх розвитку. Імуногістохімічно доведено збільшення рівня експресії проліферативного маркера Ki-67, а також достовірне збільшення показника проліферативного індексу.

Виявлені макроскопічні та гістологічні зміни стану структур фето-плацентарного бар'єру у жінок з перенесеними TORCH - інфекціями в анамнезі свідчать про те, що плацентарна недостатність у них, обумовлена продуктивними судинно-клітинними реакціями в стромі ворсин та децидуальній оболонці та, можливо, є результатом дії вірусів та токсоплазм.

Отримані дані слід враховувати лікарям неонатологам для більш ретельного спостереження за новонародженими групи ризику з перинатального інфікування від матерів з перенесеними TORCH – інфекціями в анамнезі.

Література

1. Крамарев С.О. Проблемні питання інфекційних хвороб в Україні. Здоров'я України. 2007;2:7-8.
2. Знаменская ТК, редактор. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии. Научно-практический журнал для педиатров та лікарів загальної практики – сімейної медицини. Киев: Standart Digital Print; 2008. 200с.
3. Tian C, Syed AA, Weitkamp JH. Congenital Infections, Part 1: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella, and Herpes Simplex. Neo Reviews [Internet]. 2010[cited 2018 Apr 4];11(8):e436-46. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/content/neoreviews/11/8/e436.full.pdf>
4. Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ, Руденко НГ, Воробйова ОВ. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходжуванні передчасно народжених дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;(2):5-11. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.1>
5. Aniszewska M, Kowalik-Mikolajewska B, Pokorska-Lis M, Pawelczyk A, Radkowski M, Cianciara J. Mother-to-infant HCV transmission-rate and course of HCV infection in children. Przegł Epidemiol. 2007;61(1):7-15.
6. Kaňková Š, Flegr J. Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent "asymptomatic" toxoplasmosis. BMC Infect Dis. 2007;7:114. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-114>.
7. Marino T, Smith SE, Laartz B, Talaver F, Isaacs C, Gompf SG, et al. Viral Infections and Pregnancy. Drugs & Diseases [Internet]. 2014 [updated 2017 May 02; cited 2018 May 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/235213-overview>

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИМУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУР
ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА У ЖЕНЩИН,
ПЕРЕНЕСШИХ TORCH – ИНФЕКЦИИ В АНАМНЕЗЕ**

*Т.К. Знаменская, О.В. Воробьева, Т.В. Дзядик,
Л.И. Никулина*

ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
имени академика А.Н. Лукьяновой НАМН Украины"

Резюме

Формирование хронической плацентарной недостаточности в стадии декомпенсации у беременных способствует внутриутробному инфицированию ребенка. На сегодня недостаточно изучены гистологические, морфологические и иммуногистохимические изменения в плаценте у женщин с перенесенными TORCH-инфекциями в анамнезе. При TORCH-инфекциях происходят значительные нарушения механизмов функционирования фето-плацентарного барьера. Выявление этих особенностей должно быть дополнительным критерием ранней диагностики перинатального инфицирования новорожденных групп риска.

Цель работы. Оценить макроскопические, гистологические, морфологические и иммуногистохимические изменения плацент и доказать нарушение фето-плацентарного барьера у женщин с перенесенными TORCH - инфекциями в анамнезе.

Материалы и методы исследования. Исследовано 40 плацент женщин. I группа - 20 плацент женщин с перенесенными TORCH - инфекциями в анамнезе (подтверждено иммунологически течение беременности с перенесенными в анамнезе ЦМВ, герпес-вирусными и токсоплазмными инфекциями); II группа контроля - 20 плацент здоровых женщин с физиологическим течением беременности. При исследовании плацент были использованы органомерический, макроскопический, общегистологический методы. Иммуногистохимический - косвенный стрептавидин-пероксидазный метод выявления уровня экспрессии маркера пролиферации и регенерации Ki-67. Гистохимические методы - ДНК по Фельгену с последующим определением индекса апоптоза.

Результаты исследования. При микро- и макроскопическом исследовании плацент от матерей с перенесенными TORCH - инфекциями выявлены значительные изменения: увеличение массы плаценты (50%), утолщение пуповины (75%), умеренный отек вартонова желе (75%), васкулит (30%), отек амниотических оболочек (30%), воспалительная инфильтрация в децидуальной оболочке (25%), хорионической пластинке (35%), межворсинчатом пространстве (30%), строме ворсин (25%), сосудах (30%); Нарушение кровообращения и дистрофические изменения в децидуальной оболочке (50%); распространенные кальцификаты (30%) в краевой и парацентральных зонах плаценты. Полученная неравномерная интенсивность реакции ДНК в структурах плацентарного барьера и достоверное увеличение апоптозного индекса указывают на повреждение и нарушение их развития. Иммуногистохимически доказано увеличение уровней экспрессии пролиферативного маркера Ki-67 и показателя пролиферативного индекса.

Выводы. Выявлены макроскопические и гистологические изменения состояния структур фето-плацентарного барьера у женщин с перенесенными TORCH-инфекциями в анамнезе свидетельствуют о том, что плацентарная недостаточность у них обусловлена пролиферативными сосудисто-клеточными реакциями в строме ворсин и децидуальной оболочке и, возможно, является результатом действия вирусов и токсоплазм. Полученные данные следует учитывать врачам неонатологам для более тщательного наблюдения за новорожденными группы риска по перинатальному инфицированию от матерей с перенесенными TORCH - инфекциями в анамнезе.

Ключевые слова: женщины; TORCH-инфекции; плацента; фето-плацентарный барьер.

**MORPHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL
CHANGES IN STRUCTURES
FETUS-PLACENTAL BARRIER IN WOMEN WITH
TORCH - INFECTIONS IN ANAMNESIS**

*T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova, T.V. Dziadyk,
L.I. Nikulina*

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology
Of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Summary

Formation of chronic placental insufficiency in the stage of decompensation in pregnant women promotes intrauterine infection of the child. Today, histologic, morphological and immunohistochemical changes of the placenta in women with TORCH infections in the anamnesis. At TORCH-infection there are considerable infringements of mechanisms of functioning of a feto-placental barrier. Identifying these features should be an additional criterion for early diagnosis of perinatal infections in newborn risk groups.

The aims. To evaluate macroscopic, histological, morphological and immunohistochemical changes in the placenta and to prove violation of the feto-placental barrier of women with TORCH-infections in the anamnesis.

Materials and methods of research. 40 placentas of women were investigated. The I group - 20 placenta of women with transmitted TORCH - infections in the anamnesis (confirmed immunologically during pregnancy transmitted of CMV, herpesvirus and toxoplasmic infections); The II group of control - 20 placets of healthy women with the physiological cause of pregnancy. In the placenta study, organometric, macroscopic, and general histological methods were used. Immunohistochemical - indirect streptavidin-peroxidase method of detecting the level of expression of the marker of proliferation and regeneration of Ki-67. Histochemical method - DNA according to Felgen with the following definition of apoptosis index.

Results of the research. In the micro and macroscopic study placenta from mothers with transmitted TORCH infections revealed significant changes: an increase in the mass of the placenta (50%), thickening of the umbilical cord (75%), moderate swelling of precious candles (75%), vasculitis (30%), amniotic edema (30%), inflammatory infiltration in the decidua (25%), chorionic plate (35%), intervertebral space (30%), stroma villi (25%), vessels (30%); impaired blood circulation and degenerative changes in the decidua (50%). Distribution of calcifications (30%) in the regional and paracentral zones of the placenta. The uneven intensity of the DNA reaction in the placental barrier structures and a significant increase in the apoptotic index indicate an injury and a violation of their development. Immunohistochemically increased increase in expression levels of the proliferative marker Ki-67 and the index of the proliferative index.

Conclusions. Identified macroscopic and histological changes in the state structures feto-placental barrier in women with TORCH-infections indicate that they placental insufficiency due to productive vascular-cell response in the stroma of villi and decidua membrane and possibly the result the effects of viruses and toxoplasma. The findings should be taken into account by neonatologists for more careful monitoring of newborns at risk for perinatal infection from mothers with TORCH-infected history.

Keywords: Women; TORCH- Infections; Placenta; Feto-Placental Barrier.

Контактна інформація:

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

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

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

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

Контактний телефон: +380674038120

e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробйова Ольга Володимирівна - д.мед.н., професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (м. Київ, Україна).

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

Контактний телефон: +380676243760

e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова,
Т.В. Дзядик, Л.І. Нікуліна, 2018

Контактная информация:

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

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

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

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

Контактный телефон: +380674038120.

e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробьева Ольга Владимировна - д.м.н., профессор кафедры неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика (г.Киев, Украина.).

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

Контактный телефон: +380676243760

e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К. Znamenska, О.В. Vorobiova,
Т.В. Dziadyk, Л.І. Nikulina , 2018

Contact Information:

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

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

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

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

Contact phone: +380674038120

E-mail: tkznamenska@gmail.com

Vorobiova Olga - MD, Professor, Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk (Kiev, Ukraine).

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

Contact phone: +380676243760

e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Надійшло до редакції 14.03.2018
Підписано до друку 05.06.2018

УДК 618.145-007.415-085

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.10

*Н.А. Щербина, Е.П. Гнатко, Л.В. Потапова,
И.Н. Щербина, О.П. Лушко*ПРИНЦИПЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ
ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ЛОКАЛИЗАЦИИ
ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ГЕТЕРОТОПИЙХарьковский национальный медицинский университет
(г. Харьков, Украина)

Резюме: В работе представлены принципы консервативной терапии больных с учетом локализации эндометриоидных гетеротопий, особенностей иммунного и гормонального гомеостаза.

Целью работы явилось изучение механизмов патогенеза различных форм и степеней распространения генитального эндометриоза и разработка рациональной лечебной тактики, направленной на повышение эффективности лечения и реабилитации больных.

Материалы и методы. Обследовано 115 больных наружным и внутренним эндометриозом I–II, III–IV степени распространения. 57 (49,6%) пациенткам проводилось традиционное консервативное лечение эндометриоза. 58 (50,4%) пациенток получали дифференцированное гормональное и иммунологическое лечение с учетом локализации эндометриоидных гетеротопий.

Результаты исследования. Проведенные исследования показали, что нарушения в состоянии общего иммунитета у больных различными клиническими формами эндометриоза носят вторичный характер, на что указывает динамика нарастания изменений в иммунном статусе больных с ростом степени распространения заболевания, а также наличие существенных отличий в общей иммунологической реактивности в зависимости от локализации эндометриоидных гетеротопий. Гормональный местный гомеостаз также имеет определенные отличия в зависимости от локализации и степени тяжести процесса и это необходимо учитывать при проведении патогенетического лечения эндометриоза различной локализации.

Выводы. Проведенное изучение терапевтической эффективности дифференцированного лечения с учетом локализации и степень распространения процесса показало более быстрое снижение болевого синдрома, а также более раннее восстановление репродуктивной функции. Консервативная терапия эндометриоза, проводимая с учетом локализации эндометриоидных гетеротопий, особенностей иммунного и гормонального гомеостаза, приводит к более раннему и стабильному клиническому эффекту, по сравнению с традиционной терапией, способствует уменьшению рецидивов эндометриоза в 1,5–2 раза.

Ключевые слова: эндометриоидные гетеротопии; консервативная терапия.

Введение

На протяжении многих лет эндометриозу как медико – социальному фактору отводится немаловажная роль. Актуальность проблемы не только не утрачена, но напротив, существенно возросла [8]. Данное обстоятельство связано с имеющейся тенденцией к увеличению частоты эндометриоза, сложностью его диагностики на начальных этапах развития, отсутствием четкой концепции в системе обследования и лечения больных эндометриозом, увеличением частоты случаев тяжелого течения с нарушением трудоспособности и репродуктивной функции женщин. К одной из особенностей эндометриоза следует отнести его способность к инфильтративному росту с проникновением в окружающие ткани с деструкцией последних.

Известно, что подавляющее большинство больных страдает болевым синдромом, каждая вторая – бесплодием, у многих из них выявляются нарушения эндокринного и иммунного статуса, функциональные изменения центральной вегетативной нервной и других систем, обеспечивающих гомеостаз. Что же является ключевым звеном в развитии этого заболевания, что первично или что вторично остаются дискуссионными вопросами.

Диагностика эндометриоза является одной из наиболее сложных из-за многоликости его клинических форм. В настоящее время изучаются генетические, гормональные, иммунологические, эмбриональные, экологические аспекты эндометриоза, которым уделяется определенная роль в патогенезе. Осложняет проблему

эндометриоза отсутствие неинвазивных методов диагностики – “золотым” стандартом диагностики является лапароскопия с последующим исследованием удаленных биоптатов [10].

Кроме того множество существующих патогенетических концепций [10], многообразие локализаций и степеней распространения, склонность к прогрессированию и рецидивированию создают сложности для практического врача в плане выбора адекватного метода диагностики и оптимального лечения в каждом конкретном случае. Безусловно, эндометриоз относится к мультидисциплинарной проблеме и ключевым моментом, определяющим прогресс, является расшифровка его этиопатогенеза.

Целью и заданием исследования явилось изучение механизмов патогенеза различных форм и степеней распространения генитального эндометриоза и разработка рациональной консервативной лечебной тактики, направленной на повышение эффективности лечения и реабилитации больных.

Материалы и методы

Обследовано 150 пациенток в возрасте 19–45 лет. I клиническую группу (контрольную) составили 35 (23,3%) здоровых фертильных женщин. Во II клиническую группу вошли 40 (26,7%) пациенток с аденомиозом I–IV степени, в III клиническую группу вошли 40 (26,7%) больных эндометриозом яичников I–IV степени, в IV груп-

пу вошли 35 (23,3%) больных ретроцервикальным эндометриозом I–IV степени.

С целью изучения терапевтической эффективности дифференцированного лечения больных эндометриозом во II – IV клинической группах были выделены две подгруппы. В контрольных подгруппах 57 (49,6%) пациенткам проводилось традиционное консервативное лечение эндометриоза. В основных подгруппах 58 (50,4%) пациенток получали дифференцированное гормональное и иммунологическое лечение с учетом локализации и степени распространения эндометриозных гетеротопий.

В плане обследования всем больным проводились общеклинические, инструментальные и специальные методы исследования. Программа иммунологических исследований включала изучение Т-системы и фагоцитарного звена иммунитета. Кровь для исследований брали из локтевой вены. Фенотип лимфоцитов крови определяли с помощью проточной цитометрии антител [3].

Для идентификации в цитоплазме Т-лимфоцитов маркерного белка Foxp3 (Трег-клетки), цитокинов ИЛ-4 (Th2-клетки) и ИНФγ (Th1-клетки) использовали моноклональные антитела Foxp3-Alexa 488, ИЛ-4 PE, ИНФγ- PC-5 (Vecton Dickinson, Beckman Coulter, iBioscience) [7]. Пролиферативную активность лимфоцитов крови оценивали по уровню спонтанной и ФГА индуцированной бласттрансформации клеток в культуре *in vitro* (РБТЛ) [9]. Концентрацию цитокинов в культуральной среде (супернатанте) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов ЗАТ "Вектор – Бест" (Россия).

При изучении фагоцитарного звена иммунной системы были исследованы фагоцитарная способность мононуклеаров, кислородзависимая метаболическая активность. Фракционирование крови с выделением мононуклеарных лейкоцитов проводилось на градиенте фиколл-верографина. Фагоцитарную способность мононуклеаров изучали методом толстой капли [5]. Кислородзависимая метаболическая активность изучалась методом хемилюминесценции [1].

В сыворотке крови больных исследовали концентрации ФСГ, ЛГ, кортизола, эстрадиола и прогестерона радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов Чехии и производства "ИБОХ АН Беларусь" (Минск). Рецепторы половых стероидов в ткани эндометриозных гетеротопий и эндометрия определяли конкурентным радиолигандным методом разделением связанного и свободного стероида на активированном угле, покрытом декстраном [4].

Статическая обработка проведена с использованием программы Med Stat, соответственно рекомендаций С. Гланц (1999) [2]. При сравнении групп использовался критерий Манна-Уитни, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований в клинической симптоматике обследованных больных отмечены различные проявления болевого синдрома: 60 (52,2%) пациенток предъявляли жалобы на болезненные менструации, из них чаще всего отмечалась альгоменорея у больных эндометриозом яичников – 26 (65,0%); боли при половых сношении

их беспокоили 23 (20,0%) пациенток; акт дефекации был болезненным у 17 (14,8%) больных и 53 (46,1%) предъявляли жалобы на периодические боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом.

Анализ менструальной функции показал, что у 13 (32,5%) больных внутренними и у 22 (29,3%) больных наружными формами эндометриоза с момента менархе становление менструального цикла происходило от 6 месяцев до 2 лет, что свидетельствует о функциональной неполноценности различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы у данной категории больных.

Частота перенесенных ранее детских инфекций у обследованных больных составила 72,2%, а острых респираторных заболеваний – 76,3% и была примерно одинаковой при различных клинических формах эндометриоза. Из перенесенных гинекологических заболеваний наиболее частыми были воспалительные процессы гениталий – у 102 (88,7%) больных. Эти особенности общей заболеваемости могут, на наш взгляд, свидетельствовать о том, что эндометриоз вероятно развивается у женщин с врожденным либо приобретенным ослаблением иммунитета. Об имеющихся нарушениях иммунного гомеостаза свидетельствует также частое развитие аллергических реакций у 33 (28,9%) больных эндометриозом.

В проведенных нами иммунологических исследованиях установлено, что при I–II степени распространения заболевания отсутствует первичное нарушение общей иммунореактивности организма, а инвазия эндометриозных гетеротопий связана с нарушением местного иммунитета.

Изучение лимфокинпродуцирующей способности лимфоцитов показало, что больные эндометриозом всех клинических форм I и II степени распространения заболевания, не проявляют какой-либо дефектности, по сравнению со здоровыми женщинами, в секрети ИНФγ, ФНОα, которые, как известно, обладают ингибирующей и цитотоксической активностью в отношении опухолевых и чужеродных клеток, а также ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, которые играют ключевую роль в развитии иммунных реакций как клеточного, так и гуморального типов. Более того, в изученных группах больных, по сравнению с группой здоровых фертильных женщин наблюдается тенденция к повышению спонтанной и индуцированной продукции ФНОα ($p > 0,05$), а также достоверное повышение спонтанной продукции иммунокомпетентными клетками ИЛ-1β в 1,6 раза, ИЛ-6 в 1,4 раза ($p < 0,05$). Уровни ИЛ 2, ИЛ-4, ИНФγ оставались на уровне контроля ($p > 0,05$).

Также у больных эндометриозом всех изученных клинических форм I–II степени распространения наблюдалась тенденция к повышению в периферической крови Th2 лимфоцитов и достоверное повышение индекса Th2 клеток Трег клеток, а также снижение индекса Th1/Th2 клеток (табл. 1).

При изучении фагоцитарного звена иммунной системы нами не было выявлено достоверного изменения показателей функциональной и метаболической активности фагоцитирующих клеток (фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса) по сравнению со здоровыми пациентками ($p > 0,05$)

(табл. 2). Однако некоторое снижение ($p < 0,05$) показателя метаболического резерва клеток – индекс отношения индуцированного к спонтанному НСТ-теста у больных эндометриозом II степени по

сравнению с больными эндометриозом I степени и здоровыми женщинами указывают на развивающуюся в клетках декомпенсацию энергетических затрат по мере нарастания степени тяжести процесса.

Таблица 1

Субпопуляционный состав лимфоцитов в периферической крови у больных эндометриозом

Показатели	Контрольная группа	Локализация эндометриоидных гетеротопий					
		эндометриоз яичников		ретроцервикальный эндометриоз		аденомиоз	
		I-II ст.	III-IV ст.	I-II ст.	III-IV ст.	I-II ст.	III-IV ст.
Th1(ИНФγ),%	11,1±1,17	9,7±0,98	9,2±0,94	9,8±0,97	9,3±0,96	9,7±0,99	9,4±0,91
Th2(ИЛ - 4),%	12,4±1,43	14,3±1,67	16,4±1,78 $p1 < 0,05$	14,1±1,68	16,5±1,79 $p1 < 0,05$	14,2±1,65	16,3±1,75 $p1 < 0,05$
Treg(CD4+, CD25+, Foxp3+),%	10,9±1,04	10,8±0,99	11,6±0,93	10,7±0,98	11,2±0,91	10,8±1,0	11,4±0,93
Th1/Th2	0,89±0,09	0,67±0,07 $p1 < 0,05$	0,56±0,06 $p1, p2 < 0,05$	0,68±0,09 $p1 < 0,05$	0,53±0,05 $p1, p2 < 0,05$	0,63±0,06 $p1 < 0,05$	0,51±0,07 $p1, p2 < 0,05$
Th1/Treg	1,01±0,11	0,89±0,09	0,79±0,10 $p1, p2 < 0,05$	0,91±0,08	0,76±0,10 $p1, p2 < 0,05$	0,9±0,09	0,75±0,11 $p1, p2 < 0,05$
Th2/Treg	1,13±0,14	1,32±0,16 $p1 < 0,05$	1,41±0,18 $p1 < 0,05$	1,34±0,14 $p1 < 0,05$	1,41±0,17 $p1 < 0,05$	1,33±0,15 $p1 < 0,05$	1,40±0,18 $p1 < 0,05$

Примечание: $p2$ – степень достоверности различий показателей с группой больных эндометриозом I-II степени;
 $p1$ – степень достоверности различий показателей с группой здоровых женщин.

Таблица 1

Функциональная активность фагоцитирующих клеток периферической крови при эндометриозе

Показатели	Контрольная группа	Локализация эндометриоидных гетеротопий					
		эндометриоз яичников		ретроцервикальный эндометриоз		аденомиоз	
		I-II ст.	III-IV ст.	I-II ст.	III-IV ст.	I-II ст.	III-IV ст.
Фагоцитарное число	66,0±1,9	67,0±1,8 $p1 > 0,05$	64,0±1,7 $p1, p2 > 0,05$	68,0±1,7 $p1 > 0,05$	66,0±1,7 $p1, p2 > 0,05$	69,7±1,8 $p1 > 0,05$	67,8±1,8 $p1, p2 > 0,05$
Фагоцитарный индекс	7,1±0,7	7,2±0,7 $p1 > 0,05$	7,2±0,3 $p1, p2 > 0,05$	7,0±0,7 $p1 > 0,05$	6,9±0,3 $p1, p2 > 0,05$	7,2±0,7 $p1 > 0,05$	7,1±0,2 $p1, p2 > 0,05$
Спонтанный НСТ-тест, %	16,7±1,4	17,1±1,5 $p1 > 0,05$	15,5±1,4 $p1, p2 > 0,05$	18,1±1,9 $p1 > 0,05$	14,2±1,3 $p1, p2 > 0,05$	18,9±1,8 $p1 > 0,05$	15,9±1,3 $p1, p2 > 0,05$
Индуцированный НСТ-тест, %	27,5±2,0	24,9±2,2 $p1 < 0,05$	18,1±2,0 $p1, p2 < 0,05$	24,1±3,0 $p1 < 0,05$	18,3±2,0 $p1, p2 < 0,05$	24,0±1,7 $p1 > 0,05$	20,2±2,3 $p1, p2 < 0,05$
Индекс инд/сп.НСТ-теста	1,64±0,14	1,39±0,15 $p1 > 0,05$	1,21±0,16 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	1,37±0,15 $p1 > 0,05$	1,28±1,4 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	1,26±0,19 $p1 < 0,05$	1,25±1,3 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$

Примечание: $p2$ – степень достоверности различий показателей с группой больных эндометриозом I-II степени;
 $p1$ – степень достоверности различий показателей с группой здоровых женщин.

При изучении цитокинпродуцирующей способности лимфоцитов больных III-IV степенью распространения эндометриоза наблюдается дисбаланс в выработке основных регуляторных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α), приводящий к дисрегуляции иммунных реакций. Так, при эндометриозе яичников и ретроцервикальном эндометриозе, по сравнению с аденомиозом, имело место достоверное повышение спонтанной ($p < 0,05$) и положительная тенденция к повышению индуцированной продукции ИЛ-1β. Следовательно, ингибирование роста стромальных клеток эндометрия, которое напрямую связано с продук-

цией ИЛ-1β [6], более выражено при эндометриозе яичников и ретроцервикальном эндометриозе, чем при внутреннем эндометриозе.

При наружном эндометриозе по сравнению с внутренним эндометриозом, имело место достоверное повышение спонтанной продукции ФНОα. Поскольку ФНОα активизирует Т-лимфоциты и НК клетки [6], становится объяснимой более выраженная цитотоксическая активность НК клеток и Т лимфоцитов при наружных формах эндометриоза по сравнению с аденомиозом. Известно, что ФНОα усиливает адгезию стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий на мезо-

тели, что способствует имплантации элементов эндометрия и развитию наружного эндометриоза [6]. Кроме того, отмечено достоверное снижение при аденомиозе, по сравнению с эндометриозом яичников и ретроцервикальным эндометриозом, спонтанной и индуцированной продукцией ИЛ-2. С этим, в определенной мере, также можно связать специфическую цитотоксическую активность клеток при внутреннем эндометриозе, так как ИЛ-2 способствует индуцированию пролиферации и созреванию цитотоксических Т-лимфоцитов [7], а его снижение, следовательно, приводит к угнетению указанных процессов.

При изучении фагоцитарного звена иммунитета было установлено, что у больных эндометриозом всех клинических форм III и IV степени фагоцитарная активность клеток остается на уровне больных эндометриозом I и II степени. Однако снижение индекса индуцированного/спонтанного НСТ теста ($1,25 \pm 1,3$; $1,28 \pm 1,4$; $1,21 \pm 0,16$) указывает на существенное истощение метаболического резерва фагоцитов в сравнении со здоровыми женщинами ($1,64 \pm 0,14$) и с больными эндометриозом I и II степени ($1,26 \pm 0,19$; $1,37 \pm 0,15$; $1,39 \pm 0,15$).

В субпопуляциях лимфоцитов у больных эндометриозом III-IV степени отмечалось достоверное повышение содержания Th2-клеток, тенденция к снижению содержания Th1-клеток, тенденция к повышению Treg-клеток. В этой группе больных отмечается дисбаланс в соотношении Th1/Th2-лимфоцитов и Th1/Treg-лимфоцитов, обусловленный повышением относительно содержания среди Th-лимфоцитов, Th2-клеток и Treg и снижением Th1. Полученные данные указывают на имеющийся дисбаланс в субпопуляциях Т-хелперов, регулирующих и контролирующих развитие гуморальных и клеточных иммунных реакций.

Таким образом, проведенные исследования показали, что нарушения в состоянии общего иммунитета у больных различными клиническими формами эндометриоза носят вторичный характер, на что указывает динамика нарастания изменений в иммунном статусе больных с ростом степени распространения заболевания, а также наличие существенных отличий в общей иммунологической реактивности в зависимости от локализации эндометриоидных гетеротопий.

Нельзя не отметить, что в процессе возникновения и развития эндометриоза важную роль играют эндокринные нарушения, которые тесно взаимосвязаны с иммунной системой [4]. Учитывая, что процессы пролиферации и секреторной трансформации эндометрия регулируются стероидными гормонами, нарушение секреции гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках (хаотичные пиковые выбросы ФСГ и ЛГ, уменьшение базального уровня прогестерона, гиперэстрогения) создают необходимые условия для развития эндометриоидных имплантатов и поддержания их активного состояния [4]. К сожалению, до настоящего времени нет окончательного мнения о закономерностях, характере, направленности и степени нарушений в гипофизарно-яичниковой системе больных эндометриозом.

По нашим данным, у больных эндометриозом различной локализации не обнаружены изменения

в содержании гонадотропных и стероидных гормонов по сравнению со здоровыми женщинами. При эндометриозе яичников отмечено повышение уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, кортизола в течение всего менструального цикла ($p < 0,05$), а также выявлена тенденция к снижению уровня прогестерона, причем эти изменения более выражены при III-IV степени заболевания. При ретроцервикальном эндометриозе обнаружены повышенные концентрации ФСГ, ЛГ в обе фазы менструального цикла по сравнению с нормой. Что касается стероидогенеза, то у большинства больных ретроцервикальным эндометриозом содержание эстрадиола в I фазу менструального цикла достоверно повышается, а во II фазу отмечается снижение уровня прогестерона по сравнению со здоровыми женщинами. При аденомиозе уровень ФСГ, ЛГ и эстрадиола повышены в I и II фазу менструального цикла, а содержание прогестерона достоверно не отличается от здоровых пациенток, однако имеется тенденция к его повышению ($p > 0,05$). Таким образом, при анализе содержания гонадотропных гормонов, половых стероидов и кортизола у больных генитальным эндометриозом различной локализации не выявлено существенного различия их содержания в зависимости от локализации эндометриоидных очагов, что, вероятно, свидетельствует об общности нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе при данном заболевании. В то же время, по мере возрастания тяжести процесса, динамика гормональных изменений более выражена.

Тем не менее, возникает вопрос: почему при идентичности нарушений общего гормонального гомеостаза развиваются различные формы генитального эндометриоза? Вероятно, это связано с особенностями нарушения местного гормонального гомеостаза, что и было подтверждено нашими исследованиями (табл. 3).

Установлено, что в эндометриоидных гетеротопиях при аденомиозе отмечается повышение по сравнению с эндометрием здоровых женщин эстрогеновых (ER α) ($68,2 \pm 2,2 - 72,9 \pm 2,7$, при норме $62,0 \pm 3,8$) и снижение прогестероновых (PR) рецепторов ($80,2 \pm 11,8 - 82,6 \pm 10,3$, при норме $110,0 \pm 16,5$) ($p < 0,05$). Этим, по-видимому, объясняется более высокая толерантность эндометриоидных очагов в матке к действию эстрогенов и низкая – к действию прогестерона, не смотря на его нормальную или слегка повышенную концентрацию в крови во II фазу менструального цикла ($26,4 \pm 2,4 - 27,1 \pm 1,9$, при норме $26,2 \pm 2,4$). Подобные взаимоотношения сывороточных стероидных гормонов и их рецепторов при аденомиозе свидетельствуют о том, что в комплексном лечении данной патологии, вероятно, доминирующее место должны занимать антиэстрогены и антигонадотропины, а не синтетические прогестины и гестагены. Данное утверждение базируется на том, что гестагены не могут осуществлять свою полноценную функцию в клетке при её низкой чувствительности к ним, что имеет место при аденомиозе. Использование же антиэстрогенов оправдано, так как при гиперэстрогении, которая имеет место при аденомиозе, антиэстрогены блокируют эстрогеновые рецепторы и тем самым уменьшают влияние гор-

монов на клетки-мишени и их пролиферацию. Кроме того, антиэстрогены усиливают синтез

рецепторов к прогестерону, что также является положительным моментом [4].

Таблица 3

Содержание эстроген- (ER α) и прогестеронсвязывающих (PR) рецепторов в эндометриоидных очагах

Локализация эндометриоидных гетеротопий		ER α фмоль/мг белка	PR фмоль/мг белка
эндометрий здоровых женщин		62,0 \pm 3,8	110,0 \pm 16,5
эндометриоз яичников	I ст.	61,5 \pm 4,2	109,2 \pm 15,6
	II ст.	62,7 \pm 3,4	106,2 \pm 16,1
	III ст.	58,4 \pm 5,3	98,4 \pm 12,4
	IV ст.	59,1 \pm 4,9	101,1 \pm 13,8
Ретроцервикальный эндометриоз	I ст.	55,4 \pm 2,7*	81,6 \pm 12,3*
	II ст.	54,1 \pm 3,2*	80,1 \pm 12,4*
	III ст.	51,2 \pm 3,1*	73,6 \pm 11,8*
	IV ст.	50,2 \pm 3,4*	73,3 \pm 11,6*
аденомиоз	I ст.	68,2 \pm 2,2*	80,2 \pm 11,8*
	II ст.	69,1 \pm 3,1*	82,6 \pm 10,3*
	III ст.	72,4 \pm 2,6*	82,1 \pm 10,9*
	IV ст.	72,9 \pm 2,7*	80,5 \pm 11,1*

Примечание: – $P < 0,05$ достоверность различий по отношению к контролю.

Концентрация ER α и PR в эндометриоидных очагах яичников, по нашим данным, достоверно не отличается от таковой в эндометрии здоровых пациенток ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии нарушений рецепторного аппарата в эндометриоидных очагах яичниковой локализации. Таким образом, реализация воздействия эстрогенов и прогестерона на эндометриоидные гетеротопии яичниковой локализации не отличается от такового в эндометрии здоровых женщин. В этой связи, по нашему мнению, в лечебных целях оправдано назначение синтетических прогестинов и чистых гестагенов, которые при сохраненном рецепторном аппарате эндометриоидных очагов смогут полноценно реализовать своё антипролиферативное и антисекреторное воздействие. Указанные препараты по принципу обратной связи снижают выработку ФСГ, ЛГ, а следовательно, эстрогенов и прогестерона и тем самым уменьшают воздействие половых стероидов на нормально функционирующие рецепторы эндометриоидных очагов яичников.

При ретроцервикальном эндометриозе выявлено достоверное уменьшение рецепторов эстрогенов и прогестерона ($p < 0,05$), что свидетельствует о меньшей чувствительности эндометриоидных очагов при указанной форме эндометриоза к действию сывороточных гормонов (ER α – 50,2 \pm 3,4 – 55,4 \pm 2,7, при норме 62,0 \pm 3,8; PR – 73,3 \pm 11,6 – 81,6 \pm 12,3, при норме 110,0 \pm 16,5). Этим, возможно, объясняется довольно низкая эффективность гормональных препаратов при лечении ретроцервикального эндометриоза [6]. При лечении указанных форм, вероятно, предпочтение следует отдавать хирургическому лечению, направленному на ликвидацию эндометриоидных гетеротопий, а также целесообразно использовать

антигонадотропины.

Таким образом, гормональный и иммунологический местный гомеостаз имеет определенные отличия в зависимости от локализации и степени тяжести процесса, и это необходимо учитывать при проведении патогенетического консервативного лечения эндометриоза различной локализации.

С учетом полученных нами данных об особенностях иммунитета, гормонального гомеостаза у больных с различной локализацией и степенью тяжести генитального эндометриоза при I-II стадии мы применили глюконат кальция (кальциевую соль глюконовой кислоты, содержащую 9% кальция), который усиливает местные защитные реакции, повышает адгезию киллеров на клетках-мишенях и подавляет пролиферацию эндометриоидных гетеротопий. С целью усиления функциональной активности фагоцитов и регуляции местного цитокинового баланса применяли иммуностимулирующее средство (тимоптин). На более поздних стадиях эндометриоза (III-IV) предпочтение было отдано препарату, который повышает общую иммунореактивность организма, и особенно T-звена иммунитета – внутривенный иммуноглобулин человека нормальный.

Гормонотерапию также необходимо проводить дифференцировано в зависимости от локализации эндометриоидного процесса и особенностей местного гормонального гомеостаза. При аденомиозе назначались антигонадотропины или антиэстрогены. При эндометриозе яичников в связи с отсутствием достоверных изменений рецепторного аппарата эндометриоидных очагов от неизмененного эндометрия назначались синтетические прогестины или чистые гестагены. Предпочтение отдавалось прогестинам, гестагенный компонент которых содержит левоноргестрел и медроксипро-

гестерона ацетат, так як вони мають максимальну здатність зв'язуватися з прогестероновими рецепторами.

При ретроцервикальному ендометріозі в зв'язі з зменшенням, в порівнянні з ендометріозом яєчників, рецепторів естрогенів і прогестерона і слабкої чутливості очагів до дії синтетических прогестинів і гестогенів переважало хірургічне лікування, а також використовувалися антигонадотропіни.

Висновки

Проведене дослідження терапевтичної ефективності диференційованого лікування з урахуванням локалізації і ступеня поширення процесу показало більш швидке зниження болювого синдрому, а також більш раннє відновлення репродуктивної функції.

Література

1. Барсуков АА, Філатов АВ, Васин ЮА, Земсков ВМ, Сенченков ЕП. Виявлення активних форм кислого при адгезії макрофагов. *Імунологія*. 1983;1:69-73.
2. Гланц СМ. Медико-біологічна статистика [Інтернет]. Москва: Практика; 1999 [цитовано 2018 Май 18]. 459 с. Доступно: <http://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf>
3. Дамбаєва СВ, Мазуров ДВ, Климова СВ, Бахус ГО, Ярилин АА, Пинегін БВ. Оцінка основних параметрів імунної системи з допомогою проточної лазерної цитометрії. *Алергологія і імунологія*. 2002;3:371-9.
4. Денисова ВМ, Ярмолинська МІ, Полякова ВО, Рулев ВВ, Дурнова АО. Особливості експресії рецепторів статевих стероїдних гормонів при зовнішньому генітальному ендометріозі. *Молекулярна медицина*. 2014;5:29-32.
5. Пастер ЕУ, Овод ВВ, Позур ВК, Вихоть НВ. *Імунологія: практикум*. Київ: Вища школа; 1989. 304 с.
6. Крамарєва НІ, Сельков СА, Ярмолинська МІ, Павлов ОВ. Дослідження ролі цитокінів в патогенезі ендометріозу і виборі імунокоригуючої терапії. *Медицинська імунологія*. 2002;4(2):278-9.
7. Сельков СА, Ярмолинська МІ, Павлов ОВ, Соколов ДІ. Системний і локальний рівні регуляції імуннопатогенетических процесів у пацієнток з зовнішнім генітальним ендометріозом. *Журнал акушерства і жіночих хвороб*. 2005;54(1):20-8.
8. Ханунова ІМ, Рабинович ОФ, Пинегін БВ. Визначення Th-1 і Th-2 кліток в периферическій крові хворих з червоною пляшкою і впливом на них імуномодулятора ліколіда. *Алергія, система і клініческа імунологія*. 1999;6:3-6.
9. Щеголев АІ, Быков АГ, Туманова УН, Павлович СВ. Ендометріоз і розвиток пухолі. *Акушерство і гінекологія*. 2016;11:49-56. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56>
10. Фримель Г, редактор. *Імунологіческі методи*. Москва: Медицина; 1987. Щютт Х. Реакція бласттрансформації лімфоцитів; с. 294-302.
11. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>
12. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1552-68. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det050>

ПРИНЦИПИ КОНСЕРВАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ЛОКАЛІЗАЦІЇ ЕНДОМЕТРІОІДНИХ ГЕТЕРОТОПІЙ

*М.О. Щербина, О.П. Гнатко, Л.В. Потанова,
І.М. Щербина, О.П. Липко*

Харківський національний медичний університет
(м. Харків, Україна)

Резюме

У роботі представлені принципи консервативної терапії хворих з урахуванням локалізації ендометріоїдних гетеротопій, особливостей імунного і гормонального гомеостазу.

Метою роботи є вивчення механізмів патогенезу різних форм і ступенів розповсюдження генітального ендометріозу і розробка раціональної лікувальної тактики, направленої на підвищення ефективності лікування і реабілітації хворих.

Матеріали і методи. Обстежено 115 хворих на зовнішній і внутрішній ендометріоз I-II, III-IV ступені розповсюдження. 57 (49,6%) пацієнткам проводилося традиційне консервативне лікування ендометріозу. 58 (50,4%) пацієнток одержували диференційоване гормональне і імунологічне лікування з урахуванням локалізації ендометріоїдних гетеротопій.

Результати дослідження. Проведені дослідження показали, що порушення в стані загального імунітету у хворих на різні клінічні форми ендометріозу носять вторин-

Консервативная терапия эндометриоза, проводимая с учетом локализации эндометриоидных гетеротопий, особенностей иммунного и гормонального гомеостаза, приводит к более раннему и стабильному клиническому эффекту, по сравнению с традиционной терапией, способствует уменьшению рецидивов эндометриоза в 1,5-2 раза.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшие исследования в этом направлении позволят усовершенствовать терапевтические подходы, направленные на регуляцию повышенной пролиферации, имплантацию и инвазию эндометриоидных гетеротопий, а также повысить эффективность лечения.

Конфликт интересов. Авторы на заявляли какого-либо конфликта интересов.

PRINCIPLES OF CONSERVATIVE THERAPY TAKING INTO ACCOUNT LOCALIZATION OF ENDOMETRIOTIC HETEROPTIAS

*N.A. Shcherbina, E.P. Gnatko, L.V. Potapova, I.N.
Shcherbina O.P. Lipko*

Kharkov national medical university
(Kharkov, Ukraine)

Summary

In work the principles of conservative therapy of patients taking into account localization of endometriotic heterotopias, features of immune and hormonal homeostasis are represented.

The study of the mechanisms genital endometriosis of pathogenic of different forms and degrees distribution was the purpose of work and development of rational medical tactic of the efficiency of medical treatment and rehabilitation of patients directed on the increase.

Materials and methods. 115 patients with I-II outward and internal endometriosis are inspected, III-IV degrees of distribution. to 57 (49,6%) patients traditional conservative medical treatment of endometriosis was conducted. 58 (50,4%) patients got the differentiated hormonal and immunological medical treatment taking into account localization of endometriosis.

Research results. The conducted researches showed that violations in a state of general immunity at patients with different clinical forms of endometriosis carried the

ний характер, на що вказує динаміка наростання змін в імунному статусі хворих із зростанням ступеня розповсюдження захворювання, а також наявність істотних відмінностей в загальній імунологічній реактивності залежно від локалізації ендометріюїдних гетеротопій. Гормональний місцевий гомеостаз також має певні відмінності залежно від локалізації і ступеня тяжкості процесу, і це необхідне враховувати при проведенні патогенетичного лікування ендометріозу різної локалізації.

Висновки. Проведене вивчення терапевтичної ефективності диференційованого лікування з урахуванням локалізації і ступеня розповсюдження процесу показало більш швидке зниження больового синдрому, а також більш раннє відновлення репродуктивної функції. Консервативна терапія ендометріозу, яка проводилася з урахуванням локалізації ендометріюїдних гетеротопій, особливостей імунного і гормонального гомеостазу приводить до більш раннього і стабільного клінічного ефекту, в порівнянні з традиційною терапією, сприяє зменшенню рецидивів ендометріозу в 1,5-2 рази.

Ключові слова: ендометріюїдні гетеротопії; консервативна терапія.

second character, what the dynamics of growth of changes in immune status specifies on by a patient with growth of degree of distribution of disease, and also presence of substantial differences in general immunological reactivity depending on localization of endometriosis. Hormonal local homeostasis also has certain differences depending on localization and degree of weight of process, and it is needed to take into account during conducting of pathogenesis medical treatment of endometriosis with different localization.

Conclusions. The conducted study of therapeutic efficiency of the differentiated medical treatment taking into account localization and degree of distribution of process showed more rapid decline of pain syndrome, and also more early renewal of reproductive function. Conservative therapy of endometriosis was conducted taking into account localization of endometriotic heterotopias of features of homeostasis (immune and hormonal) results in a clinical effect more early and stable, on comparison with traditional therapy, is instrumental in reduction of relapses of endometriosis in 1,5-2 times.

Key words: Endometriotic Heterotopias; Conservative Therapy.

Контактна інформація:

Щербина Микола Олександрович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України (м.Харків, Україна).

Контактна адреса: вул Малиновського, 4, м.Харків, 61052, Україна

Контактний телефон: +38(067)7310253

e-mail: hnmu_akusherstvo1@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3605-7204>

Researcher ID: K-8872-2017

© Н.А. Щербина, Е.П. Гнатко, Л.В. Потапова, И.Н. Щербина, О.П. Липко, 2018

Контактная информация:

Щербина Николай Александрович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины (г.Харьков, Украина).

Контактный адрес: ул Малиновского, 4, г. Харьков, 61052, Украина

Контактный телефон: +38 (067) 7310253

e-mail: hnmu_akusherstvo1@ukr.net

Contact Information:

Shcherbina Nikolai - MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology №1 Kharkiv National Medical University Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine).

Contact address: Malinowski, 4, Kharkov, 61052, Ukraine

Telephone: +38 (067) 7310253

e-mail: hnmu_akusherstvo1@ukr.net

© N.A. Shcherbina, E.P. Gnatko, L.V. Potapova, I.N. Shcherbina O.P. Lipko, 2018

Надійшло до редакції 14.02.2018
Підписано до друку 15.06.2018

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.348–002.4–053.31–07–08

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.11

Т.К.Мавропуло

НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ
НОВОНАРОДЖЕНИХ – ПРОБЛЕМИ
ДІАГНОСТИКИДЗ «Дніпровська медична академія МОЗ України»
(м.Дніпро, Україна)

Резюме: Некротизуючий ентероколіт (НЕК) - небезпечно для життя захворювання, що характеризується важким запаленням та некрозом кишечника, яке головним чином спостерігається у глибоко недоношених новонароджених (≤ 32 тижнів вагітності). Незважаючи на зусилля останніх років, спрямовані на краще розуміння цього захворювання, а також на його ліквідацію, воно зберігається і залишається однією з основних причин смертності та захворюваності у відділах інтенсивної терапії новонароджених.

В останні десятиліття частота зареєстрованих випадків некротичних ентероколітів недоношених значною мірою зменшується завдяки впровадженню комплексних стратегій з профілактики, включаючи грудне вигодовування, стандартизовані протоколи харчування, рекомендації по гемотранфузіям і антибактеріальній терапії, покращення діагностичних підходів, за допомогою яких виключаються випадки «не-НЕК» захворювань. Але для поліпшення терапії, яка дозволяє вижити недоношеним немовлятам, дуже важливо забезпечити точну звітність про діагноз і отримати краще уявлення про справжню частоту цієї дуже важкої хвороби.

Існує кілька причин недостатнього прогресу у розумінні цього захворювання, а саме відсутність єдиного, всеосяжного визначення НЕК, погане розуміння того, що насправді становить "НЕК". Фактично, цей об'єкт, ймовірно, представляє декілька різних захворювань з різними патофізіологічними шляхами.

Мета цього огляду полягає в тому, щоб розглянути поточне визначення НЕК і адекватні біомаркери, які можуть бути використані для сприяння прийняттю клінічних рішень. Критерії діагностики повинні включати специфічні, чутливі та точні клінічні і лабораторні критерії, які допомагають клініцисту визнати найбільш класичну форму захворювання та диференціювати його від інших, таких як спонтанна кишкова перфорація, первинна кишкова ішемія, сепсис, непереносимість харчових білків та інші.

Ключові слова: недоношені діти; некротичний ентероколіт; діагностика.

Некротизуючий ентероколіт новонароджених (НЕК) вважається поширеним захворюванням шлунково-кишкового тракту у недоношених новонароджених, яке характеризується важким запаленням і некрозами кишечника і становить загрозу для життя наперед дітей з гестаційним віком (ГВ) при народженні ≤ 32 тижнів. Незважаючи на значні зусилля, спрямовані на краще розуміння цього захворювання, а також його ліквідацію, воно й зараз є однією із провідних причин захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених дітей.

Були проведені численні епідеміологічні дослідження, але на теперішній час залишаються протиріччя щодо істинної частоти НЕК та оцінки поширеності короткострокових та довгострокових наслідків [1,2]. Багатоцентрові дослідження, проведені в Європі, Північній Америці, Австралії, Новій Зеландії наприкінці минулого тисячоліття, демонстрували частоту НЕК до 13% серед новонароджених дітей з ГВ ≤ 33 тижнів або масою при народженні ≤ 2500 г [1,3,4].

Дослідження, опубліковані в 2009-2014 роках, вказують на частоту НЕК приблизно 5-10% у новонароджених з дуже малою масою при народженні (ДММТ, маса при народженні < 1500 г) і летальність до 30% (вище рівень летальності серед новонароджених, які потребували хірургічного втручання, а також тих дітей, які мали короткострокові та довгострокові ускладнення, включаючи синдром короткої кишки, затримку фізичного та нервово-психічного розвитку) [2,5,6].

У 2008-2012 роках сповіщають про стабілізацію захворюваності НЕК в американських академічних центрах серед недоношених новонароджених з екстремально малою масою при народженні (ЕММТ,

маса при народженні < 1000 г), і навіть її зниження (7% в 1993 році, 13% в 2008 році і 9% в 2012 році) на тлі впровадження стандартизованих стратегій лікування [7]. Сповіщають різні дані щодо частоти ускладнень НЕК серед недоношених дітей, а саме летальність - 15-63%, повторні епізоди НЕК - 4-10%, стриктури кишечника - 12-35%, синдром короткого кишечника - 20-35%, неврологічні порушення - 30-50% [4, 10-13].

У той же час опубліковані дані багатоцентрового ретроспективного когортного дослідження (Нідерланди) всіх пацієнтів з НЕК (Bell's stages \geq Па), що перебували у трьох відділеннях інтенсивної терапії новонароджених в період з 2005 по 2013 роки. Частота НЕК, згідно отриманих результатів, виросла і складала в 2005-2007 рр. - 2,1%, 2008-2010 рр. - 3,9%, 2011-2013 рр. - 3,4% ($p = 0,001$). Спостерігалось зниження частоти проведення перитонеальних дренажів і лапаротомій. Рівень смертності (33% в 2011-2013 рр.) не змінився. Слід відмітити, що серед пацієнтів відділень у цей же час відбувався ріст відсотку дітей, які народилися в гестаційному віці 24-25 тижнів [14].

За даними Canadian Neonatal Network в популяційній когорті новонароджених з ГВ < 33 тижнів, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених протягом 2003-2008 рр., частота НЕК складала 5,1% [15]. Найвищий рівень захворюваності (13%) мали діти з масою тіла при народженні < 1000 г [1,4,8,9,15].

У 2017 році були опубліковані результати датського ретроспективного одноцентрового когортного дослідження 714 недоношених дітей з гестаційним віком менше 30 тижнів, які народились в 2006-2013 роках. Цим дітям під час перебування у лікарні був діагнос-

тований НЕК (II-III ст. згідно Bell's stages згідно сукупної оцінки симптомів на момент виписки), а також експертною групою фахівців відповідного профілю була проведена ретроспективна оцінка даних медичної документації. Дослідники виявили недостатню достовірність клінічної діагностики. Чутливість клінічної оцінки НЕК становила 0,72-0,75 залежно від того, чи були включені випадки спонтанної кишкової перфорація, чи ні. Позитивна прогностична клінічного діагнозу становила 0,49-0,61. Захворюваність на НЕК була значно вищою при використанні засобів традиційної клінічної діагностики, у порівнянні з даними експертної групи (11,1% проти 9,0%, $p = 0,03$). Летальність в групі дітей з «традиційним» діагнозом НЕК склала 37,9%, а в групі з підтвердженим експертною групою діагнозом НЕК - 48,4%. Тож, позитивна прогностична цінність діагнозу НЕК при виписці була низькою, а захворюваність була значно вищою у випадках, коли діагноз визначався на підставі існуючих клінічних даних. Причинами розбіжності даних дослідники вважали відсутність розмежування діагнозів НЕК та спонтанної кишкової перфорації (що призвело до зниження позитивної прогностичної цінності діагнозу НЕК), розбіжності оцінок визначення тяжкості захворювання (наприклад внаслідок різної оцінки рентгенологічних даних щодо наявності кишкового пневматозу), а також те, що інші хвороби були класифіковані як НЕК [16]. То ж постало питання, чи не обумовлюються різні дані щодо захворюваності НЕК, у тому числі, і труднощами в діагностиці та ідентифікації хвороби [15-18].

Останні майже 70 років триває визначення оптимальних діагностичних підходів до НЕК. Етапи цього процесу схематично можна представити наступним чином [1,19-21]. Перший етап (середина 20-го століття) - обговорення сутності НЕК; доведення діагностичної значущості пневматозу, припущення, що НЭК є спектром подібних захворювань. Другий етап (70-ті роки минулого століття, досурфактантна ера) - запропонована класифікація НЕК по M.J.Bell (1978) для оцінки показань до оперативного втручання. Дослідники почали використовувати її як інструмент для опису когорти дітей з НЕК. Класифікація M.J.Bell 1978, M. Walsh (1986) стала домінуючою методологією при описі всіх випадків НЕК. Третій етап (кінець 80-х років, початок використання сурфактантів, виживання дітей з меншим ГВ) – хоча Bell's stages залишалася домінуючою парадигмою для опису НЕК, після поліпшення виживання глибоко недоношених новонароджених було визначено, що початкова стадія захворювання охоплює багато пацієнтів з незрозумілими, «не-НЕК» діагнозами. Четвертий етап (2000-2010 рр., ріст популяції глибоко недоношених дітей) - розуміння того, що Bell's stages це критерій стадії, а не діагностичний критерій захворювання, виключення I стадії («пред-NEC» може включати ознаки кишкової непрохідності, вторинної до сепсису або обструкції), визнання спонтанних кишкових перфорацій як окремого об'єкта захворювання, що відрізняється від хірургічного НЕК. П'ятий етап (теперішній) – докази того, що зниження частоти НЕК може бути досягнуте завдяки реалізації комплексних ініціатив щодо профілактики, включаючи вигодовування грудним молоком, стандартизовані протоколи вигодовування недоношених дітей, стандартизовані підходи до трансфузії еритроцитів та антибактеріальної терапії, поліпшення до-

скональності діагностики НЕК. Наявні дані досліджень показують різну частоту НЕК (в середньому – 10% недоношених з ДММТ), але більшість результатів демонструють стабільність показників. Частка тих, хто потребує хірургічного втручання, становить 27-52% [1,21-24,26-30].

Узагальнення інформації призвело до визнання того, що різні групи новонароджених мають відмінні фактори ризику НЕК, різну ефективність діагностичних алгоритмів, превентивних і лікувальних технологій, і, нарешті, до визнання існування «підмножини НЕК» [1, 21-24, 26-30].

Підставою для клінічного визначення підмножини НЕК стали і сучасні знання про етіопатогенез захворювання. Вважають, що основу сучасної моделі НЕК недоношених складають три фактори: імунний дефіцит у дітей, народжених до 30 тижнів; модель розвитку вроджених імунних реакцій; критичний стрес [21].

Імунний дефіцит недоношених пояснює розповсюдженість та тяжкість НЕК у недоношених з ДДМТ, ефективність профілактичних стратегій з використанням грудного молока (модуляція імунної системи через грудне молоко) [21].

Центральним компонентом запуску імунної системи є TLR-4, який зв'язує ліпополісахариди грамнегативних бактерій. Підвищення рівня TLR-4 та активності передують появі НЕК. Висока внутрішньоматкова активність TLR4 необхідна для диференціації кишечника плода. У недоношених дітей кишкові рівні TLR4 залишаються підвищеними, як відзеркалення стадії внутрішньоутробного розвитку, а також внаслідок наступної активації мікроорганізмами. Це є шкідливим в післяпологовому періоді. Адже активація TLR4 призводить до апоптозу ентероцитів, порушення репарації, зменшення проліферації, апоптозу стовбурових клітин. Наслідком цих процесів є бактеріальна транслокація (транслокація Гр- бактерій через слизову оболонку кишечника), яка в свою чергу приводить до активації TLR4 ендотелію брижі кишечника, і, як наслідок, до ішемії і некрозу. Повторні епізоди вторгнення патогенів або інші стимули прозапальних процесів збільшують ймовірність того, що осередки апоптозу прогресуватимуть до некрозу. Окрім моделі розвитку вроджених імунних реакцій з піком активності TLR4 та його агоністів в цьому віці інші фактори зрілості дитини, ймовірно, також приймають участь в патогенезі НЕК: модель певного розвитку мікросудин кишечника, модель вікових змін мікробіому. Доказом того, що для розвитку НЕК необхідна певна зрілість кишечника є факт, що початок захворювання найчастіше припадає на постконцептульний вік біля 31 тижня (29-32 тижні), а збільшення ГВ пов'язано з ризиком більш раннього початку НЕК. Випадки спонтанної кишкової перфорації у недоношених з малим гестаційним віком, як правило, дебютують раніше. Тож, гестаційний вік при народженні визначає вікно, в якому, як правило, дитина хворіє на НЕК. Новонароджені, які розвивають НЕК, мають попередній вплив антибіотиків, який призводить до порушення мікробіому. У них відмічається тенденція до збільшення відносного вмісту Proteobacteria в кишечнику в 24-36 тижні скоригованого гестаційного віку в порівнянні з контролем [1,4,8,9,15,21,31-34].

Кишечник недоношеного новонародженого в певному постконцептуальному віці існує в гіперреактивному стані, що пояснює переважну частоту розвитку

НЕК, але не пояснює різноманітності його презентацій. Наявний інший фактор – фактор стресу, коли множинні пускові механізми через різні варіанти презентації захворювання можуть призвести до кінцевого етапу – некрозу [21,26,27].

Gordon P. та співавтори (2017) пропонують виділяти кілька варіантів захворювання: НЕК, пов'язаний із трансфузією еритроцитів (розвивається протягом 48 годин після переливання); НЕК, пов'язаний з алергією до білків молока корів (анамнез харчової інтолерантності при вигодовуванні сумішами, кал з кров'ю, кількість еозинофілів > 2000 мкл, зменшення симптомів протягом 48 годин після введення елементної суміші); НЕК, пов'язаний з відомим бактеріальним патогеном (бактеріальний збудник, крім флори шкіри, який виділяється з крові або перитонеальної рідини); НЕК, пов'язаний з відомим вірусним патогеном (вірус, ідентифікований за допомогою ПЛР крові або інших стерильних рідин організму); НЕК, пов'язаний з відомим серйозним гіпоксичним та / або ішемічним захворюванням (асоціюється з відомою тяжкою гіпоксичною та/або ішемічною подією протягом 72 годин після її розвитку); НЕК, пов'язаний з недавнім культуро-негативним статусом (діагностований в межах 72 годин негативних культур крові у немовлят без антибактеріальної терапії); НЕК, пов'язаний з холодним стресом (у немовлят вагою < 2000 г, яких не вдалося відлучити від інкубатора в попередні 72 години); НЕК, що виникає у братів і сестер в тій самій генетичній родині; НЕК після хірургічного лікування спонтанної кишкової перфорації; НЕК, пов'язаний з гастрошизом (до і після операції); НЕК, пов'язаний з критичною вродженою вадою серця (до або після операції); НЕК, зв'язаний з відомим генетичним станом; НЕК, пов'язаний з множинними вродженими аномаліями (крім вродженої вади серця або гастрошизису), НЕК, що асоціюється з комерційним продуктом харчування [21,26,27].

Вважають, що на теперішній час ми мало знаємо про загальні зв'язки між стрес-факторами та варіантами захворювання, оскільки не існує механізму їх точної реєстрації [21]. Тож, незважаючи на тривалу історію вивчення НЕК, на теперішній час багато діагностичних питань залишаються невирішеними, іноді ми навіть не впевнені, чи дійсно дитина страждає на НЕК [16].

В рамках засідань «Симпозіум некротизуючого ентероколіту: трансдисциплінарний підхід до поліпшення результатів» (5-7 квітня 2017 року, Університет Каліфорнії) був проведений семінар, присвячений питанням діагностики. Учасники семінару висловили відносно сильне упередження щодо використання Bell's stages як надійного критерію діагностики. Переважна більшість вважала, що необхідне запровадження нових діагностичних підходів до НЕК [23].

На теперішній час, як зазначалось раніше, виключення Bells Stage I (що використовує неспецифічні для НЕК критерії, які не дозволяють диференціювати НЕК з харчовою інтолерантністю чи сепсисом з кишковою непрохідністю), спонтанної перфорації та вроджених аномалій кишечника покращило нашу здатність точно описувати НЕК. Експерти досягають консенсусу щодо того, що ці винятки мають бути універсальними. Але діагностика НЕК на етапі \geq Bell's Stage II означає, що хвороба встановлена і прогресує, що потенційно обмежує визначення факторів ризику

та розробку нових профілактичних стратегій. Визнання «підмножин НЕК» доводить той факт, що необхідне уточнення глобального визначення НЕК. Для ефективного тестування клінічних втручань необхідні вибіркові, чутливі та об'єктивні критерії (клінічні, біохімічні, візуалізаційні) або біомаркери для виявлення новонароджених, які мають найбільший ризик прогресування НЕК [4,8,21,23].

Gephart SM та співавтори (2014) запропонували модель прогнозування НЕК (GutCheck NEC), яка включає 10 клінічних факторів ризику (гестаційний вік, трансфузія еритроцитів в анамнезі, рівень НЕК, пізній неонатальний сепсис, множинні інфекції, гіпотонія, лікування іноotropними препаратами, раса, вихідний статус, метаболічний ацидоз) і два редуктора ризику (грудне вигодовування на 7 і 14 дні життя і пробіотики). Оцінка моделі показала достовірні результати для ідентифікації випадків хірургічної стадії НЕК та летальних наслідків [35].

Samuels N. та співавтори (2017) провели систематичний огляд літератури щодо досліджень, в яких повідомлялось про незалежні фактори ризику розвитку НЕК. Істотними прогностичними факторами НЕК вони вважають малу масу при народженні, малу масу для гестаційного віку, малий гестаційний вік, допоміжну вентиляцію, передчасний розрив плодovих оболонок, етнічну приналежність, сепсис, народження не в третинному центрі неонатальної допомоги, а також артеріальну гіпотонію (підвищений ризик), терапію сурфактантами (суперечливі результати) і кесарів розтин (зниження ризику) [36].

Але всі ці фактори можуть бути обумовлені тяжкістю захворювання, тож важко з'ясувати, чи є фактор ризику справді прогностичним для НЕК, чи він просто пов'язаний зі збільшенням тяжкості захворювання та, у свою чергу, початком НЕК [21,23].

В рамках засідань «Симпозіум некротизуючого ентероколіту: трансдисциплінарний підхід до поліпшення результатів» було запропоноване альтернативне визначення НЕК, яке назвали правилом "Два з трьох" [21,23]. Згідно цього визначення діагноз НЕК недоношених (гестаційний вік менш 36 тижнів при народженні) може бути поставлений в тому випадку, коли діти мають здуття живота, ознаки кишкової непрохідності та/або кров в калі і вони відповідають принаймні двом критеріям з нижче приведених:

1. Пневматоз та/або портальний газ, виявлені за допомогою ультразвукового або абдомінального рентгенівського дослідження (учасники конференції висловили думку про те, що ультразвукове виявлення пневматозу та портального повітря вважається альтернативною радіографічним виявленням)

2. Постійне зниження тромбоцитів (<150 000 3 дні)

3. Постконцептуальний вік після початку захворювання більше узгоджується з НЕК, ніж з спонтанною кишковою перфорацією.

Пацієнти, які повинні бути виключені з діагнозу НЕК недоношених: діти, які мають прояви спонтанної кишкової перфорації, діти зі складними вродженими аномаліями, діти, яких годують об'ємом <80 мл/кг/добу, діти, які мають ГВ > 36 тижнів вагітності.

Gephart SM (2017), R.D. Christensen (2014) запропонували синтез потенційних факторів ризику НЕК та клінічних ознак, що передують діагностиці НЕК [23, 27, 37-40]. Черевні ознаки та симптоми, передують НЕК, починаються за 36 годин до діагнозу. Згідно

запропонованої моделі: за 36 годин – здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння); за 24 години - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), почервоніння, блювота/збільшення шлункового аспірату; за 12 годин - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), почервоніння; за 6 годин - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), кров в калі, блювота/збільшення шлункового аспірату; за 2 години – здуття живота/збільшення окружності живота, кров в калі. Початок НЕК - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), кров в калі, блювота/збільшення шлункового аспірату та системні ознаки. При хірургічній стадії НЕК системні ознаки та симптоми часто передують черевним симптомам: збільшення апное і брадикардії (за $2,8 \pm 2,1$ години), мармуровість шкіри (за $4,5 \pm 3,1$ години), дратівливість (за $5,4 \pm 3,7$ години).

Battersby С. та співавтори (2017) провели обстеження 888 новонароджених з НЕК (у 204 діагноз підтверджений при лапаротомії) і 2978 дітей без НЕК та представили результати чутливості, специфічності, а також позитивної передбачувальної цінності клінічних даних (здуття живота – 83,3%, 51,3%, 33,9% відповідно, абдомінальна чутливість (болючість живота) – 41,6%, 94,1%, 67,8% відповідно, збільшення шлункового аспірату/наявність жовчі – 41,7%, 64,4%, 25,9% відповідно, знебарвлення живота – 20,5%, 97,6%, 71,9% відповідно, абдомінальні маси – 1,4%, 98,9%, 27,3% відповідно, кров в калі – 21,2%, 97,6%, 72,2% відповідно, слиз в калі – 5,0%, 99,3%, 68,8% відповідно) та інструментальних симптомів (пневматоз – 43,6%, 99,0%, 92,8% відповідно, газ в порталній вені – 2,5%, 1,6%, 84,6% відповідно, пневмоперитонеум – 7,9%, 98,1%, 55,1% відповідно, фіксована кишкова петля - 7,0%, 97,3%, 44,0% відповідно, рентгенологічні ознаки відсутності газу в черевній порожнині/без газовий живіт – 4,5%, 96,8%, 29,6% відповідно). Для визначення НЕК використовувалась сума бальної оцінки наступних симптомів: знебарвлення живота, абдомінальна чутливість (болючість живота), збільшення шлункового аспірату/наявність жовчі, пневмоперитонеум/ фіксовані кишкові петлі/ порталний венозний газ, пневматоз кров в калі). І оцінка вірогідності НЕК проводилась в залежності від гестаційного віку в окремих групах: менше 30 тижнів ГВ; 30 тижнів - менше 37 тижнів; більше 37 тижнів ГВ <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2594389> [41].

Стверджують, що біомаркери (маркери запалення, кишкової дисфункції, гематологічні зміни), можуть заповнити прогалини знань та забезпечити більшу точність у визначенні відповідних ознак клінічного захворювання. Основною проблемою при вивченні біомаркерів НЕК є неузгодженість визначень основної групи та контролю (груп порівняння), розмірів дослідження, статистичної ефективності, обмежена клінічна корисність. Найбільш вивченими на сьогоднішній день вважають [23,27,37,42-47]:

- Intestinal fatty acid binding protein (IFABP). Білок, специфічний для епітелію кишечника. Рівень його визначається в крові або сечі для діагностики ураження епітеліальних клітин кишечника. Специфічний для інтестинальних уражень (висока специфічність, помірна чутливість)

- Кількість тромбоцитів. Рівень тромбоцитів загального аналізу крові може вказувати на некроз

кишечника (і, можливо, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові); рівень корелює з тяжкістю ураження кишечника і летальністю. Не є специфічним для кишечника, рівень може не змінюватись достатньо рано, щоб бути прогностичним біомаркером.

- С-реактивний білок. Білок гострої фази плазми; рівень в крові підвищується у відповідь на ІЛ-6 та інші запальні сигнали, відповідає тяжкості патології, але не специфічний для ураження кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним біомаркером.

- Кількість моноцитів крові. Гостре падіння абсолютної кількості моноцитів загального аналізу крові є індикатором НЕК (гостре зниження рівня моноцитів свідчить про моноцитарну екстравазацію і диференціювання в макрофаги у відповідь на запальні сигнали), може диференціювати НЕК від інших причин харчової непереносимості. Не є специфічним для ураження кишечника. Мало досліджень

- Інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Прозапальний цитокін, рівень вимірюється в крові для виявлення запалення; можливо може бути використаним для диференціювання НЕК і спонтанної кишкової перфорації. Не специфічний для кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним біомаркером. Підйом рівня не зберігається достатньо довго, щоб бути маркером тяжкості. Не диференціює НЕК і сепсис.

- Інтерлейкін-8 (ІЛ-8). Прозапальний цитокін, рівень вимірюється в крові для виявлення запалення; підвищення стійке, відповідає тяжкості патології і ризику смерті. Можливо може використовуватись для диференціювання тотального ураження кишечника при НЕК і сегментарного, для диференціювання НЕК і спонтанної кишкової перфорації. Не специфічний для кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним маркером.

- Transforming growth factor-beta (TGF- β). Фактор росту, дефіцитний в кишечнику недоношених дітей. Рівень відповідає гестаційному вікові і масі, TGF- β може бути індикатором новонароджених з високим ризиком НЕК з моменту народження (нижчі циркулюючі рівні TGF- β 1). Не є визначальним індикатором (помірні чутливість і специфічність). Зокрема, концентрація TGF- β 1 в крові у <1380 pg / mL в перший постнатальний день передбачає НЕК з точністю 64%.

- Кальпротектин. Запальний білок, експресується і секретується нейтрофілами. Вимірюється в фекаліях для виявлення інфільтрації нейтрофілів в кишечнику. Специфічний для інтестинальних уражень. Концентрація вище при грудному вигодовуванні в порівнянні з вигодовуванням сумішами. Не узгоджений діагностичний рівень.

- Serum Amyloid A (SAA) Білок гострої фази плазми, рівень в крові підвищується у відповідь на ІЛ-6 та інші запальні сигнали. Вимірюється в крові або сечі для виявлення запалення. Добре корелює з тяжкістю. Не специфічний для кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним маркером.

- Platelet Activating Factor (PAF) Фосфоліпідний запальний медіатор, який продукується тромбоцитами, лейкоцитами та ендотеліальними клітинами. Вимірюється в крові для виявлення запалення. Підйом характерний для Bell's Stage II. Не специфічний для кишечника. Мало досліджень.

Хоча значущі біомаркери для НЕК названі майже, що буде визначений єдиний біомаркер,

який можна буде використати як окремих діагностичний тест, придатний для клінічної практики [23]. Багато опублікованих досліджень НЕК задокументували прийнятну, якщо не відмінну чутливість і специфічність біомаркерів. Проте, без чіткого розуміння поширеності захворювань у популяції, навіть дуже чутливий тест може бути дуже оманливим. Тож, точна практика відділень інтенсивної терапії ново-

народжених повинна бути посилена клінічними інструментами підвищення точності визначення НЕК, які включають сучасні вимоги до діагностики (включення Bell's Stage I, випадків спонтанної кишкової перфорації, тощо), знання і аналіз власних клінічних даних щодо НЕК, стандартизацію звітності та оцінку ефективності стандартних стратегій профілактики та лікування.

Література

1. Gordon PV, Swanson JR. Necrotizing enterocolitis is one disease with many origins and potential means of prevention. *Pathophysiology*. 2014;21(1):13-9. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.015.
2. Patel AL, Trivedi S, Bhandari NP, Ruf A, Scala CM, Witowitch G, et al. Reducing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants using quality improvement methods. *J Perinatol*. 2014;34(11):850-7. doi: 10.1038/jp.2014.123.
3. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis - Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(4):169-73. doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00582.x.
4. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):590-600. doi: 10.1038/nrgastro.2016.119.
5. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2012;32(3):199-204. doi: 10.1038/jp.2011.65.
6. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, Mukherjee D, Gabre-Kidan A, Colombani PM, et al. Necrotizing enterocolitis in 20,822 infants: analysis of medical and surgical treatments. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(2):166-71. doi: 10.1177/0009922809349161.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244.
8. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol*. 2017;41(1):29-35. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.015.
9. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]*. 2005[cited 2018 Apr 25];90(2):F147-51. Available from: <https://fn.bmj.com/content/90/2/F147> doi: 10.1136/adc.2004.059741.
10. Kastenber ZJ, Sylvester KG. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):135-48. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.011.
11. Aguayo P, Fraser JD, Sharp S, St Peter SD, Ostlie DJ. Stomal complications in the newborn with necrotizing enterocolitis. *J Surg Res*. 2009;157(2):275-8. doi: 10.1016/j.jss.2009.06.005.
12. Amin SC, Pappas C, Iyengar H, Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):53-68. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.003.
13. Lee I, Neil J, Huettnar PC, Smyser CD, Rogers CE, Shimony JS, et al. The impact of prenatal and neonatal infection on neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. *J Perinatol*. 2014;34(10):741-7. doi: 10.1038/jp.2014.79.
14. Heida FH, Stolwijk L, Loos MH, van den Ende SJ, Onland W, van den Dungen FA, et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in the Netherlands after implementation of the new Dutch guideline for active treatment in extremely preterm infants: Results from three academic referral centers. *J Pediatr Surg*. 2017;52(2):273-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.024.
15. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics [Internet]*. 2012[cited 2018 Apr 25];129(2):e298304. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/2/e298> doi: 10.1542/peds.2011-2022.
16. Juhl SM, Hansen ML, Fonnest G, Gormsen M, Lambaek ID, Greisen G. Poor validity of the routine diagnosis of necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge *Acta Paediatr*. 2017;106(3):394-8. doi: 10.1111/apa.13541.
17. Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics [Internet]*. 2012[cited 2018 Mar 12];130(4):e957-65. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/130/4/e957> doi: 10.1542/peds.2012-0336.
18. Eaton S. Necrotizing enterocolitis symposium: Epidemiology and early diagnosis. *J Pediatr Surg*. 2017;52(2):223-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.013.
19. Bell MJ. Emerging trends in neonatal intestinal disease. *J Perinatol*. 2008;28(5):383. doi: 10.1038/jp.2008.13.
20. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34975-6).
21. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol*. 2017;41(1):7-14. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.013.
22. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol*. 2007;27(11):661-71. doi: 10.1038/sj.jp.7211782.
23. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, Gregory KE, Swanson JR, Maheshwari A, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(1):3-10. doi:10.1053/j.sempedsurg.2017.11.002.
24. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):69-78. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.007.
25. Gordon P, Christensen R, Weitkamp JH, Maheshwari A. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. *EJ Neonatol Res*. 2012;2(4):145-72.
26. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *JAMA*. 2016;315(9):889-97. doi: 10.1001/jama.2016.1204.
27. Christensen RD, Lambert DK, Gordon PV, Baer VL, Gerday E, Henry E. Neonates presenting with bloody stools and eosinophilia can progress to two different types of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2012;32(11):874-9. doi: 10.1038/jp.2011.163.
28. Hackam D, Caplan M. Necrotizing Enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(1):11-8. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.003.
29. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, Weitkamp JH, Speck KE, Danko M, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2017;41(1):70-9. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.020.
30. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg*. 2014;218(6):1148-55. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.015.
31. Lu P, Sodhi CP, Hackam DJ. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology*. 2014;21(1):81-93. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.007.
32. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing

- enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*. 2017;5(1):31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8.
33. Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ. Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis. *Clin Ther*. 2016;38(4):706-15. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.005.
34. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology*. 2014;106(4):289-95. doi: 10.1159/000365130. Epub 2014 Aug 20.
35. Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, Dodd E, Halpern M, McGrath JM. Discrimination of GutCheck (NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2014;34(6):468-75. doi: 10.1038/jp.2014.37.
36. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):105. doi: 10.1186/s12887-017-0847-3.
37. Remon J, Kampanatkosol R, Kaul RR, Muraskas JK, Christensen RD, Maheshwari A. Acute drop in blood monocyte count differentiates NEC from other causes of feeding intolerance. *J Perinatol*. 2014;34(7):549-54. doi: 10.1038/jp.2014.52. Epub 2014 Mar 27.
38. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, Henry E, Gerday E, Lambert DK, et al. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2010;30(1):54-7. doi: 10.1038/jp.2009.93.
39. Gregory KE, Deforge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(3):155-64; quiz 165-6. doi: 10.1097/ANC.0b013e31821baaf4.
40. Gephart SM, Fleiner M, Kijewski A. The ConNEction between abdominal signs and necrotizing enterocolitis in infants 501 to 1500 g. *Adv Neonatal Care*. 2017;17(1):53-64. doi: 10.1097/ANC.0000000000000345.
41. Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N. Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):256-63. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3633.
42. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic value of intestinal fatty-acid-binding protein in necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Pediatr*. 2016;83(12-13):1410-19. doi: 10.1007/s12098-016-2144-9.
43. Maheshwari A. Immunologic and hematological abnormalities in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):567-85. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.014.
44. MacQueen BC, Christensen RD, Yost CC, Lambert DK, Baer VL, Sheffield MJ, et al. Elevated fecal calprotectin levels during necrotizing enterocolitis are associated with activated neutrophils extruding neutrophil extracellular traps. *J Perinatol*. 2016;36(10):862-9. doi: 10.1038/jp.2016.105.
45. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, Koutaki D, Gkioka E, Perrea DN, et al. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature. *Inflamm Res*. 2016;65(11):847-52. doi: 10.1007/s00011-016-0963-9.
46. MohanKumar K, Namachivayam K, Ho TT, Torres BA, Ohls RK, Maheshwari A. Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2017;41(1):52-60. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.018.
47. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev*. 2017;105:25-33. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.002.

НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ НОВОРОЖДЕННЫХ – ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

Т.К. Мавропуло

ГУ «Днепро́вская медицинская академия
МЗ Украины»
(г. Днепро, Украина)

NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS - DIAGNOSTIC PROBLEMS

T.K.Mavropulo

SI «Dniprovs'k Medical Academy
HM of Ukraine»
(Dnipro, Ukraine)

Резюме

Некротический энтероколит (НЭК) - опасное для жизни заболевание, характеризующееся тяжелым воспалением и некрозом кишечника, которое главным образом наблюдается у глубоко недоношенных новорожденных (≤ 32 недель беременности). Несмотря на усилия последних лет, направленные на лучшее понимание этого заболевания, а также на его ликвидацию, оно сохраняется и остается одной из основных причин смертности и заболеваемости в отделах интенсивной терапии новорожденных.

В последние десятилетия частота зарегистрированных случаев некротических энтероколитов у недоношенных в значительной степени уменьшилась благодаря внедрению комплексных стратегий по профилактике, включая грудное вскармливание, стандартизированные протоколы питания, рекомендации по гемотрансфузии и антибактериальной терапии, улучшения диагностических подходов, с помощью которых исключаются случаи "не-НЭК" заболеваний. Но для улучшения терапии, которая позволяет выжить недоношенным младенцам, очень важно обеспечить точную отчетность о диагнозе и получить лучшее представление о настоящей частоте этой очень тяжелой болезни.

Существует несколько причин недостаточного прогресса в понимании этого заболевания, а именно отсутствие единого, всеобъемлющего определения НЭК, недостаточное понимание того, что на самом деле представляет собой "НЭК". Фактически эта патология может включать несколько различных заболеваний с различными патофизиологическими механизмами.

Цель этого обзора состоит в том, чтобы рассмотреть текущее определение НЭК и адекватные биомаркеры,

Summary

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a life-threatening intestinal disease characterized by severe intestinal inflammation and necrosis. It is mostly seen in premature infants (≤ 32 weeks of gestation). Despite the efforts of recent years toward garnering a better understanding of this disease as well as its eradication, but it has persisted and now is one of the leading causes of mortality and morbidity in neonatal intensive care units.

In the last decades the reported incidence of preterm necrotizing enterocolitis (NEC) has been declining in large part due to implementing comprehensive NEC prevention initiatives, including breast milk feeding, standardized feeding protocols, transfusion guidelines, and antibiotic stewardship and improving the rigor with which non-NEC cases are excluded. For improvements in therapies to allow preterm infants to survive, it is crucial to ensure accurate reporting of the diagnosis and gain improved insight into the true incidence of this very challenging disease.

There are several reasons for this lack of progress in understanding of this disease. There is a lack of a common, comprehensive definition of NEC. There is a poor definition of what actually constitutes "NEC." In fact, this entity probably represents several different diseases with different pathophysiologic pathways. The purpose of this review is to consider a current definition of NEC, and define adequate biomarkers which may be used to help guide clinical decision-making. Diagnostic criteria should include specific, sensitive, and accurate clinical and laboratory criteria that aid the clinician in recognizing the most classic form of this disease and differentiating it from entities such as spontaneous intestinal perforation, primary intestinal ischemia, sepsis, food protein intolerance and others

которые могут быть использованы для принятия клинических решений. Критерии диагностики должны включать специфические, чувствительные и точные клинические и лабораторные критерии, которые помогают клиницисту признать наиболее классическую форму заболевания и дифференцировать его от других, таких как спонтанная кишечная перфорация, первичная кишечная ишемия, сепсис, непереносимость пищевых белков и другие.

Ключевые слова: недоношенные дети; некротический энтероколит; диагностика.

Контактна інформація:

Мавропуло Тетяна Карлівна - доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро, Україна).

Контактна адреса: вул. Володарського, 125, м. Дніпро, 49037, Україна

Контактний телефон: +38 (050) 321 42 08
e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Контактная информация:

Мавропуло Татьяна Карловна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр, Украина).

Контактный адрес: ул. Володарского, 125, г. Днепр, 49037, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 321 42 08
e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Contact Information:

Mavropulo Tatiana – MD, Professor, Professor of Pediatric and Neonatology Department at the SI «Dnipropetrovs'k Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» (Dnipro, Ukraine).

Contact address: ul. Volodarsky, 125, Dnipro, 49037, Ukraine.

Contact phone: +38 (050) 321 42 08
e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Keywords: Preterm Infants; Necrotizing Enterocolitis; Diagnostic.

© Т.К.Мавропуло, 2018

© Т. Mavropulo, 2018

Надійшло до редакції 14.02.2018
Підписано до друку 15.06.2018

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616.71-007.157-071-079.4:612.63/.65
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.12

ЛЕТАЛЬНИЙ ВИПАДОК АХОНДРОПЛАЗІЇ
ПАРРО У НОВОНАРОДЖЕНОГО ХЛОПЧИКА

*І.В. Ластівка, Ю.Д. Годованець,
А.Г. Бабінцева, Л.В. Азафонова,
В.В. Анцупова*

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

Резюме: Ахондроплазія – спадкове моногенне захворювання з групи остеохондродисплазій з дефектами трубчастих кісток та аксіального скелета, для якого характерно аутомно-домінантний тип успадкування з повною пенетрантністю. Поширеність даного захворювання у світі складає 0,4:10000, а в європейській популяції – 2:10000 новонароджених. Ахондроплазія у 99% випадків обумовлена мутацією G380R гена FGFR3, який розташований на короткому плечі четвертої хромосоми (локус 4p16.3). Найбільш частою з мутацій є місенс-мутація в гені FGFR3, що супроводжується заміною гліцину на аргінін у білку, який кодує рецептор чинника зростання фіброblastів, відповідальний за проліферацію хрящів у суглобах довгих кісток.

У статті представлено випадок спостереження за дитиною з ахондроплазією, який закінчився летальним виходом. Хлопчик народився передчасно на 35-му тижні вагітності з масою тіла 2460 г, довжиною тіла – 36 см. При зовнішньому огляді у дитини виявлено фенотипічні ознаки ахондроплазії Парро. Стан хлопчика при народженні та впродовж усього життя розцінено як тяжкий за рахунок проявів синдрому поліорганної недостатності на тлі гіоплазії легенів та гідроцефалії з поступовою декомпенсацією життєво важливих функцій, що призвело до летального виходу у віці 1 місяця 24 днів. При пренатальному скринінгу у матері встановлено знижені рівні β-хоріонічного гонадотропіну людини на 10-му тижні вагітності та α-фетопротеїну – на 17 тижні вагітності; при ультразвуковому дослідженні діагностовано множинні уроджені вади розвитку опорно-рухової системи. Вагітна від проведення інвазивного обстеження та переривання вагітності на усіх етапах обстеження та консультування відмовилася. Медико-генетичне дослідження дитини не проведено у зв'язку зі значною тяжкістю порушень загального стану. Обговорено необхідність надання неонатальної паліативної допомоги новонародженим дітям з критичними уродженими вадами розвитку.

Ключові слова: ахондроплазія Парро; уроджені вади розвитку; опорно-рухова система; паліативна допомога.

Уроджені вади розвитку (УВР) опорно-рухової системи (ОРС) об'єднують більше 300 етіологічно, патогенетично та клінічно різних нозологічних форм уражень скелету. Частота УВР ОРС у популяції невелика, проте ці захворювання можуть мати серйозний прогноз для життя, здоров'я та соціальної адаптації. Усе це визначає важливість пренатальної діагностики та диференціальної діагностики конкретного виду ВПР ОРС [1].

Ахондроплазія – спадкове моногенне захворювання, яке є остеохондродисплазією з дефектами трубчастих кісток та аксіального скелету (OMIM – 100800; група 1 за INCGSD-2015). Для неї характерний аутомно-домінантний тип успадкування з повною пенетрантністю. Ахондроплазія зустрічається лише у гетерозиготній формі, оскільки гомозиготність за цією ознакою летальна. За даними Orphanet Report, Rare diseases (2016), поширеність даного захворювання у світі складає 0,4:10 000, а в європейській популяції – 2:10 000 новонароджених [2,3].

Ахондроплазія є однією з найбільш частих форм скелетної дисплазії, про яке відомо декілька тисяч років поспіль. Термін "ахондроплазія" уперше був використаний у 1878 р. французьким лікарем M.J. Parrot при описі пацієнтів із характерними клінічними ознаками: низький ріст, великий череп, потилиця і лоб, що виступають, сидловидний ніс, гіпоплазія середньої частини обличчя, укорочення кінцівок за рахунок стегнового і плечового сегментів [1].

Ахондроплазія у 99% випадків обумовлена мута-

цією G380R гена FGFR3, який розташований на короткому плечі четвертої хромосоми (локус 4p16.3). Найбільш частою з мутацій є місенс-мутація в гені FGFR3, що супроводжується заміною гліцину на аргінін у білку, який кодує рецептор чинника зростання фіброblastів, відповідальний за проліферацію хрящів у суглобах довгих кісток. Гуанін у позиції 1138 в гені FGFR3 є одним з нуклеотидів, який найбільш часто мутує серед усіх ідентифікованих генів людини. Мутація цього нуклеотиду зустрічається майже у 100% випадків ахондроплазії. Близько 80% випадків є наслідком мутації de novo. Вважається, що нові мутації гуаніну в 1138 положенні гена FGFR3 відбуваються виключно у батьківських статевих клітинах, а їх частота збільшується з віком батька (>35 років). Внутрішньоутробна затримка розвитку кісток плода, що викликається мутацією даного гену, призводить до зниження проліферації та зростання хрящової тканини, мікроцефалії, вкорочення довгих трубчастих кісток, що найбільш виражене в стегновому сегменті нижніх кінцівок [4-6].

Патогенез ахондроплазії реалізується через FGFR3 – трансмембранний рецептор тирозинкінази, що зв'язується з FGF. Зв'язок FGF з позаклітинною ділянкою FGFR3 активізує внутрішньоклітинний домен рецептора і запускає сигнальну послідовність. Пов'язані з ахондроплазією мутації FGFR3 – це мутації посилення функції, що викликають ліганднезалежну активацію білка FGFR3. Така постійна активація білка FGFR3 неправильно гальмує проліферацію хондро-

цитів в ростовій пластинці та призводить до вкорочення довгих трубчастих кісток, а також аномального формування інших кісток. Вражаються лише кістки, що ростуть за енхдральним типом: трубчасті кістки, кістки основи черепа та ін. Кістки склепіння черепа, що формуються зі сполучної тканини, досягають нормального розміру, що призводить до невідповідності пропорцій між головою і тілом, а також стає причиною характерної зміни форми черепа. Особливий фенотип виділяє таких хворих вже при народженні [4-6].

У новонароджених при ахондроплазії відмічають ризомелічне вкорочення рук і ніг, порівняно довгий і вузький тулуб, кисті рук у формі тризуба, макроцефалію з гіпоплазією середньої третини обличчя та чолом, що виступає. Довжина тіла у межах нижньої межі норми або дещо нижче від норми. З віком ріст таких дітей прогресивно відстає від нормальних величин [7,8].

Постнатальний прогноз у таких новонароджених у першу чергу визначається ступенем гіпоплазії легенів. Спостерігаються рецидивуючі та хронічні запальні захворювання дихальних шляхів, апное обструктивного характеру. У пацієнтів з ахондроплазією частіше спостерігаються неврологічні та легеневі ускладнення. У більшості відзначається затримка моторного розвитку, викликана поєднанням м'язової гіпотонії з гіперрухливістю суглобів, причому, ліктьові суглоби обмежені у розгинанні та обертанні, механічними утрудненнями при утриманні голови дещо великих розмірів. Неврологічні ускладнення виникають у зв'язку зі стенозом великого потиличного отвору та спинального каналу. Можливі порушення слуху, гідроцефалія, апное центрального генезу, парапарез та тетраплегія. При вираженому стенозі великого потиличного отвору зі стисненням стовбура мозку можливі летальні випадки на першому році життя [1,9,10].

Використання сучасних алгоритмів пренатальної діагностики дозволяє виявити УВР ОРС ще до народження дитини, на етапі її внутрішньоутробного розвитку. Вважається, що пренатальна ультразвукова діагностика УВР ОРС можлива не раніше 22 тижня вагітності, проте деякі зміни скелета можна запідозрити на більш ранніх термінах [11].

Характерні ультразвукові ознаки ахондроплазії: макроцефалія у поєднанні з гіпертелоризмом та макрофтальмом; висока ехогенність кісток черепа; чоло та потилиця, що виступають; сідлоподібне перебісся, мікромелія, зазвичай, за ризомелічним типом; симетричне вкорочення з візуальним потовщенням трубчастих кісток; поперековий лордоз, розширення люмбального відділу спинномозкового каналу; кисть у формі тризуба; брахідактилія [12,13].

Диференційну діагностику ахондроплазії Парро необхідно проводити з ахондрогенезом та танатофорною дисплазією. Важливим критерієм для підтвердження ахондрогенезу є зниження або відсутність осифікації кісток черепа та тіл хребців, а також виражена мікромелія та значне багатоводдя. Танатофорна дисплазія, як і ахондроплазія, супроводжується аномальною формою голови з виступаючим лобом, але завжди характеризується різким вкороченням трубчастих кісток з викривленням стегнової кістки у вигляді «телефонної слухавки» та різко вираженим багатоводдям [9,14].

У статті представлено випадок спостереження за дитиною з ахондроплазією, який закінчився летальним виходом. Новонароджена дитина Т. від II бажаної

планованої вагітності, яка перебігала на тлі багатоводдя; гнійного отиту у матері, прооперованого на 7-му тижні вагітності; II пологів, на 35-му тижні вагітності шляхом кесарського розтину на тлі дистресу плода, що загрожував його життю.

Батьки дитини у зареєстрованому шлюбі. Матері 26 років, освіта середня-спеціальна, майстер манікюру. Шкідливі звички заперечує. Акушерсько-гінекологічний анамнез: менструації – з 13 років, нерегулярні, по 7 днів; статеве життя – з 16 років. У 17 років виявлено та проліковано кісту яєчника. Дитина від першої вагітності, яка народилася у віці матері 23 роки, здорова. Мати нормальної статури, зріст 160 см, на шкірі тулуба висипання у вигляді елементів фотодерматозу. Батькові 34 роки, освіта вища, військовий. Палить. Об'єктивно: нормальної статури, зріст 175 см. Спадковість по лінії матері та батька на захворювання ОРС не обтяжена.

Результати дослідження біохімічних маркерів вродженої та спадкової патології у сироватці крові матері на 10-му тижні вагітності свідчили про фізіологічний рівень PAPP-A – плацентарного білка А, асоційованого з вагітністю, (0,6 МоМ) та знижений рівень β -ХГЛ – β -хоріонічного гонадотропіну людини (0,4 МоМ). На 17-му тижні вагітності встановлено низький рівень АФП – α -фетопротеїну (0,6874 МоМ) та ХГЛ – хоріонічного гонадотропіну людини (0,3995 МоМ). При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) стану плода на 16-му тижні вагітності запідозрені множинні УВР ОРС, на 22-му тижні та 27-28 тижнях вагітності встановлено ахондрогенез II типу, помірна кардіомегалія, гіперехогенні включення у лівому шлуночку. Вагітна від проведення інвазивного обстеження та переривання вагітності на усіх етапах обстеження та консультування відмовилася.

Дитина народилася передчасно, на 35-му тижні вагітності. Маса тіла дитини при народженні склала 2460 г, довжина тіла – 36 см, обвід голови – 37,5 см, обвід грудної клітки – 28 см. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці першої хвилини життя склала 4 бали, наприкінці п'ятої хвилини життя – 6 балів. Проведено комплекс реанімаційних заходів, у тому числі, штучна вентиляція легенів (ШВЛ) за допомогою маски та мішка Амбу з подальшим проведенням інтубації трахеї, ШВЛ через інтубаційну трубку.

Стан дитини при народженні, поступленні/виходженні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених пологового будинку розцінено як тяжкий за рахунок проявів основного захворювання (множинні УВР: ахондроплазія, зовнішня гідроцефалія, гіпоплазія легенів) з розвитком синдрому поліорганної недостатності з ураженням дихальної системи (дихальна недостатність III ступеня тяжкості на тлі вродженої гіпоплазії легенів), нервової системи (синдрому пригнічення та вегето-вісцеральних розладів на фоні зовнішньої гідроцефалії), зниженої толерантності до їжі.

Фенотип дитини: порушення пропорцій тіла; чоло випинає, мозкова частина черепа збільшена, потиличні та тім'яні горби випинають; очі широко розставлені, глибоко в орбітах, епікант; ніс плаский, перебісся сідлоподібне, з широкою верхньою частиною; прогнатія; високе піднебіння, язик широкий короткий; верхні та нижні кінцівки рівномірно вкорочені за рахунок проксимальних сегментів (стегон і плечей); верхні кінцівки – до пупка; стопи широкі та короткі; долоні широкі, у формі тризуба, II-V пальці короткі, середній палець і мізинець практично однакової довжини, між ними значна відстань, I

палець довший за інші; на кінцівках жирові подушки та шкірні складки; тулуб нормальної подовженої форми; грудна клітка дещо асиметрична; крипторхізм (рис. 1-3).

Під час виходжування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених пологового будинку дитині надана кваліфікаційна допомога з дотриманням усіх вимог надання неонатологічної допомоги новонародженим дітям згідно діючих міжнародних, національних та локальних клінічних протоколів. Дитина виходжувалася в умовах відкритої реанімаційної системи, проводилася інвазивна тригерна вентиляційна підтримка, комплексна інфузійна терапія та парентеральне живлення, антибіотикотерапія, мінімальне

трофічне живлення зцідjenим грудним молоком. До виходжування дитини постійно залучалася мати. На 10-ту добу життя дитина транспортована та госпіталізована у відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених дитячої клінічної лікарні, де продовжено адекватне лікування та проведено додаткове обстеження та консультування пацієнта. Стан дитини за весь період виходжування у реанімаційному відділенні залишався важким з поступовою декомпенсацією життєво важливих функцій, незважаючи на проведене комплексне лікування. У віці 1 місяця та 24 днів констатовано смерть дитини. За наполяганням батьків патологоанатомічний розтин дитини не проводився.



У відділеннях інтенсивної терапії новонароджених пологового будинку та дитячої лікарні проведено повний клініко-лабораторний моніторинг (загальні аналізи крові та сечі, розгорнуті біохімічні аналізи крові та сечі, бактеріальні засіви біологічних середовищ при поступленні та у динаміці), інструментальні обстеження (ехокардіографія, УЗД внутрішніх органів та головного мозку, рентгенографія, електрокардіографія), огляд вузькими спеціалістами (лікарем-генетиком, неврологом, нейрохірургом, пульмонологом, окулістом).

Результати рентгенографії скелету: диспропорція між мозковою та лицевою частиною черепа, звуження потиличного отвору; вкорочення та потовщення метафізів довгих трубчастих кісток, розгорнуті крила клубової кістки, сплюснення вертлюжної западини; сколіоз грудного відділу хребта; звуження відстані між коріннями дужок поперекових хребців, що зростає у каудальному напрямку. Змін осифікації черепа та тіл хребців не виявлено.

На оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки у прямій проекції виявлено об'ємне зменшення обох легень, посилення легеневого малюнку з множинними вогнищевими тінями (кісти) в обох легневих полях, відсутність диференціації куполу діафрагми, зміщен-

ня вліво середостіння та тіні серця. При рентгенологічному огляді органів черевної порожнини встановлено збільшення тіні печінки. Заключення: ахондроплазія, деформація грудної клітки, гіпоплазія легенів.

Результати ехокардіографії: відкритий овальний отвір, гіперехогенні вклучення на папілярному м'язі лівого шлуночка; нейросонографії: ознаки вродженої змішаної гідроцефалії, дифузного посилення щільності паренхіми головного мозку.

Дитина обстежена хірургом (даних за гостру хірургічну патологію не виявлено), неврологом (множинні УВР: уроджена вада розвитку центральної нервової системи: гідроцефалія; ахондроплазія; асфіксія при народженні; гіпоксично-ішемічне ушкодження центральної нервової системи, гострий період, синдром вегето-вісцеральних розладів); нейрохірургом (множинні УВР: зовнішня гідроцефалія; гіпоплазія легенів; ахондрогенез), окулістом (видимої патології не виявлено).

Дитина консультована лікарем-генетиком, яким запідозрено ахондроплазію Парро, що необхідно диференціювати з танатофорною дисплазією та ахондрогенезом. Молекулярно-генетичне обстеження для виявлення мутації G380R гена FGFR3 не проводилося у зв'язку з критичним станом дитини та відсутністю

можливості транспортування до національних медико-генетичних центрів.

Враховуючи результати клінічного та лабораторно-інструментального обстеження (при відсутності можливості проведення молекулярно-генетичного обстеження) дитині встановлено основний клінічний діагноз: антенатальне ураження плода: множинні УВР (ахондроплазія Парро, гідроцефалія, гіпоплазія легенів та грудної клітки); ускладнення основного діагнозу: синдром поліорганної недостатності з ураженням дихальної системи (дихальна недостатність III ступеня), серцево-судинної системи (серцево-судинна недостатність), нервової системи (синдром пригнічення), сечовидільної системи (синдром олігоанурії), шлунково-кишкового тракту (знижена толерантність до їжі), системи крові (геморагічний та анемічний синдроми); супутній діагноз: недоношеність 35 тижнів, постконцептуальний вік 42-43 тижня.

При обговоренні представленого клінічного випадку необхідно акцентувати увагу на медико-етичних проблемах, які супроводжували ведення вагітності, народження та виходжування дитини з критично тяжкою формою генетичного захворювання. Даний пацієнт відділення інтенсивної терапії новонароджених та його сім'я потребувала проведення складного комплексу неонатальної паліативної допомоги (ПД), яка ґрунтується на засадах педіатричної ПД, але має включати в себе і перинатальну складову. У випадках встановлення у плода діагнозу, при якому народжена дитина буде нежиттєздатною або буде мати

значні порушення життєво важливих функцій, слід розпочинати психологічну роботу з жінкою/батьками та їх родинним середовищем, у тому числі, доводити інформацію про можливість отримання дитиною ПД. Особливої психологічної та соціальної підтримки такі сім'ї потребують під час пологів, коли рекомендованим є присутність та співпраця з психологом або медичним персоналом, який пройшов навчання з психологічної підтримки таких родин. Надання ПД безпосередньо новонародженій дитині має бути обговорено ще до народження з залученням мультидисциплінарної команди фахівців за участю майбутніх батьків з визначенням місця кінця життя (end of life) дитини. ПД у постнатальному періоді спрямована на забезпечення догляду за шкірою, годування, підтримку температурного режиму, полегшення болю, тощо. Необхідним є психологічна підтримка батьків під час проведення ПД та після смерті дитини, сприяння контактів сімей з іншими батьками, які втрапили своїх малюків [15,16]. Вище наведене зумовлює необхідність впровадження в практику українських відділень інтенсивної терапії новонароджених міжнародних протоколів з ПД та проведення спеціальної підготовки міждисциплінарної команди фахівців (психологів, неонатологів, неонатальних медичних сестер), що надасть змогу зменшити страждання новонароджених дітей з критичними вадами розвитку, полегшити відчуття «болю» у батьків/сім'ї, зменшити економічні витрати держави.

Література

1. Козлова СИ, Демикова НС. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Москва: КМК, Авторская академия; 2007. 448 с.
2. Pauli RM, Legare JM. Achondroplasia. Gene Reviews [Internet]. 1998 [update 2018 May 10; cited 2018 Sep 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>
3. Chen H. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. New York: Springer; 2015. Achondroplasia. 1-18p. doi: 10.1007/978-1-4614-6430-3_3-2
4. Sanjeeva GN, Meenakshi B. Achondroplasia and other FGFR3-related short limbed dysplasia: molecular heterogeneity and therapeutic approaches. Colloquium Series on Genomic and Molecular Medicine [Internet]. 2018[cited 2018 Sep 15]:7(1):i-52. Available from: <https://www.morganclaypool.com/doi/pdf/10.4199/C00163ED1V01Y201805GMM009> doi: 10.4199/C00163ED1V01Y201805GMM009
5. Вассерман НН, Шагина ОА, Поляков АВ. Результаты использования новой медицинской технологии «Система детекции наиболее частых мутаций гена FGFR3, ответственного за ахондроплазию и гипохондроплазию» в ДНК-диагностике. Медицинская генетика. 2016;2:37-41. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-2-37-41
6. Дмитрук ІМ, Макух ГВ, Тиркус МЯ, Шуварська ВІ, Маркевич НВ, Лялюк ОВ. Молекулярно-генетична діагностика мутацій гена FGFR3 при ахондроплазії та гіпохондроплазії. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2015;16:197-200.
7. Ходжаева ФС, Урманова ЮМ, Рихсиева НТ. Случай сочетания гипоплазии гипофиза и ахондроплазии у шестилетнего мальчика. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;1(65):127-30.
8. Simmons K, Hashmi SS, Scheuerle A, Canfield M, Hecht JT. Mortality in babies with achondroplasia: revisited. Clinical and Molecular Teratology [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 10];100(4):247-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bdra.23210>. doi: 10.1002/bdra.23210
9. Аранович АМ, Дьячкова ГВ, Климов ОВ, Дьячков КА. Клиническая дифференциальная диагностика некоторых системных дисплазий скелета. Гений ортопедии. 2014;4:63-66.
10. Shelmerdine SC, Brittain H, Athurs OJ, Calder AD. Achondroplasia: really rhizomelic? AJMG [Internet]. 2016[cited 2018 Sep 11];170(8):2039-43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.37776> doi: 10.1002/ajmg.a.37776
11. Шумаков ЮА, Мещеряков РЮ, Захаров ВВ. Ахондроплазия: случай пренатальной диагностики во II триместре беременности и дифференциальная диагностика. Пренатальная диагностика. 2007;4:297-302.
12. Dhungel K, Gupta MK, Ahmad K, Ansari S, Rauniyar RK. Antenatal diagnosis of achondroplasia. Bangladesh Journal of Medical Science. 2014;13(1):84-87. doi: 10.3329/bjms.v13i1.17443
13. Fagen KE, Blask AR, Rubio EI, Bulas DI. Achondroplasia in the premature infant: an elusive diagnosis in the neonatal intensive care unit. AJP Rep [Internet]. 2017[cited 2018 Sep 10];7(1):e8-e12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310945/> doi: 10.1055/s-0036-1592188
14. Рябов ИИ, Николаев ЛТ. Пренатальная ультразвуковая диагностика танатоформной дисплазии у плода. Описание случая. SonoAce International. 2000;6:57-9.
15. Piga OO, Ковальова ОМ, Коробка ОВ, Гончарь МО, Похилько ВІ, Артёмова НС. Паліативна допомога у новонароджених: медико-етичні та фінансово-економічні аспекти. Економіка і право охорони здоров'я. 2015;1(1):31-5.
16. Шуцько ЄЄ, Лакша ОТ, Кончаковська ТВ, Краснова ЮЮ, Сіренко ОІ. Паліативна допомога в неонатології: проблемні питання. Реабілітація та паліативна медицина. 2015;2(2):98-101.

ЛЕТАЛЬНЫЙ СЛУЧАЙ АХОНДРОПЛАЗИИ ПАРРО У НОВОРОЖДЕННОГО МАЛЬЧИКА

*І.В. Ластівка, Ю.Д. Годованец, А.Г. Бабінцева,
Л.В. Агафонова, В.В. Анцупова*

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

Резюме

Ахондроплазия – наследственное моногенное заболевание из группы остеохондродисплазий с дефектами трубчатых костей и аксиального скелета, для которого характерно аутосомно-доминантный тип наследования с полной пенетрантностью. Распространение данного заболевания в мире составляет 0,4:10000, а в европейской популяции – 2:10000 новорожденных. Ахондроплазия в 99% случаев обусловлена мутацией G380R гена FGFR3, который расположен на коротком плече четвертой хромосомы (локус 4p16.3). Наиболее частой мутацией является миссенс-мутация в гене FGFR3, что сопровождается заменой глицина на аргинин в белке, который кодирует рецептор фактора роста фибробластов, ответственного за пролиферацию хряща в суставах длинных трубчатых костей.

В статье представлен случай наблюдения за ребенком с ахондроплазией, который закончился летальным исходом. Мальчик родился преждевременно на 35-ой неделе гестации с массой тела 2460 г, длиной тела – 36 см. При внешнем осмотре у ребенка определены фенотипические признаки ахондроплазии Парро. Состояние мальчика при рождении и на протяжении всей жизни расценивалось как тяжелое за счет проявления синдрома полиорганной недостаточности на фоне гипоплазии легких и гидроцефалии с постепенной декомпенсацией жизненно важных функций, что привело к летальному исходу в возрасте 1 месяца 24 дней. При пренатальном скрининге у матери установлены сниженные уровни β-хорионического гонадотропина человека на 10-ой неделе беременности и α-фетопротеина – на 17-ой неделе беременности; при ультразвуковом исследовании диагностированы множественные пороки развития опорно-двигательной системы. Беременная от проведения инвазивного исследования и прерывания беременности на всех этапах обследования и консультирования отказалась. Медико-генетическое обследование ребенка не проведено в связи со значительным нарушением общего состояния. Обсуждена необходимость оказания неонатальной паллиативной помощи новорожденным детям с критическими врожденными пороками развития.

Ключевые слова: ахондроплазия Парро; врожденные пороки развития; опорно-двигательная система; паллиативная помощь.

Контактна інформація:

Годованець Юлія Дмитрівна - доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

e-mail: godovanec.julia@bsmu.edu.ua

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 6189959.

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

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

Контактная информация:

Годованец Юлия Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

e-mail: godovanec.julia@bsmu.edu.ua

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58000, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 6189959.

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

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

LETHAL CASE OF PARROT ACHONDROPLASIA IN A NEWBORN BOY

*I.V. Lastivka, Yu.D. Hodovanets, A.G. Babintseva,
L.V. Agafonova, V.V. Antsupova*

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

Summary

Achondroplasia is an inherited monogenic disease from the group of osteochondroplasia with defects of tubular bones and axial skeleton characterized by autosomal-dominant type of heredity with complete penetrance. Occurrence of the disease in the world is 0.4:10000, and in European population – 2:10000 of neonates. In 99% cases achondroplasia is caused by mutations of G380R gene FGFR3, located on a short arm of the fourth chromosome (locus 4p16.3). Missense mutations in FGFR3 gene are the most frequent associated with changes of glycine into arginine in the protein coding the receptor of fibroblast growth factor responsible for proliferation of cartilages in joints of the long bones.

The article presents the original case of observation of a child with achondroplasia with lethal outcome. The boy was born preterm on the 35th week of pregnancy with 2460 g of body weight, and body length was 36 cm. Physical examination determined the phenotypic signs of Parrot achondroplasia. The boy's condition at birth and during his life was assessed as severe due to manifestation of multiple organ failure syndrome against the ground of lung hypoplasia and hydrocephaly with gradual decompensation of vital functions resulting in lethal outcome at the age of 1 month and 24 days. Prenatal screening determined maternal decreased levels of β-chorial human gonadotropin on the 10th week of gestation and α-fetoprotein – on the 17th week of gestation; ultrasound examination diagnosed multiple developmental defects of the muscular-skeletal system. The woman refused from invasive examination and interruption of pregnancy at all the stages of examination and consulting. Medical-genetic examination of the child was not performed due to considerable severity of disorders of his general condition. The necessity to give neonatal palliative care to neonates with critical congenital developmental defects has been discussed.

Key words: Parrot achondroplasia, congenital developmental defects, muscular-skeletal system, palliative care.

Contact Information:

Hodovanets Yuliya – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +38 (050) 6189959.

e-mail: godovanec.julia@bsmu.edu.ua

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

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

УДК 616:329-007.271-06:62.231./329-007.253]-
053.1:616-07
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.13

**В.І. Похилько, Н.М. Адамчук,
О.Ю. Бодулев, Ю.І. Чернявська**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»
(м. Полтава, Україна)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВРОДЖЕНОЇ АТРЕЗІЇ СТРАВОХОДУ З ТРАХЕОСТРАВОХІДНОЮ НОРИЦЕЮ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АВТОРСЬКОЇ МЕТОДИКИ ТУГОГО КОНТРАСТУВАННЯ СТРАВОХОДУ

Резюме: Поширеність вроджених вад розвитку травної системи за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я складає від 3,1 до 20 на 10000 новонароджених. Серед них 10-12% припадає на вади розвитку стравоходу. Діагностика атрезії стравоходу, враховуючи розроблені алгоритмічні підходи пре- і антенатальної діагностики вродженої вади розвитку, на сьогодні чітко визначена. Проте і дотепер залишається складною диференціальна діагностика ізольованих чи множинних трахеостравохідних нориць. Існуючі методи контрастування стравоходу зі створенням позитивного тиску контрастної речовини у стравоході потребують проведення рентгенологічного дослідження як мінімум двічі, та не завжди межі контрастування чітко визначені. До того ж нориця може бути розташована на межі середньої та нижньої третини стравоходу і під час проведення езофагографії може закриватись балонним obturatorом катетеру. З метою диференціальної діагностики вродженої бронхо- чи трахеостравохідної нориць запропоноване проведення тугого контрастування стравоходу зондом авторської конструкції. У статті детально описана методика тугого контрастування стравоходу, наведена схема конструкції авторського зонду.

Перевагами даного авторського способу діагностики ізольованої бронхо- чи трахеостравохідної нориці є його простота, одномоментне контрастування всього стравоходу, що не вимагає проведення додаткових рентгенівських знімків, можливість зміни зони контрастування в залежності від віку дитини, анатомічних особливостей та ділянки розташування нориці. До того ж в усіх випадках проведення езофагографії із застосуванням зонда авторської конструкції не було зафіксовано жодної несприятливої медичної події.

У статті описаний клінічний випадок реканалізації трахеостравохідної нориці у дитини із застосуванням авторської методики контрастування стравоходу.

Ключові слова: вроджена атрезія стравоходу; трахеостравохідна нориця; новонароджені; контрастування стравоходу; реканалізація нориці.

Поширеність вроджених вад розвитку травної системи за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я складає від 3,1 до 20 на 10000 новонароджених [1]. Серед них 10-12% припадає на вади розвитку стравоходу [2]. В Україні масова частка вроджених вад верхніх відділів травної трубки за період з 2002 по 2011 рр. становила 22,43% [3].

Розвиток вади стравоходу пов'язаний з порушенням ембріогенезу головного відділу первинної кишки. Після 20 дня гестації проходить відокремлення дорсальної частини кишки (стравохід) від вентральної (трахея) в ділянці каріни, розповсюджуючись в головному напрямку. При невідповідності напрямлення та швидкості росту трахеї і стравоходу, а також процесів вакуолізації, котрі стравохід проходить разом з іншими відділами травної трубки, виникає вада розвитку стравоходу, остаточне формування якого закінчується до 32 доби гестації [4].

Атрезія стравоходу відноситься до вад, несумісних з життям, якщо своєчасно не був встановлений діагноз і дитина не була прооперована [5].

За МКХ-10 виділяють наступні форми вродженої атрезії стравоходу:

- Q 39.0 Атрезія стравоходу без нориці
- Q 39.1 Атрезія стравоходу з трахеостравохідною норицею
- Q 39.2 Вроджена трахеостравохідна нориця без атрезії стравоходу.

Найчастіше зустрічається вроджена атрезія стравоходу з нижньою трахеостравохідною норицею (86%). Друга за частотою – ізольована атрезія без нориць (7%). На третьому місці за поширеністю – Н-тип трахеостравохідної нориці без атрезії стравоходу (4%). І в поодиноких випадках можливі комбінації атрезії стравоходу з верхньою та

нижньою трахеостравохідними норицями [5, 6, 7].

Діагностика атрезії стравоходу, враховуючи розроблені алгоритми підходів до пре- і антенатальної діагностики вродженої вади розвитку, на сьогодні чітко визначена. Проте і дотепер залишається складною диференціальна діагностика ізольованих чи множинних трахеостравохідних нориць. Для підтвердження наявності нориці застосовують трахеобронхоскопію та/або контрастну езофагографію. Обидва способи потребують знаходження дитини у відділенні інтенсивної терапії з проведенням респіраторної підтримки під час дослідження, можуть призвести до ряду негативних наслідків та досить часто відсоток помилок сягає 100%. Існуючі методи контрастування стравоходу зі створенням позитивного тиску контрастної речовини у стравоході потребують проведення рентгенологічного дослідження як мінімум двічі та не завжди межі контрастування чітко визначені. До того ж нориця може бути розташована на межі середньої та нижньої третини стравоходу і під час проведення езофагографії може закриватись балонним obturatorом катетеру [6, 8, 9]. Саме тому розробка нових диференціально-діагностичних методів виявлення трахеостравохідних нориць і досі є актуальною.

З метою диференціальної діагностики вродженої бронхо- чи трахеостравохідної нориць у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) Дитячої міської клінічної лікарні (ДМКЛ) м. Полтави з 2007 року застосовується туге контрастування стравоходу зондом авторської конструкції (рис. 1), на який було отримано патент на корисну модель № 18963 «Спосіб діагностики ізольованої бронхо- чи трахеостравохідної нориці» [10]. Суть даного способу полягає в тому,

що після інтубації трахеї на самостійному чи апаратному диханні дитини зонд стравохідний вводиться у стравохід до рівня стравохідно-шлункового сфінктеру. Далі проводиться введення повітря у зовнішню повітряну камеру зонду через запірний клапан. Об'єм повітря складає 3,0 мл. Дана камера забезпечує герметичність між стравоходом та шлунком. Після цього у верхній частині стравоходу або ротоглотки проводиться встановлення повзуна із зовнішньою та внутрішньою повітряними камерами для введення в них повітря через запірні клапани та силіконові трубки. Об'єм повітря зовнішньої камери становить 3,0 мл, внутрішньої - 1,0-1,5 мл. Після видалення провідника жорсткості стравохідного зонду в останній через канюлю вводиться 5,0-8,0 мл водорозчинного контрасту у розведенні з фізіологічним розчином 0,9% – 1:2. Рентген-контрастна речовина потрапляє до стравоходу через отвори зонду, заповнюючи ділянку стравоходу між зовнішньою камерою зонду, камерами повзуна і норицею [11]. Після введення контрасту в вертикальному положенні проводиться фронтальна рентгенографія органів грудної клітки, на якій добре видно заповнену контрастом норицю (рис. 2-4).

Перевагами даного авторського способу діагностики ізольованої бронхо- чи трахеостравохідної нориці є його простота, одномоментне контрастування всього стравоходу, що не вимагає проведення додаткових рентгеновських знімків, можливість зміни зони контрастування в залежності від віку дитини, анатомічних особливостей та ділянки розташування нориці. До того ж в усіх випадках проведення езофагографії із застосуванням зонда авторської конструкції не було зафіксовано жодної несприятливої медичної події.

Прикладом складності діагностики та хірургічного лікування атрезії стравоходу з трахеостравохідною норицею може слугувати випадок дитини С. Дитина С. народилась 03.03.2017р від VI вагітності, II фізіологічних пологів, гестаційний вік 37 тижнів, з вагою тіла при народженні 2700 г. Оцінка за шкалою Апгар 7/7 балів. Вагітність протікала на тлі анемії, плацентарної дисфункції, багатоводдя. При УЗД в 12 тижнів виявлена висока вірогідність трисомії по 21 хромосомі. На TORCH інфекції не обстежувалась. Погіршення загального стану наступило через 40 хв. після народження за рахунок наростання дихальної недостатності, появи ретракцій, вологих хрипів над легенями. Дитина відразу була заінтубована та переведена на ШВЛ. У першу добу після народження діагностовано ваду розвитку ШКТ – атрезію стравоходу. 03.03.2017 р. дитина була переведена до ВАІТ ДМКЛ м. Полтави з діагнозом «Множинні вроджені вади розвитку. Атрезія стравоходу з трахеостравохідною норицею. Вроджена вада серця: дефект міжшлуночкової перетинки, відкрите овальне вікно. Підвищений рівень стигматизації. Трисомія по 21 хромосомі (хвороба Дауна)» для проведення хірургічної корекції вади розвитку стравоходу. За рішенням консиліуму після передопераційної підготовки 04.03.2017 р. дитина була прооперована: виконана правобічна торакотомія, перев'язка трахеостравохідної нориці, пластика стравоходу «кінець-в-кінець». Пластика стравоходу мала технічну складність через високе розташування трахеостравохідної нориці. 20.06.2017 р. хлопчик переведений з ВАІТ до відділення патології новонароджених на самостійному диханні, отримував годування через ріжок. 18.07.2017 р. хлопчик виписаний додому у задовільному стані.

05.08.2017 р. у зв'язку з появою вираженої дихальної недостатності дитина госпіталізується до ВАІТ ДМКЛ. Хлопчика відразу було заінтубовано і розпочато респіраторну підтримку апаратом "Avea", режими та параметри вентиляції змінювалися в залежності від комплайнсу легень. Дитина була всебічно обстежена, встановлено діагноз: «Множинні вроджені вади розвитку. Атрезія стравоходу з трахеостравохідною норицею, стан після оперативного лікування (04.02.2017 р. правобічна торакотомія, перев'язка нориці, пластика стравоходу). Вроджена вада серця: дефект міжшлуночкової перетинки, відкрите овальне вікно, висока легенева гіпертензія, вторинна кардіоміопатія, СН ІІБ ступеню. Двобічна негоспітальна бронхопневмонія, дихальна недостатність ІІІ ступеню. Затримка стато-кінетичного розвитку. Підвищений рівень стигматизації. Трисомія по 21 хромосомі (хвороба Дауна)». 10.08.2017 р. після зондового годування у дитини було помічено наявність молочної суміші у ендотрахеальній трубіці та витік повітря по гастральному зонду, чітко пов'язаний з апаратним диханням. З метою підтвердження реканалізації трахеостравохідної нориці виконане туге контрастування стравоходу, завдяки якому на рентгенограмі органів грудної клітки видно потрапляння контрасту через реканалізовану норицю у бронхолегеневе дерево (рис. 5). Дитині показано оперативне лікування, але у зв'язку з тяжкістю стану та високим операційно-анестезіологічним ризиком операція з приводу усунення трахеостравохідної нориці була відкладена до стабілізації стану. Рішенням консиліуму вирішено провести гастростомію для можливості подальшого ентерального годування дитини.

06.09.2017 р. дитині С. у зв'язку із наявністю реканалізованої трахеостравохідної нориці проведено оперативне втручання: правобічна торакотомія, видалення реканалізованої трахеостравохідної нориці. Через місяць після проведеного оперативного втручання дитина була переведена до відділення патології новонароджених ДМКЛ м. Полтави.

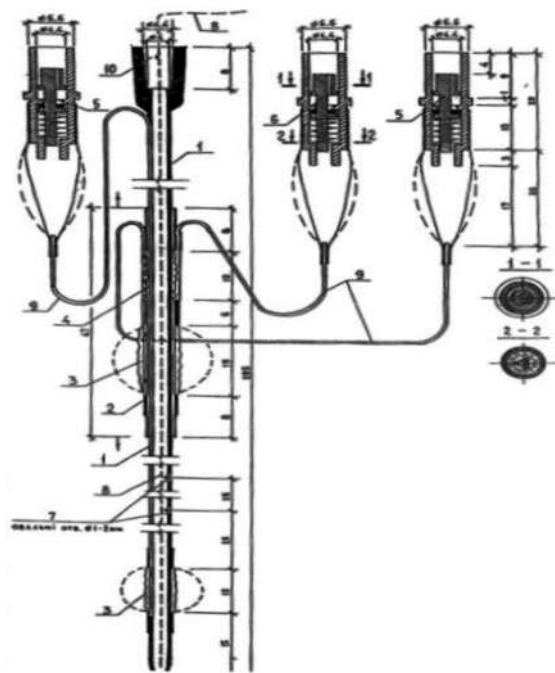


Рис. 1 Схема стравохідного зонда авторської конструкції для проведення езофагографії.

1. Стравохідний зонд Ш 3,2 см.
2. Повзун з внутрішньою та зовнішньою повітряними камерами.
3. Зовнішні повітряні камери.
4. Внутрішня повітряна камера.
5. Запірні камери для зовнішніх повітряних камер.

6. Запірний клапан для внутрішньої камери.
7. Отвори для введення контрастної рідини в стравохід.
8. Провідник жорсткості стравохідного зонду.
9. Капілярні силіконові трубки.
10. Канюля для введення контрастної рідини.



Рис. 2 Оглядова рентгенограма органів грудної клітки та черевної порожнини з контрастованою трахеостравохідною норицею методом тугого контрастування стравоходу.



Рис. 3 Рентгенограма органів грудної клітки із тугим контрастуванням стравоходу з метою виявлення реканалізованої трахеостравохідної нориці (з правого боку).



Рис. 4 Рентгенограма органів грудної клітки із тугим контрастуванням стравоходу для підтвердження наявності ізольованої трахеостравохідної нориці.



Рис. 5. Рентгенограма органів грудної клітки із тугим контрастуванням стравоходу. Через реканалізовану норицю видно потраплення контрасту у бронхолегеневе дерево.

Література

1. Горичкая ТА, Обыденнова РВ, Гуз ВИ, Полюдов СА, Веровский ВА, Нецветаева ТЭ, и др. Трахеопищеводные свищи у детей. *Детская хирургия*. 2008;5:7-10.
2. Трофимов ВА, Окунев НА, Гераськин ВА, Рубинов ЛП. Особенности организации предоперационной подготовки при хирургической патологии новорожденных детей. *Детская хирургия*. 2002(6):32-4.
3. Сердюк АМ, Тимченко ОИ, Линчак ОВ. Генотип и здоровье: врожденные пороки развития среди новорожденных. Киев: Мединформ; 2012. 571с.
4. Берман РЕ, Воган ВК, редактор. Педиатрия. Болезни органов пищеварения. Москва: Медицина; 1988. Кн 5; 512с.
5. Кожевников ВА, Тен ЮВ, Смирнов АК. Новые подходы к хирургическому лечению атрезии пищевода у детей. *Проблемы клинической медицины*. 2005;4:59-63.
6. Чепурной ГИ, Розин БГ. Трудности диагностики атрезии пищевода с нижним трахеопищеводным свищем. *Детская хирургия*. 2016;20(4):218.
7. Sfeir R, Michaud L, Salleron J, Gottrand F. Epidemiology of esophageal atresia. *Dis Esophagus*. 2013;26(4):354-5. doi: <https://doi.org/10.1111/dote.12051>
8. Haffreingue A, Duppont-Lucas C, Petit T, Ravasse P, Rod J. Investigating congenital isolated tracheo-oesophageal fistula: considering CT scan? *Arch Dis Child*. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-312817>
9. Piro E, Schrierz IAM, Giuffre M, Cuffaro G, La Placa S, Antona V, et al. Etiological heterogeneity and clinical variability in newborns with esophageal atresia. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0445-5>
10. Похилько ВІ, Шкурупій ДА, винахідники. Похилько ВІ, Шкурупій ДА, патентовласники. Спосіб діагностики ізольованої бронхо- чи трахеостравохідної нориці. Патент Україна №18963. 2006 Лис 15.
11. Похилько ВІ. Спосіб діагностики вродженої аномалії розвитку стравоходу у новонароджених. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012;3(1):253-6.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА С ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫМ СВИЩЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ АВТОРСКОЙ МЕТОДИКИ ТУГОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ ПИЩЕВОДА

В.И. Похилько, Н.М. Адамчук, А.Ю. Бодулев, Ю.И. Чернявская

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»
(г. Полтава, Украина)

Резюме

Распространенность врожденных пороков развития пищеварительной системы согласно данным Всемирной организации здравоохранения составляет от 3,1 до 20 на 10000 новорожденных. Среди них 10-12% приходится на пороки развития пищевода. Диагностика атрезии пищевода, учитывая разработанные алгоритмы подходов к пре- и антенатальной диагностике врожденного порока развития, сегодня четко определена. Однако до сих пор остается сложной дифференциальная диагностика изолированных или множественных трахеопищеводных свищей. Существующие методы контрастирования пищевода с положительным давлением контрастного вещества в пищеводе требуют проведения рентгенологического исследования как минимум дважды, и не всегда пределы зоны контрастирования четко определены. К тому же свищ может быть расположен на границе средней и нижней трети пищевода, и во время проведения эзофагографии может закрываться баллонным obturatorом катетера. С целью дифференциальной диагностики врожденного бронхо- или трахеопищеводного свищей предложено проведение тугого контрастирования пищевода зондом авторской конструкции. В статье подробно описана методика тугого контрастирования пищевода, приведена схема конструкции авторского зонда.

Преимуществами данного авторского способа диагностики изолированного бронхо- или трахеопищеводного свища является его простота, одномоментное контрастирование всего пищевода, не требует проведения повторных рентгеновских снимков, возможность изменения зоны контрастирования в зависимости от возраста ребенка, анатомических особенностей и участка расположения свища. К тому же во всех случаях проведения эзофагографии с применением зонда авторской конструкции не было зафиксировано ни одного неблагоприятного медицинского события.

В статье описан клинический случай реканализации трахеопищеводного свища у ребенка с применением авторской методики контрастирования пищевода.

Ключевые слова: врожденная атрезия пищевода; трахеопищеводный свищ; новорожденные; контрастирование пищевода; реканализация свища.

Контактна інформація:

Похилько Валерій Іванович – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна.

Контактна адреса: вул. Лермонтова, 4, кв. 22, м. Полтава, 36038, Україна.

Контактний телефон: +380565307770

e-mail: v.i.pokhyloko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Researcher ID: H-6284-2017

Scopus Author ID: 36621271200

© В.І. Похилько, Н.М. Адамчук, А.Ю. Бодулев, Ю.І. Чернявська, 2018

CLINICAL CASE OF CONGENITAL ESOPHAGEAL ATRESIA WITH TRACHEO-OESOPHAGEAL FISTULA AND APPLICATION OF THE AUTHOR'S METHODOLOGY OF CONTRASTING OF THE ESOPHAGUS

V.I. Pokhilko, N.M. Adamchuk, O.Y. Boduliev, Y.I. Cherniavska

Higher educational institution «Ukrainian medical stomatological academy»
(Poltava, Ukraine)

Summary

The prevalence of congenital malformations of the digestive system according to the World Health Organization is 3.1 to 20 per 10000 newborns. Among them, 10-12% is associated with defects in the development of the esophagus. Diagnosis of esophageal atresia, taking into account the developed algorithmic approaches to pre- and antenatal diagnosis of congenital malformation, is clearly defined today. However, there is still a complex differential diagnosis of isolated or multiple tracheo-oesophageal fistulae. Existing methods of contrasting the esophagus with positive pressure of the contrast agent in the esophagus require an X-ray examination at least twice, and not always the limits of the contrast zone are clearly defined. In addition, the fistula can be located on the border of the middle and lower third of the esophagus, and during the manipulation of oesophagography can be closed by the balloon obturator of the catheter. For the purpose of differential diagnosis of congenital broncho- or tracheo-oesophageal fistula, it is suggested that a tense contrasting of the esophagus with a catheter of the author's design is proposed. The article describes in detail the technique of the tense contrasting of the oesophagus, the design of the catheter is presented.

The advantages of this author's method of diagnosing isolated broncho- or tracheo-oesophageal fistula are its simplicity, one-time contrast of the entire esophagus, does not require repeated x-ray images, the possibility of changing the contrast zone depending on the age of the child, anatomical features and the location of the fistula. In addition, in all cases of esophagography with the use of the catheter of the author's construction, no adverse medical events were recorded.

The article describes the clinical case of recanalization of tracheo-oesophageal fistula in a child using an author's method of contrasting the esophagus.

Key words: Congenital Esophageal Atresia; Tracheo-Esophageal Fistula; Newborns; Esofagography, Recanalization of Fistula.

Contact Information:

Pokhyloko Valeriy - MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department №1 with Propaedeutics and Neonatology of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine.

Contact address: Lermontova Str., 4/ 22, Poltava, 36038, Ukraine

Contact phone: +380565307770

e-mail: v.i.pokhyloko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Researcher ID: H-6284-2017

Scopus Author ID: 36621271200

© V.I. Pokhilko, N.M. Adamchuk, O.Y. Boduliev, Y.I. Cherniavska, 2018

ІНФОРМАЦІЙНІ ЛИСТИ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ В УКРАЇНІ / INFORMATION SHEETS FOR IMPLEMENTATION IN THE PRACTICE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY IN UKRAINE

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.14

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 393- 2017

ВИПУСК 16 З ПРОБЛЕМИ
«АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ»
РІШЕННЯ: РІШЕННЯ ПК
«АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ»
ПРОТОКОЛ №1 ВІД 15.05.2017 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ
«АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ»

СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ЖІНОК ГРУПИ РИЗИКУ

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ
УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

АВТОРИ:

к.мед.н., доцент ЮР'ЄВА Л. М.

м. Київ

Суть впровадження: спосіб профілактики прееклампсії у жінок групи ризику.

Пропонується для впровадження в лікувально-профілактичних установах акушерсько-гінекологічного профілю практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних) спосіб профілактики прееклампсії жінок групи ризику.

З метою профілактики прееклампсії вагітним групи ризику призначено ангіопротекторний препарат діосмін в дозі 600 мг на добу (1 таблетка) натще серце, в терміні з 12 по 18 тиж. з 22 по 26 тиж. та з 30 по 34 тижні.

Рівень інновацій. Пропонується для впровадження в лікувально-профілактичних установах акушерсько-гінекологічного профілю практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних) спосіб профілактики прееклампсії у вагітних із артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, багатоплідною вагітністю, підвищеним індексом маси тіла, варикозним розширенням вен нижніх кінцівок та іншими екстрагенітальними захворюваннями.

Актуальність проблеми. Прееклампсія (ПЕ) ускладнює 2-8% вагітностей, і залишається однією із найактуальніших проблем сучасного акушерства. Сьогодні не викликає сумніву «плацентарна» теорія розвитку ПЕ, особливо при її клінічній маніфестації до 34 тиж вагітності (так звана «рання», або «плацентарна» ПЕ). Порушення плацентарної - недостатність інвазивного

ремоделювання обструктивне пошкодження спіральних артерій є раннім етіологічним чинником ПЕ. Дефект II хвилі інвазії є причиною того, що міометральний сегмент спіральних артерій зберігає свою міоеластичну архітектоніку і реакцію на гормони, спіральні артерії залишаються з низькою емістією і високим опором, внаслідок чого виникає недостатність кровообігу матково-плацентарного комплексу – гіпоксія плаценти, яка є причиною дисбалансу ангіогенних та антиангіогенних факторів, порушень мікроциркуляції та тривалої нестачі маткового перфузійного тиску. Відхилення в «програмі» інвазивного ремоделювання спіральних артерій зумовлюють розвиток «асоційованих з плацентою хвороб», а саме прееклампсії (ПЕ), синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗРП), передчасних пологів, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) тощо.

Відомими способами профілактики прееклампсії є призначення малих доз аспіріну (75-120 мг) щоденно з 12 тижня вагітності, препаратів фолієвої кислоти, кальцію, а також засобів, які покращують реологічні властивості крові; активатори кровообігу та метаболізму. Проте, не дивлячись на існування різноманітних схем профілактики ПЕ, продовжується пошук більш ефективних методів профілактики даної патології.

Під спостереженням перебувало 50 жінок (основна група), яким поряд із загальноприйняти-

ми рекомендаціями щодо профілактики ПЕ (ацетилсаліцилова кислота та препарати Са) з метою попередження гемодинамічних розладів в системі матково-плацентарного кровоплину призначено ангіопротекторний та венотонічний препарат діосмін в дозі 600 мг на добу (1 таблетка) натще серце, в терміни з 12 - 18тиж, 22-26 тиж та 30-34 тижні вагітності. Контрольну групи склали 25 жінок групи ризику розвитку ПЕ, які відмовилися від превентивної терапії. До початку і після курсу профілактичної терапії всім жінкам проводилось повне клініко-лабораторне обстеження, ультразвукове дослідження.

Ангіопротекторний засіб діосмін відноситься до лікарських препаратів, які впливають на судинний компонент. Йому властива флеботонізуюча дія – зменшує венозний застій; поліпшує лімфатичний дренаж і мікроциркуляцію - підвищує резистентність капілярів (дозозалежний ефект), зменшує їх проникність; зменшує адгезію лейкоцитів у венозній стінці і їх міграцію в паравенозні тканини. Діосмін покращує дифузію і перфузію кисню; блокує вироблення вільних радикалів, синтез простагландинів і тромбоксану; покращує функцію вен матки, малого тазу та нижніх кінцівок.

Клінічний ефект від використання ангіопротекторадіосміну у вагітних групи ризику розвитку ПЕ обумовлений позитивним гемодинамічним ефектом діосміну в матково-плацентарно-плодовому комплексі. Запропонований метод профілактики сприяв зниженню пульсаційного індексу та індексу резистентності в маткових артеріях до $1,6 \pm 0,50$ та $0,74 \pm 0,62$ відповідно.

Унаслідок проведеного лікування прееклампсія реалізувалася в 2,9 разів рідше, ніж у групі контролю. Жодного разу не діагностували важку

форму ПЕ. У 3,3 разів рідше діагностовано плацентарну дисфункцію, в 1,8 рази рідше СЗРП. ПВНRP не спостерігалось в жодному із випадків.

Застосування діосміну дозволило достовірно пролонгувати вагітність до строку доношеності плода, при цьому

Показання до застосування. Вагітні групи ризику розвитку пре еклампсії: жінки з прееклампсією при попередніх вагітностях, із хронічною гіпертензією, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, багатоплідною вагітністю, аутоімунними захворюваннями, підвищеним індексом маси тіла тощо.

Протипоказів до застосування немає.

Інформаційний лист складено за матеріалами НДР «Удосконалення напрямків діагностики первинної плацентарної дисфункції з урахуванням морфо-функціонального стану екстраембріональних структур і матково-плацентарного кровотоку у вагітних високої групи перинатального ризику в ранні терміни гестації» № держреєстрації 0116U002933 (01.01.2016-31.12.2020 рр.)

За додатковою інформацією з проблеми звертатися до авторів листа: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України; кафедра акушерства, гінекології та перинатології, доцент Юр'єва Ліля Миколаївна (58013, м. Чернівці, вул. Героїв Майдану 101/87, роб. тел. 037-22 4-44-01).

Відповідальний за випуск: Закрутько Л.І.

Підписано до друку 20.12.2017. Друк. Арк. 0,13.

Обл.-вид. арк. 0,08. Тир. 112 прим.

Замовлення № 393. Фотоофсетна лаб. Укрмедпатентінформ МОЗ України, 04655, Київ, проспект Московський, 19 (4 поверх).

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2018 рік**

Розділи журналу:

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

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

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

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

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

Структура статті

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

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

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

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

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

Тексти резюме повинні бути автентичними.

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

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

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

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

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

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

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

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

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

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

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

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

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

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

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

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

нює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

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

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

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

Положення про авторські права

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

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

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

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

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

При подачі статті вказуються:

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

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

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовою переказом.

Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

Листування з питань видавничої діяльності:

Контактна адреса:

Проф. Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон: +38 (050) 6189959

Листування з питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:

Редакційний відділ: ТОВ «РА «Дольче Віта», директор Шейко Ірина Петрівна.

Адреса: пров. Бехтерівський 4Б, м. Київ, 04053, Україна.

код ЄДРПОУ 37905676, № свідоцтва платника ПДВ 200007843, ІПН 379056726511

Контактний телефон: 044-3313822

e-mail: rkdvita@gmail.com

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

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

Передплата проводиться через редакційний відділу журналу.

Зразок анкети передплати представлено на сайті ВГО «Асоціація неонатологів України»

web-сайт: <http://neonat.org.ua/uk/>

Заповнену анкету надсилати на e-mail: rkdvita@gmail.com

МІЖНАРОДНІ ПРАВИЛА ЦИТУВАННЯ ТА ПОСИЛАННЯ В НАУКОВИХ РОБОТАХ

ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

Сфера застосування – медицина та фізичні науки

Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

Парафраз. Не береться в лапки.

Цитата всередині рядка. Береться в лапки.

Блокова цитата (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).

Подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

- 1) порядковий номер у круглих дужках: (1);
- 2) порядковий номер у квадратних дужках: [1];
- 3) порядковий надрядковий цифровий індекс: ¹.

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

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

Наприклад:

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

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

У своєму дослідженні, Джонс¹

Наприклад:

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

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

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

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

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

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

Наприклад:

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

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

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

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

Наприклад:

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

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

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

УПОРЯДКУВАННЯ СПИСКУ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

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

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

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

Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

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

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

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

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

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

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

- англомовні: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>²¹
- україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf¹

	Схема	Приклад
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ильченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilja. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.
	*якщо не перше	

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

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

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

Матеріали конференцій (електронні):	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД. або Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.	Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nouu.org.ua/article/view/37210 Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/
Електронний ресурс (веб-сайт)	Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.uran.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376 Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsky botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnogenykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

Автор-укладач: Марія Федорець

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

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»
2018 год**

Разделы журнала:

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

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

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

К статье прилагаются:

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

Структура статьи

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

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

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

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

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

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

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

4. Текст статьи должен иметь следующие разделы:

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

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

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

- случаи из практики - авторское решение изложения материала.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование.

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

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

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

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

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

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

Положение об авторских правах

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

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

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

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

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

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

При подаче статьи указываются:

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

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

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

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

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

Материалы для публикации и сопроводительные документы подаются на официальный сайт журнала: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

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

Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:

+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

Переписка по вопросам издательской деятельности:

Контактный адрес:

Проф. Годованец Ю.Д.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

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

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактный телефон: +38 (050) 6189959

Переписка по вопросам размещения рекламы и информации о лекарственных средствах:

Редакционный отдел ООО «РА» Дольче Вита », руководитель Шейко Ирина Петровна.

Адрес: проулок Бехтеревский, 4Б, г. Киев, 04053, Украина.

код ЄГРПОУ 37905676,

№ свидетельства плательщика НДС 200007843, ИНН 379056726511

Контактный телефон: 044-3313822

e-mail: rkdvita@gmail.com

Расчетный счет: 26001060743841 в КГРУ ПАО «КБ» Приват Банк », МФО 321842

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

Подписка проводится через редакционный отдела журнала.

Образец анкеты подписки представлен на сайте ВОО «Ассоциация неонатологов Украины»

Web- сайт: <http://neonat.org.ua/uk/>

Заполненную анкету присылать на e-mail: rkdvita@gmail.com

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE»
2018**

Chapters of the journal:

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

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

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

The article is supplied with:

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

Structure of the article

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

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

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

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian

scientific-educational telecommunication network “URAN” offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian and Russian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:

when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovnky.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

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

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

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Hodovanets Yulia, MD, Professor

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Contact phone: +38 (050) 6189959

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.

Коректор літературного тексту - Стахова Т.С.
Редагування бібліографічних посилань - Ширенкова А.О.
Редагування англійського тексту – Пятчанин Ю.С.
Дизайн та комп'ютерна верстка – Вашуленко Н.П.

Усі статті рецензовані.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників

Підписано до друку 25.06.2018. Формат 64x90/9. Папір офсетний
Гарнітура times new roman. Друк офсетний.

Ум-друк. арк. 17.0
Тираж 1000 пр. Зам. №1060
Віддруковано: ТОВ "Типографія "Глосс".
02094 м. Київ, бул. Верховної Ради, буд. 21-а оф.78
тел./факс.: 044 586 43 59

Видавництво «КЖД «Софія»
Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.